(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109069480 A
(43)申请公布日 2018.12.21

(21)申请号 201680081891.5

(22)申请日 2016.12.30

(30)优先权数据
62/273,187 2015.12.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.08.15

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/069581 2016.12.30

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/117569 EN 2017.07.06

(71)申请人 阿达玛斯医药公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 J·阮尹 D·切诺夫 S·戈什 G·T·温特 T·J·富斯

(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所 11517
代理人 何箏 顾云峰

(51)Int.Cl.
A61K 31/395(2006.01)
A61K 31/192(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)
A61K 31/19(2006.01)
A61P 25/08(2006.01)

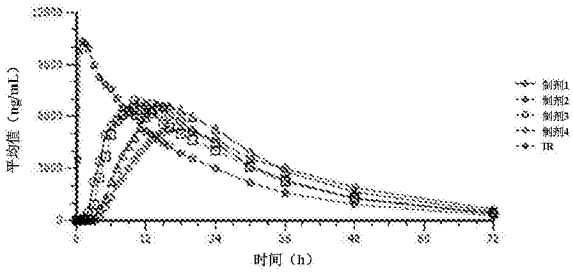
权利要求书22页 说明书89页 附图16页

(54)发明名称

用于治疗与癫痫相关的病症的方法和组合物

(57)摘要

本发明提供用于将药物组合物给药至人类患者的组合物和方法。所述组合物以治疗有效剂量每日一次口服给药至患者。所述药物组合物包含选自由布立西坦、双丙戊酸盐、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组中的药物以及至少一种赋形剂。所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延长释放形式。所述药物组合物具有权利要求所述的药代动力学特性。



CN 109069480 A

1.一种将药物组合物给药至人类患者的方法，所述方法包括将治疗有效剂量的所述药物组合物每日一次口服给药至所述人类患者，

其中所述药物组合物包含(i)选自由布立西坦、双丙戊酸盐、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组中的药物以及(ii)至少一种赋形剂，

其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延长释放形式，

其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{0-4}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的4％。

2.根据权利要求1所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{4-8}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的14％。

3.根据权利要求1或权利要求2所述的方法，其中所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。

4.根据权利要求1或权利要求2所述的方法，其中所述药物是拉考沙胺。

5.根据权利要求1-4中的一项所述的方法，其中所述治疗有效剂量是300至900mg所述药物。

6.根据权利要求1-4中的一项所述的方法，其中所述治疗有效剂量是400至800mg所述药物。

7.根据权利要求1-4中的一项所述的方法，其中所述治疗有效剂量是450至800mg所述药物。

8.根据权利要求1-7中的一项所述的方法，其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。

9.根据权利要求1-8中的一项所述的方法，其中当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。

10.根据权利要求1-9中的一项所述的方法，其中所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

11.根据权利要求1-10中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{4-8}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的8％。

12.根据权利要求1-11中的一项所述的方法，其中：

所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，以及

其中，当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，浮动为40％至200％。

13.根据权利要求1-12中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的dC/dT小于每毫克所述药物的2.2ng/ml/hr。

14.根据权利要求1-13中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的dC/dT小于1μg/ml/hr。

15.根据权利要求1-14中的一项所述的方法，其中所述组合物以预定给药时间给药，所述预定给药时间是由所述药物组合物的禁食的人体药代动力学研究确定的时间，且所述预定时间是如下时间：在所述时间将所述药物组合物每日一次给药至所述药代动力学研究的人类受试者会提供C-ave-日，所述C-ave-日比C-ave-夜大20％至100％，其中，所述C-ave-日是在上午9点到下午6点期间测定的所述药物的平均血药浓度，所述C-ave-夜是从晚上11点到上午8点期间测定的所述药物的平均血药浓度。

16.根据权利要求1-15中的一项所述的方法，其中：

所述药物组合物具有溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于以下内容中的三项或更多项：(a)在1小时释放少于10％，(b)在2小时释放少于15％，(c)在4小时释放少于25％，(d)在9小时释放至少35％，(e)在12小时释放至少65％，其中，所述溶出如下进行：在37±0.5℃下在900mL模拟胃液(pH 1.2)中进行前两个小时，然后在37±0.5℃下在900mL模拟肠液(pH 6.8)中进行随后的四小时，然后在37±0.5℃下在900mL磷酸盐缓冲液(pH7.5)进行随后的18小时，其中所有的溶出均以100rpm的转速在USP装置1(篮)中进行，以及

其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时。

17.一种将药物组合物给药至人类患者的方法，所述方法包括将治疗有效剂量的所述药物组合物每日一次口服给药至所述人类患者，

其中所述药物组合物包含(i)选自由布立西坦、双丙戊酸盐、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组中的药物以及(ii)至少一种赋形剂，

其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延长释放形式，

其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{4-8}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的8％。

18.根据权利要求17所述的方法，其中所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。

19.根据权利要求17所述的方法，其中所述药物是拉考沙胺。

20.根据权利要求17-19中的一项所述的方法，其中所述治疗有效剂量是300至900mg所述药物。

21.根据权利要求17-19中的一项所述的方法，其中所述治疗有效剂量是400至800mg所

述药物。

22.根据权利要求17-19中的一项所述的方法，其中所述治疗有效剂量是450至800mg所述药物。

23.根据权利要求17-22中的一项所述的方法，其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。

24.根据权利要求17-23中的一项所述的方法，其中当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。

25.根据权利要求17-24中的一项所述的方法，其中所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

26.根据权利要求17-25中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{0-4}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的4％。

27.根据权利要求17-26中的一项所述的方法，其中：

所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，以及

其中，当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，浮动为75％至200％。

28.根据权利要求17-27中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的dC/dT小于每毫克所述药物的2.2ng/ml/hr。

29.根据权利要求17-28中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的dC/dT小于1μg/ml/hr。

30.根据权利要求17-29中的一项所述的方法，其中所述组合物以预定给药时间给药，所述预定给药时间是由所述药物组合物的禁食的人体药代动力学研究确定的时间，且所述预定时间是如下时间：在所述时间将所述药物组合物每日一次给药至所述药代动力学研究的人类受试者会提供C-ave-日，所述C-ave-日比C-ave-夜大20％至100％，其中，所述C-ave-日是在上午9点到下午6点期间测定的所述药物的平均血药浓度，所述C-ave-夜是从晚上11点到上午8点期间测定的所述药物的平均血药浓度。

31.根据权利要求17-30中的一项所述的方法，其中：

所述药物组合物具有溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于以下内容中的三项或更多项：(a)在1小时释放少于10％，(b)在2小时释放少于15％，(c)在4小时释放少于25％，(d)在

9小时释放至少35%，(e)在12小时释放至少65%，其中，所述溶出如下进行：在37±0.5℃下在900mL模拟胃液(pH 1.2)中进行前两个小时，然后在37±0.5℃下在900mL模拟肠液(pH 6.8)中进行随后的四小时，然后在37±0.5℃下在900mL磷酸盐缓冲液(pH7.5)进行随后的18小时，其中所有的溶出均以100rpm的转速在USP装置1(篮)中进行，以及

其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时。

32.一种将药物组合物给药至人类患者的方法，所述方法包括将治疗有效剂量的所述药物组合物每日一次口服给药至所述人类患者，

其中所述药物组合物包含(i)选自由布立西坦、双丙戊酸盐、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组中的药物以及(ii)至少一种赋形剂，

其中，所述赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延长释放形式，

其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，以及

其中，当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，浮动为40%至200%。

33.根据权利要求32所述的方法，其中所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。

34.根据权利要求32所述的方法，其中所述药物是拉考沙胺。

35.根据权利要求32-34中的一项所述的方法，其中所述治疗有效剂量是300至900mg所述药物。

36.根据权利要求32-34中的一项所述的方法，其中所述治疗有效剂量是400至800mg所述药物。

37.根据权利要求32-34中的一项所述的方法，其中所述治疗有效剂量是450至800mg所述药物。

38.根据权利要求32-37中的一项所述的方法，其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。

39.根据权利要求32-38中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为12至20小时。

40.根据权利要求32-39中的一项所述的方法，其中当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。

41.根据权利要求32-40中的一项所述的方法，其中当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在

于，通过将所述药物组合物给药至禁食的药代动力学研究的受试者的测定，浮动为50％至100％。

42.根据权利要求32-41中的一项所述的方法，其中当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，浮动为60％至200％。

43.根据权利要求32-42中的一项所述的方法，其中所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

44.根据权利要求32-43中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{0-4}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的4％。

45.根据权利要求32-44中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{4-8}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的8％。

46.根据权利要求32-45中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的dC/dT小于每毫克所述药物的2.2ng/ml/hr。

47.根据权利要求32-46中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的dC/dT小于1μg/ml/hr。

48.根据权利要求32-47中的一项所述的方法，其中所述药物组合物以预定给药时间给药，所述预定给药时间是由所述药物组合物的禁食人体药代动力学研究确定的时间，且所述预定时间是如下时间：在所述时间将所述药物组合物每日一次给药至所述药代动力学研究的人类受试者会提供C-ave-日，所述C-ave-日比C-ave-夜大20％至100％，其中，所述C-ave-日是在上午9点到下午6点期间测定的所述药物的平均血药浓度，所述C-ave-夜是从晚上11点到上午8点期间测定的所述药物的平均血药浓度。

49.根据权利要求32-48中的一项所述的方法，其中：

所述药物组合物具有溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于以下内容中的三项或更多项：(a)在1小时释放少于10％，(b)在2小时释放少于15％，(c)在4小时释放少于25％，(d)在9小时释放至少35％，(e)在12小时释放至少65％，其中，所述溶出如下进行：在37±0.5℃下在900mL模拟胃液(pH 1.2)中进行前两个小时，然后在37±0.5℃下在900mL模拟肠液(pH 6.8)中进行随后的四小时，然后在37±0.5℃下在900mL磷酸盐缓冲液(pH7.5)进行随后的18小时，其中所有的溶出均以100rpm的转速在USP装置1(篮)中进行，以及

其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8

至20小时。

50.一种将药物组合物给药至人类患者的方法，所述方法包括将治疗有效剂量的所述药物组合物每日一次口服给药至所述人类患者，

其中所述药物组合物包含(i)选自由布立西坦、双丙戊酸盐、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组中的药物以及(ii)至少一种赋形剂，

其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延长释放形式，

其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的每毫克的dC/dT小于所述药物的2.2ng/ml/hr。

51.根据权利要求50所述的方法，其中所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。

52.根据权利要求50所述的方法，其中所述药物是拉考沙胺。

53.根据权利要求50-52中的一项所述的方法，其中所述治疗有效剂量是300至900mg所述药物。

54.根据权利要求50-52中的一项所述的方法，其中所述治疗有效剂量是400至800mg所述药物。

55.根据权利要求50-52中的一项所述的方法，其中所述治疗有效剂量是450至800mg所述药物。

56.根据权利要求50-55中的一项所述的方法，其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。

57.根据权利要求50-56中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为12至20小时。

58.根据权利要求50-57中的一项所述的方法，其中当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。

59.根据权利要求50-58中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，给药后的最初2小时内的每毫克所述药物的dC/dT小于1.4ng/ml/hr。

60.根据权利要求50-59中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，给药后的最初2小时内的每毫克所述药物的dC/dT小于1.0ng/ml/hr。

61.根据权利要求50-60中的一项所述的方法，其中所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

62.根据权利要求50-61中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血

药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{0-4}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的4％。

63.根据权利要求50-62中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{4-8}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的8％。

64.根据权利要求50-63中的一项所述的方法，其中：

所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，以及

其中，当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，浮动为75％至200％。

65.根据权利要求50-64中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的dC/dT小于1μg/ml/hr。

66.根据权利要求50-65中的一项所述的方法，其中所述组合物以预定给药时间给药，所述预定给药时间是由所述药物组合物的禁食的人体药代动力学研究确定的时间，且所述预定时间是如下时间：在所述时间将所述药物组合物每日一次给药至所述药代动力学研究的人类受试者会提供C-ave-日，所述C-ave-日比C-ave-夜大20％至100％，其中，所述C-ave-日是在上午9点到下午6点期间测定的所述药物的平均血药浓度，所述C-ave-夜是从晚上11点到上午8点期间测定的所述药物的平均血药浓度。

67.根据权利要求50-66中的一项所述的方法，其中：

所述药物组合物具有溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于以下内容中的三项或更多项：(a)在1小时释放少于10％，(b)在2小时释放少于15％，(c)在4小时释放少于25％，(d)在9小时释放至少35％，(e)在12小时释放至少65％，其中，所述溶出如下进行：在37±0.5℃下在900mL模拟胃液(pH 1.2)中进行前两个小时，然后在37±0.5℃下在900mL模拟肠液(pH 6.8)中进行随后的四小时，然后在37±0.5℃下在900mL磷酸盐缓冲液(pH7.5)进行随后的18小时，其中所有的溶出均以100rpm的转速在USP装置1(篮)中进行，以及

其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时。

68.一种将药物组合物给药至人类患者的方法，所述方法包括将治疗有效剂量的所述药物组合物每日一次口服给药至所述人类患者，

其中，所述药物组合物包含(i)选自由布立西坦、双丙戊酸盐、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组中的药物，以及(ii)至少一种赋形剂，

其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延长释放形式，

其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的dC/dT小于1ng/ml/hr。

69.根据权利要求68所述的方法，其中所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。

70.根据权利要求68所述的方法，其中所述药物是拉考沙胺。

71.根据权利要求68-70中的一项所述的方法，其中所述治疗有效剂量是300至900mg所述药物。

72.根据权利要求68-70中的一项所述的方法，其中所述治疗有效剂量是400至800mg所述药物。

73.根据权利要求68-70中的一项所述的方法，其中所述治疗有效剂量是450至800mg所述药物。

74.根据权利要求68-73中的一项所述的方法，其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。

75.根据权利要求68-74中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为12至20小时。

76.根据权利要求68-75中的一项所述的方法，其中当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。

77.根据权利要求68-76中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，给药后的最初2小时内的dC/dT小于0.6ng/ml/hr。

78.根据权利要求68-77中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，给药后的最初2小时内的dC/dT小于0.3ng/ml/hr。

79.根据权利要求68-78中的一项所述的方法，其中所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

80.根据权利要求68-79中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{0-4}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的4%。

81.根据权利要求68-80中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{4-8}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的8%。

82.根据权利要求68-81中的一项所述的方法，其中：

所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，以及

其中，当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，浮动为75％至200％。

83.根据权利要求68-82中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的dC/dT小于每毫克所述药物的2.2ng/ml/hr。

84.根据权利要求68-83中的一项所述的方法，其中所述组合物以预定给药时间给药，所述预定给药时间是由所述药物组合物的禁食的人体药代动力学研究确定的时间，且所述预定时间是如下时间：在所述时间将所述药物组合物每日一次给药至所述药代动力学研究的人类受试者会提供C-ave-日，所述C-ave-日比C-ave-夜大20％至100％，其中，所述C-ave-日是在上午9点到下午6点期间测定的所述药物的平均血药浓度，所述C-ave-夜是从晚上11点到上午8点期间测定的所述药物的平均血药浓度。

85.根据权利要求68-84中的一项所述的方法，其中：

所述药物组合物具有溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于以下内容中的三项或更多项：(a)在1小时释放少于10％，(b)在2小时释放少于15％，(c)在4小时释放少于25％，(d)在9小时释放至少35％，(e)在12小时释放至少65％，其中，所述溶出如下进行：在37±0.5℃下在900mL模拟胃液(pH 1.2)中进行前两个小时，然后在37±0.5℃下在900mL模拟肠液(pH 6.8)中进行随后的四小时，然后在37±0.5℃下在900mL磷酸盐缓冲液(pH7.5)进行随后的18小时，其中所有的溶出均以100rpm的转速在USP装置1(篮)中进行，以及

其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时。

86.一种将药物组合物给药至人类患者的方法，所述方法包括将治疗有效剂量的所述药物组合物以预定给药时间每日一次口服给药至所述人类患者，

其中所述药物组合物包含(i)选自由布立西坦、双丙戊酸盐、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组中的药物以及(ii)至少一种赋形剂，

其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延长释放形式，

其中，所述预定给药时间是由所述药物组合物的禁食的人体药代动力学研究确定的时间，且所述预定时间是如下时间：在所述时间将所述药物组合物每日一次给药至所述药代动力学研究的人类受试者会提供C-ave-日，所述C-ave-日比C-ave-夜大20％至100％，其中，所述C-ave-日是在上午9点到下午6点期间测定的所述药物的平均血药浓度，所述C-ave-夜是从晚上11点到上午8点期间测定的所述药物的平均血药浓度。

87.根据权利要求86所述的方法，其中所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。

88.根据权利要求86所述的方法，其中所述药物是拉考沙胺。

89.根据权利要求86-88中的一项所述的方法，其中所述治疗有效剂量是300至900mg所述药物。

90.根据权利要求86-88中的一项所述的方法，其中所述治疗有效剂量是400至800mg所述药物。

91.根据权利要求86-88中的一项所述的方法，其中所述治疗有效剂量是450至800mg所述药物。

92.根据权利要求86-91中的一项所述的方法，其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。

93.根据权利要求86-92中的一项所述的方法，其中所述预定给药时间是就寝前0-4小时。

94.根据权利要求86-93中的一项所述的方法，其中所述预定给药时间是在晚上8点到午夜12点之间。

95.根据权利要求86-92中的一项所述的方法，其中所述预定给药时间是在醒来后的0-3小时。

96.根据权利要求86-92或95中的一项所述的方法，其中所述预定给药时间是在上午5点到上午9点之间。

97.根据权利要求86-89中的一项所述的方法，其中所述预定时间是如下时间：在所述时间将所述药物组合物每日一次给药至所述药代动力学研究的人类受试者会提供C-ave-日，所述C-ave-日比C-ave-夜大30％至100％，其中所述C-ave-日是在上午9点到下午6点期间测定的所述药物的平均血药浓度，所述C-ave-夜是从晚上11点到上午8点期间测定的所述药物的平均血药浓度。

98.根据权利要求86-97中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时。

99.根据权利要求86-98中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为12至20小时。

100.根据权利要求86-97中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为5至10小时。

101.根据权利要求86-100中的一项所述的方法，其中当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。

102.根据权利要求86-101中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物的AUC0-inf提供等同于IR的AUC。

103.根据权利要求86-102中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的

血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{0-4}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的4％。

104.根据权利要求86-103中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{4-8}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的8％。

105.根据权利要求86-104中的一项所述的方法，其中：

所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，以及

其中，当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，浮动为75％至200％。

106.根据权利要求86-105中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的dC/dT小于每毫克所述药物的2.2ng/ml/hr。

107.根据权利要求86-106中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的dC/dT小于1μg/ml/hr。

108.根据权利要求86-107中的一项所述的方法，其中：

所述药物组合物具有溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于以下内容中的三项或更多项：(a)在1小时释放少于10％，(b)在2小时释放少于15％，(c)在4小时释放少于25％，(d)在9小时释放至少35％，(e)在12小时释放至少65％，其中，所述溶出如下进行：在37±0.5℃下在900mL模拟胃液(pH 1.2)中进行前两个小时，然后在37±0.5℃下在900mL模拟肠液(pH 6.8)中进行随后的四小时，然后在37±0.5℃下在900mL磷酸盐缓冲液(pH7.5)进行随后的18小时，其中所有的溶出均以100rpm的转速在USP装置1(篮)中进行，以及

其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时。

109.一种将药物组合物给药至人类患者的方法，所述方法包括将治疗有效剂量的所述药物组合物每日一次口服给药至所述人类患者，

其中所述药物组合物包含(i)选自由布立西坦、双丙戊酸盐、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组中的药物以及(ii)至少一种赋形剂，

其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延长释放形式，

其中，所述药物组合物具有溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于以下内容中的三项或

更多项：(a)在1小时释放少于10％，(b)在2小时释放少于15％，(c)在4小时释放少于25％，(d)在9小时释放至少35％，(e)在12小时释放至少65％，其中，所述溶出如下进行：在37±0.5℃下在900mL模拟胃液(pH 1.2)中进行前两个小时，然后在37±0.5℃下在900mL模拟肠液(pH 6.8)中进行随后的四小时，然后在37±0.5℃下在900mL磷酸盐缓冲液(pH7.5)进行随后的18小时，其中所有的溶出均以100rpm的转速在USP装置1(篮)中进行，以及

其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时。

110.根据权利要求109所述的方法，其中所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。

111.根据权利要求109所述的方法，其中所述药物是拉考沙胺。

112.根据权利要求109-111中的一项所述的方法，其中所述治疗有效剂量是300至900mg所述药物。

113.根据权利要求109-111中的一项所述的方法，其中所述治疗有效剂量是400至800mg所述药物。

114.根据权利要求109-111中的一项所述的方法，其中所述治疗有效剂量是450至800mg所述药物。

115.根据权利要求109-114中的一项所述的方法，其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。

116.根据权利要求109-115中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为12至20小时。

117.根据权利要求109-116中的一项所述的方法，其中当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。

118.根据权利要求109-117中的一项所述的方法，其中所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

119.根据权利要求109-118中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{0-4}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的4％。

120.根据权利要求109-119中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{4-8}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的8％。

121.根据权利要求109-120中的一项所述的方法，其中：

所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20

小时，以及

其中，当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，浮动为75％至200％。

122.根据权利要求109-121中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的dC/dT小于每毫克所述药物的2.2ng/ml/hr。

123.根据权利要求109-122中的一项所述的方法，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的dC/dT小于1μg/ml/hr。

124.根据权利要求109-123中的一项所述的方法，其中所述组合物以预定给药时间给药，所述预定给药时间是由所述药物组合物的禁食的人体药代动力学研究确定的时间，且所述预定时间是如下时间：在所述时间将所述药物组合物每日一次给药至所述药代动力学研究的人类受试者会提供C-ave-日，所述C-ave-日比C-ave-夜大20％至100％，其中，所述C-ave-日是在上午9点到下午6点期间测定的所述药物的平均血药浓度，所述C-ave-夜是从晚上11点到上午8点期间测定的所述药物的平均血药浓度。

125.一种用于口服给药至人类的药物组合物，所述药物组合物包含(i)50mg至900mg选自由布立西坦、双丙戊酸盐、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组中的药物，以及(ii)至少一种赋形剂，

其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延长释放形式，

其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，$pAUC_{0-4}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的4％。

126.根据权利要求125所述的组合物，其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{4-8}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的14％。

127.根据权利要求125或126所述的组合物，其中所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。

128.根据权利要求125或权利要求126所述的组合物，其中所述药物是拉考沙胺。

129.根据权利要求125-128中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括150mg到900mg所述药物。

130.根据权利要求125-128中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括200mg到800mg所述药物。

131.根据权利要求125-128中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括225mg到800mg所述药物。

132.根据权利要求125-128中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括250mg到800mg所述药物。

133.根据权利要求125-132中的一项所述的组合物，其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。

134.根据权利要求125-133中的一项所述的组合物，其中当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。

135.根据权利要求125-134中的一项所述的组合物，其中所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

136.根据权利要求125-135中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{4-8}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的8％。

137.根据权利要求125-136中的一项所述的药物组合物，其中：

所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，以及

其中，当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，浮动为75％至200％。

138.根据权利要求125-137中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内每毫克所述药物的dC/dT小于2.2ng/ml/hr。

139.根据权利要求125-138中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的dC/dT小于1μg/ml/hr。

140.根据权利要求125-139中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于以下内容中的三项或更多项：(a)在1小时释放少于10％，(b)在2小时释放少于15％，(c)在4小时释放少于25％，(d)在9小时释放至少35％，(e)在12小时至少65％，其中，所述溶出如下进行：在37±0.5℃下在900mL模拟胃液(pH1.2)中进行前两个小时，然后在37±0.5℃下在900mL模拟肠液(pH 6.8)中进行随后的四小时，然后在37±0.5℃下在900mL磷酸盐缓冲液(pH 7.5)进行随后的18小时，其中所有的溶出均以100rpm的转速在USP装置1(篮)中进行，以及

其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时。

141.一种用于口服给药至人类的药物组合物，所述药物组合物包含(i)50mg至900mg选自由布立西坦、双丙戊酸盐、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸和前述中任意者的

药学上可接受的盐组成的群组中的药物，以及(ii)至少一种赋形剂，

其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延长释放形式，

其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{4-8}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的8％。

142.根据权利要求141所述的组合物，其中所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。

143.根据权利要求141所述的组合物，其中所述药物是拉考沙胺。

144.根据权利要求141-143中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括150mg到900mg所述药物。

145.根据权利要求141-143中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括200mg到800mg所述药物。

146.根据权利要求141-143中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括225mg到800mg所述药物。

147.根据权利要求141-143中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括250mg到800mg所述药物。

148.根据权利要求141-147中的一项所述的组合物，其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。

149.根据权利要求141-148中的一项所述的组合物，其中，当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。

150.根据权利要求141-149中的一项所述的组合物，其中所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

151.根据权利要求141-150中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{0-4}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的4％。

152.根据权利要求141-151中的一项所述的药物组合物，其中：

所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，并且其中，当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，浮动为75％至200％。

153.根据权利要求141-152中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内每毫克所述药物的dC/dT小于2.2ng/ml/hr。

154.根据权利要求141-153中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有所

述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的dC/dT小于1μg/ml/hr。

155.根据权利要求141-154中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于以下内容中的三项或更多项：(a)在1小时释放少于10％，(b)在2小时释放少于15％，(c)在4小时释放少于25％，(d)在9小时释放至少35％，(e)在12小时至少65％，其中，所述溶出如下进行：在37±0.5℃下在900mL模拟胃液(pH1.2)中进行前两个小时，然后在37±0.5℃下在900mL模拟肠液(pH 6.8)中进行随后的四小时，然后在37±0.5℃下在900mL磷酸盐缓冲液(pH 7.5)进行随后的18小时，其中所有的溶出均以100rpm的转速在USP装置1(篮)中进行，以及

其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时。

156.一种用于口服给药至人类的药物组合物，所述药物组合物包含(i)50mg至900mg选自由布立西坦、双丙戊酸盐、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组中的药物，以及(ii)至少一种赋形剂，

其中，所述赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延长释放形式，

其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，以及

其中，当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，浮动为40％至200％。

157.根据权利要求156所述的组合物，其中所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。

158.根据权利要求156所述的组合物，其中所述药物是拉考沙胺。

159.根据权利要求156-158中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括150mg到900mg所述药物。

160.根据权利要求156-158中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括200mg到800mg所述药物。

161.根据权利要求156-158中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括225mg到800mg所述药物。

162.根据权利要求156-158中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括250mg到800mg所述药物。

163.根据权利要求156-162中的一项所述的组合物，其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。

164.根据权利要求156-163中的一项所述的组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为12至20小时。

165.根据权利要求156-164中的一项所述的组合物，其中，当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。

166.根据权利要求156-165中的一项所述的组合物，其中当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，浮动为50％至100％。

167.根据权利要求156-166中的一项所述的组合物，其中当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，浮动为60％至200％。

168.根据权利要求156-167中的一项所述的组合物，其中所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

169.根据权利要求156-168中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{0-4}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的4％。

170.根据权利要求156-169中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{4-8}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的8％。

171.根据权利要求156-170中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内每毫克所述药物的dC/dT小于2.2ng/ml/hr。

172.根据权利要求156-171中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的dC/dT小于1μg/ml/hr。

173.根据权利要求156-172中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于以下内容中的三项或更多项：(a)在1小时释放少于10％，(b)在2小时释放少于15％，(c)在4小时释放少于25％，(d)在9小时释放至少35％，(e)在12小时至少65％，其中，所述溶出如下进行：在37±0.5℃下在900mL模拟胃液(pH 1.2)中进行前两个小时，然后在37±0.5℃下在900mL模拟肠液(pH 6.8)中进行随后的四小时，然后在37±0.5℃下在900mL磷酸盐缓冲液(pH 7.5)进行随后的18小时，其中所有的溶出均以100rpm的转速在USP装置1(篮)中进行，以及

其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8

至20小时。

174.一种用于口服给药至人类的药物组合物，所述药物组合物包含(i)50mg至900mg选自由布立西坦、双丙戊酸盐、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组中的药物，以及(ii)至少一种赋形剂，

其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延长释放形式，

其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的每毫克的dC/dT小于所述药物的2.2ng/ml/hr。

175.根据权利要求174所述的组合物，其中所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。

176.根据权利要求174所述的组合物，其中所述药物是拉考沙胺。

177.根据权利要求174-176中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括150mg到900mg所述药物。

178.根据权利要求174-176中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括200mg到800mg所述药物。

179.根据权利要求174-176中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括225mg到800mg所述药物。

180.根据权利要求174-176中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括250mg到800mg所述药物。

181.根据权利要求174-180中的一项所述的组合物，其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。

182.根据权利要求174-181中的一项所述的组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为12至20小时。

183.根据权利要求174-182中的一项所述的组合物，其中，当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。

184.根据权利要求174-183中的一项所述的组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，给药后的最初2小时内的每毫克所述药物的dC/dT小于1.4ng/ml/hr。

185.根据权利要求174-183中的一项所述的组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，给药后的最初2小时内的每毫克所述药物的dC/dT小于1.0ng/ml/hr。

186.根据权利要求174-185中的一项所述的组合物，其中所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

187.根据权利要求174-186中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有所

述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{0-4}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的4％。

188.根据权利要求174-187中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{4-8}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的8％。

189.根据权利要求174-188中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内每毫克所述药物的dC/dT小于2.2ng/ml/hr。

190.根据权利要求174-189中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的dC/dT小于1μg/ml/hr。

191.根据权利要求174-190中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于以下内容中的三项或更多项：(a)在1小时释放少于10％，(b)在2小时释放少于15％，(c)在4小时释放少于25％，(d)在9小时释放至少35％，(e)在12小时至少65％，其中，所述溶出如下进行：在37±0.5℃下在900mL模拟胃液(pH 1.2)中进行前两个小时，然后在37±0.5℃下在900mL模拟肠液(pH 6.8)中进行随后的四小时，然后在37±0.5℃下在900mL磷酸盐缓冲液(pH 7.5)进行随后的18小时，其中所有的溶出均以100rpm的转速在USP装置1(篮)中进行，以及

其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时。

192.一种用于口服给药至人类的药物组合物，所述药物组合物包含(i)50mg至900mg选自由布立西坦、双丙戊酸盐、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组中的药物，以及(ii)至少一种赋形剂，

其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延长释放形式，

其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的dC/dT小于1ng/ml/hr。

193.根据权利要求192所述的组合物，其中所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。

194.根据权利要求192所述的组合物，其中所述药物是拉考沙胺。

195.根据权利要求192-194中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括150mg到900mg所述药物。

196.根据权利要求192-194中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括200mg到800mg所述药物。

197.根据权利要求192-194中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括225mg到800mg所述药物。

198.根据权利要求192-194中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括250mg到800mg所述药物。

199.根据权利要求192-198中的一项所述的组合物，其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。

200.根据权利要求192-199中的一项所述的组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为12至20小时。

201.根据权利要求192-200中的一项所述的组合物，其中通过给药所述药物组合物的测定，当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。

202.根据权利要求192-201中的一项所述的组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，给药后的最初2小时内的dC/dT小于0.6μg/ml/hr。

203.根据权利要求192-202中的一项所述的组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，给药后的最初2小时内的dC/dT小于0.3μg/ml/hr。

204.根据权利要求192-203中的一项所述的组合物，其中所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

205.根据权利要求192-204中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{0-4}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的4％。

206.根据权利要求192-205中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{4-8}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的8％。

207.根据权利要求192-206中的一项所述的药物组合物，其中：

所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，以及

其中，当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，浮动为75％至200％。

208.根据权利要求192-207中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有所

述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内每毫克所述药物的dC/dT小于2.2ng/ml/hr。

209.根据权利要求192-208中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于以下内容中的三项或更多项：(a)在1小时释放少于10％，(b)在2小时释放少于15％，(c)在4小时释放少于25％，(d)在9小时释放至少35％，(e)在12小时至少65％，其中，所述溶出如下进行：在37±0.5℃下在900mL模拟胃液(pH 1.2)中进行前两个小时，然后在37±0.5℃下在900mL模拟肠液(pH 6.8)中进行随后的四小时，然后在37±0.5℃下在900mL磷酸盐缓冲液(pH 7.5)进行随后的18小时，其中所有的溶出均以100rpm的转速在USP装置1(篮)中进行，以及

其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时。

210.一种用于口服给药至人类的药物组合物，所述药物组合物包含(i)50mg至900mg选自由布立西坦、双丙戊酸盐、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组中的药物，以及(ii)至少一种赋形剂，

其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延长释放形式，

其中，所述药物组合物具有溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于以下内容中的三项或更多项：(a)在1小时释放少于10％，(b)在2小时释放少于15％，(c)在4小时释放少于25％，(d)在9小时释放至少35％，(e)在12小时至少65％，其中，所述溶出如下进行：在37±0.5℃下在900mL模拟胃液(pH 1.2)中进行前两个小时，然后在37±0.5℃下在900mL模拟肠液(pH 6.8)中进行随后的四小时，然后在37±0.5℃下在900mL磷酸盐缓冲液(pH 7.5)进行随后的18小时，其中所有的溶出均以100rpm的转速在USP装置1(篮)中进行，以及

其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时。

211.根据权利要求210所述的组合物，其中所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。

212.根据权利要求210所述的组合物，其中所述药物是拉考沙胺。

213.根据权利要求210-212中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括150mg到900mg所述药物。

214.根据权利要求210-212中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括200mg到800mg所述药物。

215.根据权利要求210-212中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括225mg到800mg所述药物。

216.根据权利要求210-212中的一项所述的组合物，其中所述组合物包括250mg到800mg所述药物。

217.根据权利要求210-216中的一项所述的组合物，其中所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。

218.根据权利要求210-217中的一项所述的组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为12至20小时。

219.根据权利要求210-218中的一项所述的组合物，其中，当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。

220.根据权利要求210-219中的一项所述的组合物，其中所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

221.根据权利要求210-220中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{0-4}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的4％。

222.根据权利要求210-221中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{4-8}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的8％。

223.根据权利要求210-222中的一项所述的药物组合物，其中：

所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，以及

其中，当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，浮动为75％至200％。

224.一种根据权利要求210-223中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的每毫克所述药物的dC/dT小于2.2ng/ml/hr。

225.根据权利要求210-224中的一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的dC/dT小于1μg/ml/hr。

用于治疗与癫痫相关的病症的方法和组合物

[0001] 本申请要求于2015年12月30日提交的美国专利申请62/273,187的权益,其全部内容通过引用的方式并入本文。

发明领域

[0002] 本发明的领域涉及用于治疗癫痫(seizure)相关病症的抗癫痫化合物的延长释放组合物及其使用方法。

背景技术

[0003] 癫痫症(epilepsy)和癫痫相关病症每年影响美国近300万人,估计每年直接和间接成本为176亿美元。美国每年报告20万癫痫新病例,美国人口的大约10%在其一生中会经历至少一次癫痫。癫痫会极大地影响生活质量和日常生活活动,特别是白天发生的诸如烹饪、清洁和驾驶的活动。

[0004] 目前市场上存在许多抗惊厥药物用于治疗症状或处理癫痫症和其他癫痫病症,包括拉考沙胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯、丙戊酸盐和唑尼沙胺。这些药剂具有适中或有限的疗效,只有约三分之一的患者对单药治疗有反应。

[0005] 关于人类睡眠-觉醒周期过程中的癫痫分布或24小时内的癫痫的时间分布的数据很少,而且是可变的。根据在三级癫痫症和睡眠中心内的回顾性研究,对176名患者(76名儿童,100名成人)进行了持续脑电图(EEG)和视频监测。记录了超过800次的癫痫。在上午11点至下午5点之间发作的癫痫比一天中的任何其他时间明显更多,而在晚上11点至早上5点之间检测到明显更少的癫痫。结果表明,癫痫趋于以昼行性模式发生,其特征在于中午达到峰值而夜间频率较低(Hofstra等人,2009)。具有与癫痫发作的昼行性模式同步的PK特征的抗癫痫药物(AED)的每日一次调节释放制剂可能在临床上是有利的。

[0006] 需要改进用于治疗这些疾病和病症的治疗剂和方法。目前批准的AEDs(立即释放和延长释放形式)并未匹配峰值血药浓度与最高癫痫易感时间,导致癫痫控制不理想。例如,具有短半衰期的立即释放产品(例如拉考沙胺和左乙拉西坦)预计在癫痫发作高负担的一天中的长时间内具有相对较低的血药浓度。此外,目前批准的半衰期长的AED与安全问题有关,包括黑匣子警告(例如,拉莫三嗪和唑尼沙胺)以及增加的出血和鼻出血(如托吡酯)的风险。

[0007] 用于治疗癫痫的理想产品应具有降低癫痫发作频率的功效、相对较好的耐受性,并具有与每日癫痫影响同步的PK曲线。因此,在上午9点至下午6点之间提供持续的高血药水平的用于AED的新型制剂将提供更好的癫痫控制。

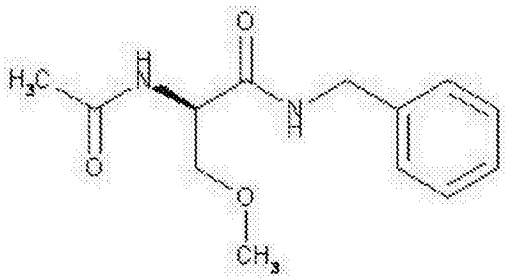
[0008] 另外,临床使用的许多获批的AED具有限制的副作用,这与药物吸收进入血浆的快速速率有关,与C_{max}或AUC相反。通过减缓AED的初始释放并降低血药浓度的初始上升速率,有可能改善AED的耐受性而不影响药物的有效性。此外,通过减缓血药浓度的初始上升速率并改善耐受性,与现有商业立即释放制剂相比,有可能减少或消除剂量调节并给药更高强度的AED,从而提供更高的功效和更好的癫痫控制。

[0009] 抗癫痫药物(AEDs)

[0010] 大量的药物显示出抗癫痫活性，包括，但不限于卡马西平、双丙戊酸钠、醋酸艾司卡西平、乙苯妥英、依佐加滨(ezogabine)、非氨酯、加巴喷丁、拉考沙胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、吡仑帕奈(perampanel)、苯妥英、普瑞巴林、去氧苯比妥、硫加宾、托吡酯、丙戊酸、氨己烯酸和唑尼沙胺。

[0011] 拉考沙胺

[0012] 拉考沙胺也称为R-2-乙酰氨基-N-苄基-3-甲氧基丙酰胺，是一种官能化氨基酸，分子式为$C_{13}H_{18}N_2O_3$，分子量为250.30。化学结构是：

[0013] 

[0014] FDA于2008年批准在美国使用拉考沙胺作为治疗17岁及以上癫痫症患者的部分性发作癫痫的辅助疗法。2014年，拉考沙胺被批准用于部分性发作癫痫患者的单药治疗。它在2008年也被批准在欧盟使用。它被作为“Vimpat”(UCB Pharmaceuticals)销售。

[0015] 拉考沙胺立即释放(“IR”)现在可以50mg、100mg、150mg和200mg片剂形式用于口服给药，以及以200mg/20mL溶液用于静脉内给药(“IV”)。典型的口服剂量为每日200-400mg，每天分两次给药。

[0016] 拉考沙胺IR在口服给药后被完全吸收，其首过效应可忽略不计，生物利用度约为100％。立即释放形式的T_{max}对于口服给药是1至4小时，同时消除半衰期约为13小时。每日两次重复给药3天后达到稳态血药浓度。拉考沙胺的药代动力学与100-800mg范围内的剂量成正比，具有低的个体间变异性和个体内变异性与拉考沙胺相比，主要代谢产物O-脱甲基代谢产物具有更长的T_{max}(0.5至12小时)和消除半衰期(15至23小时)。

[0017] 细胞色素P450 2C19(CYP2C19)是细胞色素P450混合功能氧化酶系统的一员，参与许多抗癫痫药物的代谢。CYP2C 19多态性对拉考沙胺的药代动力学没有显著影响。据报道，CYP2C19不良代谢者和强代谢者之间在药代动力学方面没有临床相关差异，但前者与后者相比，尿中排泄的O-脱甲基代谢物的浓度和量减少约70％。

[0018] 拉考沙胺可能与许多不良副作用有关。例如，拉考沙胺牵连增加自杀的想法和行为的风险。用户被警告拉考沙胺可能引起头晕、头痛、共济失调、嗜睡、震颤、眼球震颤、平衡障碍(包括心律和传导异常)、心脏并发症、心房颤动和心房扑动以及晕厥。在临床试验中具有比安慰剂更高的发生率的与拉考沙胺相关的其他不良事件包括但不限于眩晕、复视、视力模糊、恶心、呕吐、腹泻、疲劳、步态障碍、虚弱、抑郁和瘙痒。

[0019] 在临床试验中报告的部分性发作癫痫患者的不良反应包括中性粒细胞减少症、贫血、心悸、耳鸣、便秘、脱水、口干、口腔感觉减退、易怒、发热、跌倒发生率增加、肌肉痉挛、感觉异常、认知障碍、感觉减退、构音障碍、注意障碍、小脑综合征、精神错乱、心境障碍和情绪低落。在辅助治疗对照临床试验中，最常导致停药的不良反应为头晕、共济失调、呕吐、复视、恶心、眩晕和视力模糊。辅助治疗对照临床试验中最常见的不良反应包括头晕(31％)、

头痛(13%)和复视(11%)。

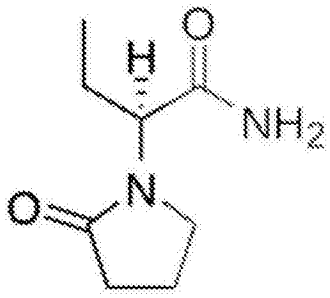
[0020] 在研究拉考沙胺的长期安全性和疗效的长期(长达五年的接触)开放标签扩展临床试验中,10.7%的患者因治疗中出现的不良事件(TEAE)而退出。然而,作者指出,由于试验设计、研究时间长度和AED的同时使用,和/或新AED的增加,因此很难将TEAE单纯归因于拉考沙胺治疗。报道的TEAE包括头晕、头痛、挫伤、恶心、惊厥、鼻咽炎、跌倒、呕吐和复视。最常导致拉考沙胺治疗停止的TEAE是头晕和惊厥。

[0021] 拉考沙胺组合物描述于US 5,378,729,RE38,551(来自美国专利5,773,475)和US 5,654,301中。这些专利以及US 6,048,899讨论了拉考沙胺用于治疗CNS病症的用途。US 7,884,134涉及拉考沙胺的合成。US 7,718,161讨论了使用拉考沙胺来治疗运动神经元疾病。US 20070043120、20070048372、US 20070197657、US 20080280835、US 20100256179、US 20120225119和US 20100260716涉及拉考沙胺用于治疗、抑制、缓解或预防许多病症,所述病症包括疼痛、非炎性骨关节炎疼痛、与纤维肌痛相关的肌肉骨骼疼痛、与肌筋膜疼痛综合征相关的肌肉疼痛、背痛、颈部疼痛和脱髓鞘病症。US 20100324144涉及减轻或治疗肌强直的方法。US 20140128377涉及治疗重复性癫痫发作和癫痫发作集群的方法。US 20140066515涉及使用拉考沙胺减轻或治疗离子通道病的方法。US 20140128378涉及减轻或治疗癫痫发生的方法。

[0022] 其它美国申请,包括Cawello等人的US 20130251813和US 20130251803,是基于控释口服拉考沙胺制剂的开发。Kulkarni等人的US 20120219631描述了具有最小C_{max}到C_{min}(即峰到谷的变化)的拉考沙胺的调节释放制剂。与IR制剂相比,这些组合物的特征在于具有降低的Cmax和延迟的Tmax、减小的峰谷波动(PTF)和增加的C_{min}。WO2011/101863(Roy)基于包含调节释放聚合物的延长释放拉考沙胺组合物。

[0023] 左乙拉西坦

[0024] 左乙拉西坦,也称为(S)-α-乙基-2-氧代-吡咯烷乙酰胺,是乙拉西坦的一种S-对映体,其化学结构为$C_8H_{14}N_2O_2$,分子量为170.209。化学结构是:

[0025] 

[0026] FDA于1999年批准左乙拉西坦作为成人部分性发作癫痫治疗的辅助疗法。FDA随后在2012年将其用于4岁及以上的儿童以及1个月以上的儿童。左乙拉西坦被作为Keppra由UCB Pharmaceuticals销售。

[0027] 左乙拉西坦被批准在某些地区用作治疗成人和患有青少年肌阵挛性癫痫的年龄在12岁或以上的青少年的肌阵挛性发作的辅助治疗、用作治疗患有特发性全身性癫痫的患者的原发性全身性强直-阵挛发作的辅助治疗,以及用于成人和一个月大儿童的部分性发作癫痫。

[0028] 左乙拉西坦(立即释放)作为Keppra IR销售,可为250mg、500mg和750mg片剂以及100mg/ml口服溶液。典型的给药剂量是每天两次500mg,并可以以1000mg的增量增加到

3000mg/天。

[0029] 禁食的受试者中左乙拉西坦可具有约1小时的T_{max}，且Tmax可被食物延迟1.5小时。左乙拉西坦的血浆半衰期为6-8小时，AUC_{0-24}(μg*h/mL)为300-350，并且以0.6mL/min/kg的速率主要以未代谢形式排泄。

[0030] 与左乙拉西坦使用相关的不良事件包括14.8％的患者嗜睡(相较于服用安慰剂的患者的8％的嗜睡)。在一项无剂量调节的研究中，约有45％服用4000mg左乙拉西坦的患者被报告嗜睡。

[0031] 除嗜睡外，与左乙拉西坦使用相关的其他常见不良反应包括虚弱、共济失调、精神病、精神病性抑郁症，行为症状(包括攻击、激动、愤怒、焦虑、冷漠、人格解体、抑郁、情绪不稳定、敌意、易怒和自杀行为)。儿科患者报告的不良事件包括嗜睡、疲劳和行为异常。

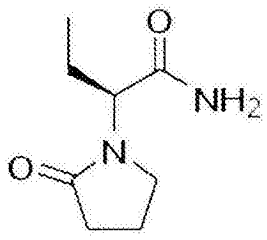
[0032] 左乙拉西坦的延长释放制剂被作为Keppra XR由UCB Pharmaceuticals出售。它可以作为500mg和750mg片剂。类似于IR制剂，Keppra XR的剂量通常在每日1000-3000mg之间，但每天给药一次。

[0033] 与服用安慰剂的相应患者相比，左乙拉西坦XR制剂存在更高水平的相关的不良事件包括自杀行为和想法、嗜睡、头晕、抑郁、紧张、疲劳、恶心、焦虑、遗忘易怒、敌意、感觉异常、共济失调、眩晕、情绪不稳定和复视。

[0034] S 4,837,223、US 4,943,639和US 6,107,492描述了左乙拉西坦组合物。US 7,858,122和US 7,863,316中描述了延长释放左乙拉西坦。US 8,604,075涉及使用左乙拉西坦治疗年龄相关的认知功能的方法。

[0035] 布立西坦

[0036] 布立西坦(Briva)是左乙拉西坦的4-正丙基类似物。它也被称为(2S)-2-[(4R)-2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基]丁酰胺。它具有化学式$C_{11}H_2ON_2O_2$，分子量为212.29。化学结构是：

[0037] 

[0038] 在一项临床研究中，布立西坦的T_{max}约为2小时，血浆半衰期为7-8小时。与左乙拉西坦不同，仅有一小部分给药的布立西坦剂量(5-8％)在尿中不变；剩余的药物似乎以代谢物的形式排出，表明代谢清除。

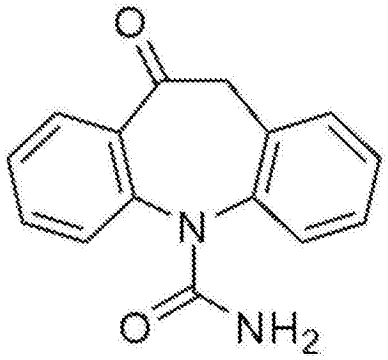
[0039] 在临床试验中，剂量依赖性AE包括镇静和警觉性降低。另一项试验显示，嗜睡、头晕、注意力减退、警觉和运动控制在健康成年男性中与剂量相关。

[0040] 布立西坦合成、组合物和方法描述于US 6,911,461、US 6,713,635、US 6,784,197、US 7,358,276和US 7,692,028；US 8,435,564基于布立西坦持续释放片剂的开发；US 8,460,712和US 20110250282描述了覆盖涂布用于持续释放的布立西坦颗粒的组合物；US20120040006和US 20110091547涉及布立西坦持续释放固体剂型；20130039957涉及布立西坦的控释制剂；US 20110281929和US 20110275693涉及立即释放布立西坦制剂，US20110021786涉及稳定的布立西坦水溶液；US 20100240576涉及治疗化合物，在一些实施方案中，所述治疗化合物包含拉考沙胺和选自包括左乙拉西坦和布立西坦的群组的吡拉西

坦类。WO 2006/131322和US2009131508涉及使用基于布立西坦的化合物治疗肌阵挛性癫痫症的方法。

[0041] 奥卡西平

[0042] 奥卡西平也被称为10,11-二氢-10-氧代-5H-二苯并(b,f)氮杂卓-5-酰胺,是抗癫痫药卡马西平的结构衍生物。它具有化学式$C_{15}H_{12}N_2O_2$,分子量为252.268g/mol。它以Trileptal这个名字销售。化学结构是:

[0043] 

[0044] 奥卡西平被肝酶代谢成10-单羟基代谢物(MHD)(药物的活性形式)以及少量无活性代谢物10,11-二羟基代谢物(DHD)。虽然确切的作用机理是未知的,但据信该药通过阻断电压敏感的钠通道而起作用,由此稳定过度兴奋的神经膜、抑制重复的神经元发放并减少突触发射的传播。另外,据信该药调节高电压CA+2通道并增加钾电导,从而有助于抗癫痫活性。

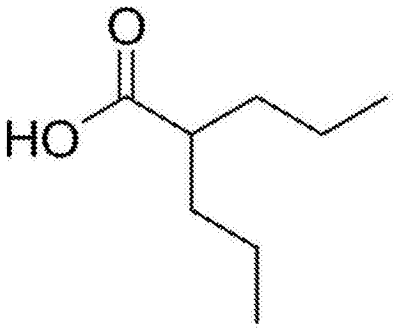
[0045] 奥卡西平的半衰期约为2小时,而代谢产物(MDH)的半衰期为9小时。T_{max}约为3小时,600mg IR BID的C_{max}(μg/mL)为2.72,600mg IR BID的AUC_{0-24}(μg*h/mL)为16.8。根据Trileptal标签,奥卡西平和MDH代谢物具有相似的生物利用度。奥卡西平或其代谢物未显示食物效应。

[0046] 七项多中心随机对照临床试验确定了Trileptal针对成人部分性癫痫发作的辅助治疗和单药治疗以及作为2-16岁儿童的辅助治疗的有效性。临床试验中发现的AE包括认知症状(包括精神运动减慢)、注意力不集中、言语和语言障碍、嗜睡和疲劳以及协调异常(包括共济失调和步态障碍)。

[0047] 涵盖Trileptal的专利包括涵盖使用奥卡西平的治疗方法的US7037525以及涵盖奥卡西平悬浮液的US8119148。涉及奥卡西平的其他专利包括涵盖组合物的US 3642775和涵盖用于在胃肠道中释放活性成分的渗透形式的药物的US 5863558、US 5876750、US 5906832、US 5955103、US 6210712。

[0048] 双丙戊酸钠/丙戊酸

[0049] 双丙戊酸钠,是丙戊酸的钠盐,也被称为2-丙基戊酸。它具有化学式$C_8H_{16}O_2$,化学结构:

[0050] 

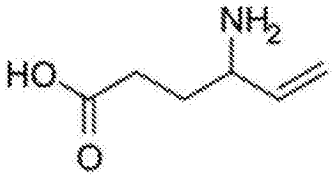
[0051] 以多种品牌名称(包括Depakote、Convulex、Epilim、Valparin、Valpro、Vilapro和Stavzor)销售的双丙戊酸盐在胃肠道中解离成丙戊酸根离子。作用机理尚未充分表征,但其抗癫痫活性与脑中增加的GABA浓度有关。立即释放(IR)和延长释放形式的药物是可用的。双丙戊酸钠ER的半衰期为16±3小时,1000mg ER的T_{max}为7.7小时,1000mg ER的AUC_{0-24}(μg*h/mL)为1970。

[0052] 与丙戊酸治疗相关的不良事件包括腹痛、意外伤害、脱发、弱视/视力模糊、健忘症、厌食症、虚弱、共济失调、背痛、支气管炎、便秘、抑郁症、腹泻、复视、头晕、消化不良、呼吸困难、情绪不稳、发热、流感综合症、头痛、食欲增加、感染、失眠、恶心、神经过敏、眼球震颤、外周水肿、咽炎、皮疹、鼻炎、嗜睡、思维异常、血小板减少、耳鸣、震颤、呕吐、体重增加和体重减少。

[0053] 涉及双丙戊酸钠/丙戊酸的美国专利包括U.S.4,988,731、U.S.5,212,326、U.S.6,511,678、U.S.6,528,090、U.S.6,713,086和U.S.6,720,004。

[0054] 氨已烯酸

[0055] 氨已烯酸,也称为(RS)-4-氨基已-5-烯酸和γ-乙烯基-GABA,是GABA类似物。它具有化学式$C_6H_{11}NO_2$,分子量为129.157g/mol。它以Sabril这个名字销售。化学结构是:

[0056] 

[0057] 氨已烯酸不可逆地抑制负责GABA分解代谢的酶γ-氨基丁酸转氨酶(GABA-T)。其在稳态下具有7.5小时的$T_{1/2}$,约1小时的T_{max},以及稳态下的C_{max}61(μg/mL)。

[0058] 对于1个月至2岁的患有婴儿痉挛的儿科患者,氨已烯酸被指定为单一疗法,对于所述儿科患者,潜在益处超过潜在视力丧失风险;对于患有难治性复杂部分性癫痫发作(CPS)的成人患者,氨已烯酸被指定为辅助(附加)疗法,所述成人患者对几种替代疗法没有充分的反应,并且潜在益处超过视力丧失风险。氨已烯酸可能在高比例患者中导致永久性视力丧失。这种效应可能在开始治疗后数周或更早发生。其也可能在数月或数年后发生。风险可能会随着剂量的增加和长时间使用而增加,但是可能会出现在任何剂量或使用时长。停用氨已烯酸后视力丧失可能继续恶化。一般报道的氨已烯酸的副作用包括混乱、疲劳、复视、体重增加、关节痛、视力模糊、抑郁、咳嗽、腹泻、记忆障碍、嗜睡、震颤、共济失调、步态异常、烦躁和咽喉痛。其他副作用包括尿路感染、癫痫持续状态、肺充血、情绪低落、肌肉抽搐、感觉异常、虚弱、痛经、眼痛、勃起功能障碍、窦性头痛、思维异常、外周水肿、眼球震颤、嗜睡、镇静、背痛、异常行为、便秘、肌痛、发烧、神经过敏、眩晕、贫血、胸痛、支气管炎、反射减

退、上腹痛、牙痛、感觉迟钝、感觉障碍、周围神经病变、不适、食欲增加、挫伤和异常做梦。

发明内容

[0059] 本发明人已经发现可配制某些AED药物化合物以提供更有效的癫痫发作的治疗，尤其是对部分性发作癫痫发作以及使用这些化合物的其他适应症的治疗。通常，本发明涉及抗癫痫药的延长释放组合物，其提供如本发明进一步定义的药代动力学特征，以及其在通过如本发明所定义的给药治疗癫痫相关病症的方法中的用途。

[0060] 在一些实施方案中，这些AED药物化合物的组合物包括延长释放形式，在通过禁食单剂量进行人体药代动力学研究的受试者口服摄入时，所述形式提供的T_{max}大于通过以相同或类似的禁食的单剂量人体药代动力学研究而将相同药物化合物的口服形式摄入立即释放给受试者(或受试者)所提供的T_{max}。在一些实施方案中，这些化合物的组合物包括延长释放形式，在口服给药禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者时，所述形式提供的T_{max}大于通过口服给予立即释放以相同禁食的单剂量的人体药代动力学研究以相同强度将相同药物化合物口服给所述受试者提供的T_{max}；优选地，T_{max}为5至20小时；更优选地，T_{max}为10至20小时；又更优选地，T_{max}为12至20小时；且最优选地，T_{max}为14至20小时。由本发明所述的组合物提供的血药浓度曲线被设计为实现以下目标中的一个或更多个：增加日变化、与需要治疗时间同步的异常同步的峰值稳态血浆浓度(即当癫痫发作最普遍时更高的浓度)、不良事件(包括那些可能导致停药或较低依从性的不良事件)减少、给药频率减少、日剂量增加、疗效增加。在一些实施方案中，实现了这些目标中的两个或更多个；在一些实施方案中，实现了这些目标中的至少三个。制剂可被设计用于在特定时间给药以实现上述目标。在一些实施方案中，所述组合物可被设计成在第一个2,3,4,5或6小时的施用期间提供与相同量的相同活性药物成分的市售口服立即释放形式相降低的药物血浆浓度上升速率，还提供与市售口服立即释放形式的相同活性药物成分相当的生物利用度(例如，市售口服立即释放形式的相同活性药物成分的AUC_{0-inf}的80％至125％)。例如，一种拉考沙胺的缓释组合物可被设计成(如下所述)比立即释放制剂更缓慢地释放药物；某些此类制剂可在晚上、睡前和多次给药中给药，所述稳态血药浓度曲线的特征将在于，白天小时内的血药浓度曲线(以及夜间浓度较低)较高，从而所述峰值浓度可与患者峰值癫痫发作活动时间同步。此外，此类制剂能够每日一次口服给药一整天的剂量。在一些实施方案中，活性药物成分的总每日剂量可口服给药，每日一次以比通常用于即时释放形式的分开剂量(例如BID,TID)的相同活性药物成分通常采用的更高的日剂量。在一些实施方案中，所述药物组合物的一次日给药提供所述活性药物成分的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，昼夜变化得到增加，从而浮动(即$(C_{max,ss}-C_{min,ss})/C_{min,ss}$ x100％)大于90％、100％、110％或120％。

[0061] 在一些实施方案中，所述AED药物是由以下药物组成的群组中的一种或更多种药物：布拉西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸和布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平和氨己烯酸的药学上可接受的盐。

[0062] 另外，临床使用的许多AED具有限制的副作用，这与药物吸收进入血浆的快速速率有关，与C_{max}或AUC相反。通过减缓AED的初始释放并降低血浆浓度的初始上升速率，可提高AED的耐受性而不影响药物的有效性。此外，通过减缓血药浓度的初始上升速率并改善耐受性，与现有商业立即释放制剂相比，有可能减少或消除剂量调节并给药更高强度的AED，从

而提供更高的功效和更好的癫痫控制。一些实施例提供一种抗癫痫制剂，所述抗癫痫制剂每日给药一次并具有带昼夜变化的药代动力学特征，同时$T_{1/2}$在4到15小时之间，优选地，在4到12小时之间。这些实施例包括，但不限于布立西坦、双丙戊酸钠、丙戊酸、非氨酯、拉考沙胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、普瑞巴林、噻加宾和氨己烯酸的制剂。优选地，为布立西坦、双丙戊酸钠、丙戊酸、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、普瑞巴林、噻加宾和氨己烯酸的制剂。更优选地，为左乙拉西坦、布立西坦、拉考沙胺、奥卡西平和丙戊酸的制剂，用于每日一次给药。

[0063] 本发明所述的一些实施例提供一种将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括将治疗有效剂量的药物组合物每日一次口服给药至人类，所述药物组合物包括(i)选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐以及前述中任意者的混合物组成的群组，以及(ii)一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式。在一些实施方案中，所述药物组合物包括一种或更多种另外的活性药物成分。在优选实施例中，所述药物组合物中不包含其他药物。

[0064] 本发明所述的一些实施例提供一种将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括将治疗有效剂量的药物组合物每日一次口服给药至人类，所述药物组合物包括(i)选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平及其药学上可接受的盐以及前述中任意者的混合物组成的群组，以及(ii)一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式。

[0065] 本发明所述的一些实施例提供一种将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括将治疗有效剂量的药物组合物每日一次口服给药至人类，所述药物组合物包括(i)选自由拉考沙胺及其药学上可接受的盐以及前述中任意者的混合物组成的群组，以及(ii)一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式。

[0066] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，所述组合物包括至少一种或更多种赋形剂，所述赋形剂改变药物的释放以提供延迟释放形式。

[0067] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，所述组合物提供溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于以下内容中的至少两种：(i)2小时释放少于8％，(ii)4小时释放少于17％，(iii)6小时释放少于45％，并且其中，所述药物组合物的溶出曲线的特征在于，12小时释放至少45％，其中，所述溶出如下进行：在USP 1型(篮)装置中，使用900ml模拟胃液(pH 1.2)在37.0±0.5℃下以100rpm转速进行2小时，随后在相同装置中使用900ml模拟肠液(pH 6.8)在37.0±0.5℃以相同转速进行随后的4小时的溶出，随后在相同装置中使用900ml磷酸盐缓冲液(pH7.5)在37.0±0.5℃下以相同转速进行随后的18小时的溶出。在该实施例的优选方面中，满足所述释放标准中的所有三个标准。在该实施例的优选方面中，4小时的药物释放少于10％。

[0068] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，所述组合物提供溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于以下内容中的至少三种：(i)1小时释放少于10％，(ii)2小时释放少于15％，(iii)4小时释放少于

25%，(iv)9小时释放至少35%，(v)12小时释放至少65%，其中，所述溶出如下进行：在USP 1型(篮)装置中，使用900ml模拟胃液(pH 1.2)在37.0±0.5℃下以100rpm转速进行2小时，随后在相同装置中使用900ml模拟肠液(pH 6.8)在37.0±0.5℃以相同转速进行随后的4小时的溶出，随后在相同装置中使用900ml磷酸盐缓冲液(pH 7.5)在37.0±0.5℃下以相同转速进行随后的18小时的溶出。

[0069] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，所述组合物提供溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于，2小时释放不超过18%，并且其中，所述药物组合物的溶出曲线的特征在于，12小时释放至少45%，其中，所述溶出如下进行：在USP 1型(篮)装置中，使用900ml模拟胃液(pH 1.2)在37.0±0.5℃下以100rpm转速进行2小时，随后在相同装置中使用900ml模拟肠液(pH 6.8)在37.0±0.5℃以相同转速进行随后的4小时的溶出，随后在相同装置中使用900ml磷酸盐缓冲液(pH 7.5)在37.0±0.5℃下以相同转速进行随后的18小时的溶出。在该实施例的优选方面中，满足所述释放标准中的所有三个标准。在该实施例的优选方面中，满足所述释放标准中的所有三个标准。在优选方面中，2小时的药物释放少于12%。在优选方面中，2小时的药物释放少于9%。在优选方面中，2小时的药物释放少于6%。在优选方面中，2小时的药物释放少于3%。在优选方面中，2小时的药物释放少于2%。

[0070] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，所述组合物提供溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于，4小时释放不超过25%，并且其中，所述药物组合物的溶出曲线的特征在于，12小时释放至少45%，其中，所述溶出如下进行：在USP 1型(篮)装置中，使用900ml模拟胃液(pH 1.2)在37.0±0.5℃下以100rpm转速进行2小时，随后在相同装置中使用900ml模拟肠液(pH 6.8)在37.0±0.5℃以相同转速进行随后的4小时的溶出，随后在相同装置中使用900ml磷酸盐缓冲液(pH 7.5)在37.0±0.5℃下以相同转速进行随后的18小时的溶出。在优选方面中，4小时的药物释放少于20%。在优选方面中，4小时的药物释放少于15%。在优选方面中，4小时的药物释放少于10%。在优选方面中，4小时的药物释放少于7.5%。在优选方面中，4小时的药物释放少于5%。

[0071] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，所述组合物提供溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于，6小时释放不超过30%，并且其中，所述药物组合物的溶出曲线的特征在于，12小时释放至少45%，其中，所述溶出如下进行：在USP 1型(篮)装置中，使用900ml模拟胃液(pH 1.2)在37.0±0.5℃下以100rpm转速进行2小时，随后在相同装置中使用900ml模拟肠液(pH 6.8)在37.0±0.5℃以相同转速进行随后的4小时的溶出，随后在相同装置中使用900ml磷酸盐缓冲液(pH 7.5)在37.0±0.5℃下以相同转速进行随后的18小时的溶出。在优选方面中，6小时的药物释放少于25%。在优选方面中，6小时的药物释放少于20%。在优选方面中，6小时的药物释放少于15%。在优选方面中，4小时的药物释放少于12%。在优选方面中，6小时的药物释放少于9%。

[0072] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，所述组合物提供溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于，9小时释放至少35%，并且其中，所述药物组合物的溶出曲线的特征在于，12小时释放至少45%，其

中，所述溶出如下进行：在USP 1型(篮)装置中，使用900ml模拟胃液(pH 1.2)在37.0±0.5℃下以100rpm转速进行2小时，随后在相同装置中使用900ml模拟肠液(pH 6.8)在37.0±0.5℃以相同转速进行随后的4小时的溶出，随后在相同装置中使用900ml磷酸盐缓冲液(pH 7.5)在37.0±0.5℃下以相同转速进行随后的18小时的溶出。在优选方面中，所述药物的释放在9小时至少为40％，且在12小时至少为65％。在优选方面中，所述药物的释放在9小时至少为45％，且在12小时至少为65％。在优选方面中，所述药物的释放在9小时至少为50％，且在12小时至少为65％。

[0073] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，T_{max}为5至20小时。在优选方面中，所述T_{max}为5至10小时。在优选方面中，所述T_{max}为8至20小时。在优选方面中，所述T_{max}为10至20小时。在优选方面中，所述T_{max}为10至14小时。在优选方面中，所述T_{max}为12至20小时。在更优选方面中，所述T_{max}为13至20小时。

[0074] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，T_{lag}为0.25至9小时。在优选方面中，所述T_{lag}为0.25至5小时。在优选方面中，所述T_{lag}为1至9小时。在优选方面中，所述T_{lag}为2至9小时。在优选方面中，所述T_{lag}为3至8小时。在优选方面中，所述T_{lag}为0.5至5小时。在优选方面中，所述T_{lag}为1至5小时。在优选方面中，所述T_{lag}为2至5小时。

[0075] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，$AUC_{0-\infty}$提供等同于IR的AUC。本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，$AUC_{0-\infty}$为对立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的$AUC_{0-\infty}$的100％至150％。

[0076] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，摄取后的第一个1.4小时内的dC/dt小于对摄取后的第一个1.4小时内的立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的dC/dt的10％。在优选方面中，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，所述组合物测定的dC/dt小于对摄取后的第一个1.4小时内的立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的dC/dt的5％。

[0077] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入

一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，摄取后的第一个2小时内的dC/dt小于对摄取后的第一个2小时内的立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的dC/dt的15％。在优选方面中，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，所述组合物测定的dC/dt小于对摄取后的第一个2小时内的立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的dC/dt的10％。在优选方面中，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，所述组合物测定的dC/dt小于对摄取后的第一个2小时内的立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的dC/dt的5％。

[0078] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，摄取后的第一个3小时内的dC/dt小于对摄取后的第一个3小时内的立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的dC/dt的25％。在优选方面中，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，所述组合物测定的dC/dt小于对摄取后的第一个3小时内的立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的dC/dt的20％。在优选方面中，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，所述组合物测定的dC/dt小于对摄取后的第一个3小时内的立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的dC/dt的10％。

[0079] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，摄取后的第一个4小时内的dC/dt小于对摄取后的第一个4小时内的立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的dC/dt的30％。在优选方面中，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，所述组合物测定的dC/dt小于对摄取后的第一个4小时内的立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的dC/dt的20％。在优选方面中，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，所述组合物测定的dC/dt小于对摄取后的第一个4小时内的立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的dC/dt的10％。

[0080] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，摄取后的第一个2小时内的dC/dt小于1μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个2小时内的dC/dt小于0.6μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个2小时内的dC/dt小于0.45μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个2小时内的dC/dt小于0.3μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个2小时内的dC/dt小于0.1μg/ml/hr。

[0081] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，摄取后的第一个3小时内的dC/dt小于0.8μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的

第一个3小时内的dC/dt小于0.6μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个3小时内的dC/dt小于0.4μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个3小时内的dC/dt小于0.25μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个3小时内的dC/dt小于0.1μg/ml/hr。

[0082] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，摄取后的第一个4小时内的dC/dt小于0.6μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个4小时内的dC/dt小于0.5μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个4小时内的dC/dt小于0.4μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个4小时内的dC/dt小于0.25μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个4小时内的dC/dt小于0.1μg/ml/hr。

[0083] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，摄取后的第一个2小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于2.2μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个2小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于1.8μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个2小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于1.4μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个2小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于1μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个2小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于0.5μg/ml/hr。

[0084] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，摄取后的第一个3小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于2μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个3小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于1.6μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个3小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于1.2μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个3小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于0.8μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个3小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于0.4μg/ml/hr。

[0085] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，摄取后的第一个4小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于1.6μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个4小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于1.2μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个4小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于0.8μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个4小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于0.4μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个4小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于0.2μg/ml/hr。

[0086] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入

一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，$pAUC_{0-4}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的12％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{0-4}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的10％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{0-4}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的8％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{0-4}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的6％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{0-4}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的4％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{0-4}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的2％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{0-4}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的1％。

[0087] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，$pAUC_{0-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的12％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{0-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的10％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{0-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的7.5％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{0-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的5％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{0-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的3％。

[0088] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，$pAUC_{4-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的14％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{4-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的12％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{4-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的10％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{4-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的8％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{4-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的7％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{4-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的6％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{4-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的4％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{4-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的2.5％。

[0089] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，每日一次将所述药物组合物口服给药至禁食的人体药代动力学研究的受试者提供了所述药物组合物的药物的稳态血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，$T_{max,ss}$为5至20小时。在优选方面中，所述$T_{max,ss}$为5至10小时。在优选方面中，所述$T_{max,ss}$为10至20小时。在优选方面中，所述$T_{max,ss}$为12至20小时。在优选方面中，所述$T_{max,ss}$为11至18小时。在优选方面中，所述$T_{max,ss}$为12至18小时。在优选方面中，所述$T_{max,ss}$为13至18

小时。在优选方面中，所述$T_{max,ss}$为14至18小时。

[0090] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，每日一次将所述药物组合物口服给药至禁食的人体药代动力学研究的受试者提供了所述药物组合物的药物的稳态血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，每毫克药物的$C_{max,ss}$为12至36ng/ml。在优选方面中，所述每毫克药物的$C_{max,ss}$为16至32ng/ml。在优选方面中，所述每毫克药物的$C_{max,ss}$为20至30ng/ml。在优选方面中，所述每毫克药物的$C_{max,ss}$为22至30ng/ml。在优选方面中，所述每毫克药物的$C_{max,ss}$为23至30ng/ml。在优选方面中，所述每毫克药物的$C_{max,ss}$为24至32ng/ml。

[0091] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，每日一次将所述药物组合物口服给药至禁食的人体药代动力学研究的受试者提供了所述药物组合物的药物的稳态血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，每毫克药物的$C_{min,ss}$为6至15ng/ml。在优选方面中，所述每毫克药物的$C_{min,ss}$为8至12.5ng/ml。在优选方面中，所述每毫克药物的$C_{min,ss}$为9至12ng/ml。

[0092] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，在预定给药时间每日一次将所述药物组合物口服给药至禁食的人体药代动力学研究的受试者提供了所述药物组合物的药物的稳态血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，C-ave-日大于C-ave-夜的20至100％。在优选方面中，所述药物组合物的药物的所述稳态血药浓度曲线的特征在于，C-ave-日大于C-ave-夜的30％至100％。在优选方面中，C-ave-日是在上午9点到下午6点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，C-ave-夜是在晚上11点到上午8点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，且所述预定时间为上午5点。在优选方面中，C-ave-日是在上午9点到下午6点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，C-ave-夜是在晚上11点到上午8点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，且所述预定时间为上午6点。在优选方面中，C-ave-日是在上午9点到下午6点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，C-ave-夜是在晚上11点到上午8点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，且所述预定时间为上午7点。在优选方面中，C-ave-日是在上午9点到下午6点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，C-ave-夜是在晚上11点到上午8点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，且所述预定时间为上午8点。在优选方面中，C-ave-日是在上午9点到下午6点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，C-ave-夜是在晚上11点到上午8点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，且所述预定时间为晚上8点。在优选方面中，C-ave-日是在上午9点到下午6点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，C-ave-夜是在晚上11点到上午8点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，且所述预定时间为晚上9点。在优选方面中，C-ave-日是在上午9点到下午6点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，C-ave-夜是在晚上11点到上午8点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，且所述预定时间为晚上10点。在优选方面中，C-ave-日是在上午9点到下午6点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，C-ave-夜是在晚上11点到上午8点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，且所述预定时间为晚上11点。在优选方面中，C-ave-日是在上午9点到下午6点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，C-ave-夜是在晚上11点到上午8点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，且所述预定时间为上午12点。在优选方面中，C-ave-日是在上午9点到下午4点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，C-ave-夜是在晚上11点到上午8点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，且所述预定时间为上午6点。

在优选方面中，C-ave-日是在上午9点到下午4点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，C-ave-夜是在晚上11点到上午8点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，且所述预定时间为晚上10点。如本发明使用的100%*((C-ave-日/C-ave-夜)-1)相当于本段所述的百分比增加；例如，1.3的C-ave-日/C-ave-夜比例相当于C-ave-日从C-ave-夜增加30%。

[0093] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，在预定给药时间每日一次将所述药物组合物口服给药至禁食的人体药代动力学研究的受试者提供了所述药物组合物的药物的稳态血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，C-ave-日大于C-ave-夜的40至120%。在优选方面中，C-ave-日是在上午9点到下午6点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，C-ave-夜是在晚上11点到上午8点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，且所述预定时间为上午5点。在优选方面中，C-ave-日是在上午9点到下午6点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，C-ave-夜是在晚上11点到上午8点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，且所述预定时间为上午6点。在优选方面中，C-ave-日是在上午9点到下午6点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，C-ave-夜是在晚上11点到上午8点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，且所述预定时间为上午7点。在优选方面中，C-ave-日是在上午9点到下午6点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，C-ave-夜是在晚上11点到上午8点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，且所述预定时间为上午8点。在优选方面中，C-ave-日是在上午9点到下午6点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，C-ave-夜是在晚上11点到上午8点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，且所述预定时间为晚上8点。在优选方面中，C-ave-日是在上午9点到下午6点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，C-ave-夜是在晚上11点到上午8点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，且所述预定时间为晚上9点。在优选方面中，C-ave-日是在上午9点到下午6点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，C-ave-夜是在晚上11点到上午8点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，且所述预定时间为晚上10点。在优选方面中，C-ave-日是在上午9点到下午6点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，C-ave-夜是在晚上11点到上午8点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，且所述预定时间为晚上11点。在优选方面中，C-ave-日是在上午9点到下午6点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，C-ave-夜是在晚上11点到上午8点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，且所述预定时间为上午12点。在优选方面中，C-ave-日是在上午9点到下午4点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，C-ave-夜是在晚上11点到上午8点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，且所述预定时间为上午6点。在优选方面中，C-ave-日是在上午9点到下午4点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，C-ave-夜是在晚上11点到上午8点期间从所述稳态血药浓度曲线测定的，且所述预定时间为晚上10点。如本发明使用的100%*((C-ave-日/C-ave-夜)-1)相当于本段所述的百分比增加；例如，1.55的C-ave-日/C-ave-夜比例相当于C-ave-日从C-ave-夜增加55%。

[0094] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，每日一次将所述药物组合物口服给药至禁食的人体药代动力学研究的受试者提供了所述药物组合物的药物的稳态血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，浮动为40%至200%。在优选方面中，所述浮动为60%至200%。在优选方面中，所述浮动为75%至200%。在优选方面中，所述浮动为80%至180%。在优选方面中，所述浮动为85%至160%。在优选方面中，所述浮动为80%至150%。在优选方面中，所述浮动为100%

至150％。在优选方面中，所述浮动为50％至100％。

[0095] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，每日一次将所述药物组合物口服给药至禁食的人体药代动力学研究的受试者提供了所述药物组合物的药物的稳态血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，PTF为50％至100％。在优选方面中，所述PTF为50％至90％。在优选方面中，所述PTF为55％至85％。在优选方面中，所述PTF为60％至80％。在优选方面中，所述PTF为45％至85％。在优选方面中，所述PTF为40％至80％。

[0096] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，所述药物组合物包括延迟释放包衣。

[0097] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，其中，所述药物组合物的药物的每日剂量为50mg至900mg。在优选方面中，所述组合物的每日剂量为100mg至900mg。在优选方面中，所述组合物的每日剂量为150mg至900mg。在优选方面中，所述组合物的每日剂量为300mg至900mg。在优选方面中，所述组合物的每日剂量为200mg至850mg。在优选方面中，所述组合物的每日剂量为250mg至850mg。在优选方面中，所述组合物的每日剂量为300mg至850mg。在优选方面中，所述组合物的每日剂量为350mg至850mg。在优选方面中，所述组合物的每日剂量为400mg至850mg。所述组合物的每日剂量为450mg至850mg。所述组合物的每日剂量为500mg至850mg。所述组合物的每日剂量为550mg至850mg。所述组合物的每日剂量为600mg至850mg。所述组合物的每日剂量为650mg至850mg。所述组合物的每日剂量为400mg至800mg。所述组合物的每日剂量为450mg至800mg。

[0098] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，所述方法在睡前0至4小时进行；优选地，在睡前0至3小时进行；更优选地，在睡前0至2小时进行。

[0099] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，所述方法在晚上8点、晚上9点、晚上10点、晚上11点或午夜12点进行；优选地，在晚上8点、晚上9点、晚上10点或晚上11点进行。在优选方面中，所述组合物在晚上10点给药。在优选方面中，所述组合物在晚上11点给药。这些给药时间是优选的预定给药时间的实施例。

[0100] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，所述方法在白天醒来0至4小时进行；优选地，在白天醒来0至3小时进行；更优选地，在白天醒来0至2小时进行。

[0101] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种将药物组合物每日一次口服给药至人类的方法，所述方法在上午5点、上午6点、上午7点、上午8点或上午9点进行；优选地，在上午6点、上午7点或上午8点进行。在优选方面中，所述组合物在上午6点给药。在优选方面中，所述组合物在上午7点给药。这些给药时间是优选的预定给药时间的实施例。

[0102] 本发明所述的一些实施例提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，所述药物组合物包括(i)药物，所述药物选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐以及前述中任意者的混合物组成的群组，以及(ii)一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释

放以提供延长释放形式。在一些实施方案中，所述药物组合物包括一种或更多种另外的活性药物成分。在优选实施例中，所述药物组合物中不包含其他药物。

[0103] 本发明所述的一些实施例提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，所述药物组合物包括(i)药物，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平及其药学上可接受的盐以及前述中任意者的混合物组成的群组，以及(ii)一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式。

[0104] 本发明所述的一些实施例提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，所述药物组合物包括(i)药物，所述药物选自由拉考沙胺及其药学上可接受的盐以及前述中任意者的混合物组成的群组，以及(ii)一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式。

[0105] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种药物组合物，其中，所述药物组合物包括至少一种或更多种赋形剂，所述至少一种或更多种赋形剂改变药物的释放以提供延迟释放形式。

[0106] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，其中，所述组合物提供溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于以下内容中的至少两种：(i)2小时释放少于8％，(ii)4小时释放少于17％，(iii)6小时释放少于45％，并且其中，所述药物组合物的溶出曲线的特征在于，12小时释放至少45％，其中，所述溶出如下进行：在USP 1型(篮)装置中，使用900ml，0.1N模拟胃液(pH 1.2)在37.0±0.5℃下以100rpm转速进行2小时，随后在相同装置中使用900ml模拟肠液(pH 6.8)在37.0±0.5℃以相同转速进行随后的4小时的溶出，随后在相同装置中使用900ml磷酸盐缓冲液(pH7.5)在37.0±0.5℃下以相同转速进行随后的18小时的溶出。在该实施例的优选方面中，满足所述释放标准中的所有三个标准。在该实施例的优选方面中，4小时的药物释放少于10％。

[0107] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种给人类的药物组合物，其中，所述组合物提供溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于以下内容中的至少三种：(i)1小时释放少于10％，(ii)2小时释放少于15％，(iii)4小时释放少于25％，(iv)9小时释放至少35％，(v)12小时释放至少65％，其中，所述溶出如下进行：在USP 1型(篮)装置中，使用900ml模拟胃液(pH 1.2)在37.0±0.5℃下以100rpm转速进行2小时，随后在相同装置中使用900ml模拟肠液(pH 6.8)在37.0±0.5℃以相同转速进行随后的4小时的溶出，随后在相同装置中使用900ml磷酸盐缓冲液(pH 7.5)在37.0±0.5℃下以相同转速进行随后的18小时的溶出。

[0108] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，T_{max}为5至20小时。在优选方面中，所述T_{max}为5至10小时。在优选方面中，所述T_{max}为8至20小时。在优选方面中，所述T_{max}为10至20小时。在优选方面中，所述T_{max}为10至14小时。在优选方面中，所述T_{max}为12至20小时。在更优选方面中，所述T_{max}为13至20小时。

[0109] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，T_{lag}

为0.25至9小时。在优选方面中，所述T_{lag}为0.25至5小时。在优选方面中，所述T_{lag}为1至9小时。在优选方面中，所述T_{lag}为2至9小时。在优选方面中，所述T_{lag}为3至8小时。在优选方面中，所述T_{lag}为0.5至5小时。在优选方面中，所述T_{lag}为1至5小时。在优选方面中，所述T_{lag}为2至5小时。

[0110] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，$AUC_{0-\infty}$提供等同于IR的AUC。

[0111] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，摄取后的第一个1.4小时内的dC/dt小于对摄取后的第一个1.4小时内的立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的dC/dt的10％。在优选方面中，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，所述组合物测定的dC/dt小于对摄取后的第一个1.4小时内的立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的dC/dt的5％。

[0112] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，摄取后的第一个2小时内的dC/dt小于对摄取后的第一个2小时内的立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的dC/dt的15％。在优选方面中，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，所述组合物测定的dC/dt小于对摄取后的第一个2小时内的立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的dC/dt的10％。在优选方面中，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，所述组合物测定的dC/dt小于对摄取后的第一个2小时内的立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的dC/dt的5％。

[0113] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，摄取后的第一个3小时内的dC/dt小于对摄取后的第一个3小时内的立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的dC/dt的25％。在优选方面中，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，所述组合物测定的dC/dt小于对摄取后的第一个3小时内的立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的dC/dt的20％。在优选方面中，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，所述组合物测定的dC/dt小于对摄取后的第一个3小时内的立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的dC/dt的10％。

[0114] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，在

所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，摄取后的第一个4小时内的dC/dt小于对摄取后的第一个4小时内的立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的dC/dt的30％。在优选方面中，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，所述组合物测定的dC/dt小于对摄取后的第一个4小时内的立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的dC/dt的20％。在优选方面中，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，所述组合物测定的dC/dt小于对摄取后的第一个4小时内的立即释放形式的所述药物组合物的等效剂量的药物所测定的dC/dt的10％。

[0115] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，摄取后的第一个2小时内的dC/dt小于1μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个2小时内的dC/dt小于0.6μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个2小时内的dC/dt小于0.45μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个2小时内的dC/dt小于0.3μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个2小时内的dC/dt小于0.1μg/ml/hr。

[0116] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，摄取后的第一个3小时内的dC/dt小于0.8μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个3小时内的dC/dt小于0.6μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个3小时内的dC/dt小于0.4μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个3小时内的dC/dt小于0.25μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个3小时内的dC/dt小于0.1μg/ml/hr。

[0117] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，摄取后的第一个4小时内的dC/dt小于0.6μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个4小时内的dC/dt小于0.5μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个4小时内的dC/dt小于0.4μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个4小时内的dC/dt小于0.25μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个4小时内的dC/dt小于0.1μg/ml/hr。

[0118] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，摄取后的第一个2小时内的每毫克的所述药物组合物的药物的dC/dt小于2.2μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个2小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于1.8μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个2小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于1.4μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个2小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于1μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个2小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于0.5μg/ml/hr。

[0119] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药

物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，摄取后的第一个3小时内的每毫克的所述药物组合物的药物的dC/dt小于2μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个3小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于1.6μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个3小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于1.2μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个3小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于0.8μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个3小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于0.4μg/ml/hr。

[0120] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，摄取后的第一个4小时内的每毫克的所述药物组合物的药物的dC/dt小于1.6μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个4小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于1.2μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个4小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于0.8μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个4小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于0.4μg/ml/hr。在优选方面中，所述摄取后的第一个4小时内的每毫克所述药物组合物的药物的dC/dt小于0.2μg/ml/hr。

[0121] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，$pAUC_{0-4}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的12％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{0-4}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的10％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{0-4}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的8％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{0-4}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的6％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{0-4}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的4％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{0-4}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的2％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{0-4}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的1％。

[0122] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，$pAUC_{0-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的12％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{0-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的10％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{0-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的7.5％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{0-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的5％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{0-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的3％。

[0123] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药

物组合物，其中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供所述药物组合物的药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，在所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者摄入后，$pAUC_{4-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的14％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{4-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的12％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{4-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的10％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{4-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的8％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{4-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的7％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{4-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的6％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{4-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的4％。在一个优选方面中，所述$pAUC_{4-8}$小于从所述血浆浓度曲线测定的所述药物组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的2.5％。

[0124] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，其中，每日一次将所述药物组合物口服给药至禁食的人体药代动力学研究的受试者提供了所述药物组合物的药物的稳态血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，$T_{max,ss}$为5至20小时。在优选方面中，所述$T_{max,ss}$为5至10小时。在优选方面中，所述$T_{max,ss}$为10至20小时。在优选方面中，所述$T_{max,ss}$为12至20小时。在优选方面中，所述$T_{max,ss}$为11至18小时。在优选方面中，所述$T_{max,ss}$为12至18小时。在优选方面中，所述$T_{max,ss}$为13至18小时。在优选方面中，所述$T_{max,ss}$为14至18小时。

[0125] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，其中，每日一次将所述药物组合物口服给药至禁食的人体药代动力学研究的受试者提供了所述药物组合物的药物的稳态血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，每毫克药物的$C_{max,ss}$为12至36ng/ml。在优选方面中，所述每毫克药物的$C_{max,ss}$为16至32ng/ml。在优选方面中，所述每毫克药物的$C_{max,ss}$为20至30ng/ml。在优选方面中，所述每毫克药物的$C_{max,ss}$为22至30ng/ml。在优选方面中，所述每毫克药物的$C_{max,ss}$为23至30ng/ml。在优选方面中，所述每毫克药物的$C_{max,ss}$为24至32ng/ml。

[0126] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，其中，每日一次将所述药物组合物口服给药至禁食的人体药代动力学研究的受试者提供了所述药物组合物的药物的稳态血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，每毫克药物的$C_{min,ss}$为6至15ng/ml。在优选方面中，所述每毫克药物的$C_{min,ss}$为8至12.5ng/ml。在优选方面中，所述每毫克药物的$C_{min,ss}$为9至12ng/ml。

[0127] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，其中，每日一次将所述药物组合物口服给药至禁食的人体药代动力学研究的受试者提供了所述药物组合物的药物的稳态血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，浮动为40％至200％。在优选方面中，所述浮动为60％至200％。在优选方面中，所述浮动为75％至200％。在优选方面中，所述浮动为80％至180％。在优选方面中，所述浮动为85％至160％。在优选方面中，所述浮动为80％至150％。在优选方面中，所述浮动为100％至150％。在优选方面中，所述浮动为50％至100％。本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，其中，每日一次将所述药物组合物口服给药至禁

食的人体药代动力学研究的受试者提供了所述药物组合物的药物的稳态血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，PTF为50％至100％。在优选方面中，所述PTF为50％至90％。在优选方面中，所述PTF为55％至85％。在优选方面中，所述PTF为60％至80％。在优选方面中，所述PTF为45％至85％。在优选方面中，所述PTF为40％至80％。

[0128] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，所述药物组合物包括延迟释放包衣。

[0129] 本发明所述的实施例中的任意者的一些方面提供一种用于口服给药至人类的药物组合物，其中，所述药物组合物的药物为50mg至900mg。在优选方面中，所述组合物为100mg至900mg。在优选方面中，所述组合物的药物为150mg至900mg。在优选方面中，所述组合物的药物为300mg至900mg。在优选方面中，所述组合物的药物为200mg至850mg。在优选方面中，所述组合物的药物的每日剂量为250mg至850mg。在优选方面中，所述组合物的药物为300mg至850mg。在优选方面中，所述组合物的药物为350mg至850mg。在优选方面中，所述组合物的药物为400mg至850mg。在优选方面中，所述组合物的药物为450mg至850mg。在优选方面中，所述组合物的药物为500mg至850mg。在优选方面中，所述组合物的药物为550mg至850mg。在优选方面中，所述组合物的药物为600mg至850mg。在优选方面中，所述组合物的药物为650mg至850mg。在优选方面中，所述组合物的药物为200mg至800mg。在优选方面中，所述组合物的药物为225mg至800mg。在优选方面中，所述组合物的药物为250mg至800mg。在优选方面中，所述组合物的药物为400mg至800mg。在优选方面中，所述组合物的药物为450mg至800mg。

[0130] 本发明所述的一些实施例提供一种将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括将一剂本发明所述的药物组合物每日一次口服给药至人类，所述药物组合物包括：药物所述药物选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组和一种或更多种赋形剂以及前述中任意者的混合物，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药优选地提供以下内容中的一种或更多种：T_{max}为5至20小时，AUC_{0-inf}为立即释放形式的等效剂量的80％至125％，和/或给药后0至1.4小时内的dC/dt小于从单剂量禁食的人体药代动力学研究测定的立即释放形式的药物的当量剂量的dC/dt的10％。

[0131] 在这些实施例中的一些方面中，所述组合物的部分AUC是从上午8点到上午10点、从上午10点到中午12点、从中午12点到下午2点、从下午2点到下午4点和从下午4点到晚上8点，且所述部分AUC是上午8点和晚上8点以相等部分给药的所述药物的立即释放形式的药物的等效总日剂量的部分AUC的80％至125％。

[0132] 在一些实施方案中，通过给禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者口服摄入一剂所述药物组合物提供药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于以下内容中的一种或两种：用于所述组合物的至少一种活性药物成分的$pAUC_{0-4}$小于所述组合物的活性药物成分的AUC_{0-inf}的2％、4％、6％、8％、10％或12％(例如，<4％)，或用于所述组合物的至少一种活性药物成分的$pAUC_{4-8}$小于所述组合物的活性药物成分的AUC_{0-inf}的3％、5％、7％、9％、12％或15％(例如，<7％)。在优选方面中，所述组合物的活性药物成分选自由布立西坦、拉考沙胺和左乙拉西坦组成的群组。在更优选方面中，所述组合物的活性药物成分是拉

考沙胺。

[0133] 在本发明的一些实施例中，所述方法涉及将一剂所述药物组合物每日一次口服给药至人类，所述药物组合物包括：药物，所述药物选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组和一种或更多种赋形剂以及前述中任意者的混合物，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药优选地提供以下内容中的一种或更多种：T_{max}为12至20小时，AUC等同于IR，和/或给药后0至1.4小时内的dC/dt小于从单剂量禁食的人体药代动力学研究测定的立即释放形式的药物的当量剂量的dC/dt的10％。

[0134] 在本发明的其他实施例中，所述方法将一剂所述药物组合物每日一次口服给药至人类，所述药物组合物包括：药物，所述药物选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的溶出曲线的特征在于以下内容中的2个或更多个：(i)2小时内释放至少8％，(ii)4小时内释放至少17％，(iii)6小时内释放至少45％和/或(iv)12小时内释放至少45％；其中，所述溶出通常如下进行：在USP 1型(篮)装置中，使用900ml，0.1N HCL在37.0±0.5℃下以100rpm转速进行2小时，随后在相同装置中使用900ml USP磷酸缓冲液pH 6.8在37.0±0.5℃以相同转速进行溶出，并且其中，所述药物组合物的给药提供以下内容中的一个或更多个：T_{max}为12至20小时，AUC等同于IR和/或给药后0至1.4小时内的dC/dt小于相同时间内从单剂量禁食的人体药代动力学研究测定的立即释放形式的药物的当量剂量的dC/dt的10％。

[0135] 在本发明的另一个实施例中，所述药物组合物在睡前0至4小时给药，且所述药物组合物包括选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组中的AED并提供以下内容：T_{max}为12至20小时，AUC等同于IR，以及给药后0至1.4小时内的dC/dt小于相同时间内从单剂量禁食的人体药代动力学研究测定的立即释放形式的药物的当量剂量的dC/dt的10％。

[0136] 在本发明的一些实施例中，所述将药物组合物给药至人类的方法包括将一剂所述药物组合物每日一次口服给药至人类，所述药物组合物包括：药物，所述药物选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药优选地提供以下内容：T_{max}为5至10小时，AUC等同于IR，以及给药后0至1.4小时内的dC/dt小于从单剂量禁食的人体药代动力学研究测定的立即释放形式的药物的当量剂量的dC/dt的10％。在本实施例的一些方面中，所述药物在白天醒来后的0至3小时给药，优选地在上午5点和上午9点之间给药。

[0137] 另一个实施例涉及一种将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括将一剂所述药物组合物每日一次口服给药至人类，所述药物组合物包括：药物，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、双丙戊酸、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变

药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药优选地提供以下内容：T_{max}为5至20小时，AUC等同于IR，以及C-ave-日大于从禁食的人类药代动力学研究测定的C-ave-夜的20％至100％。在本实施例的优选方面中，C-ave-日是从上午9点到下午6点时间内测定的稳态下的平均血药浓度，C-ave-夜是从晚上11到上午8点时间内测定的稳态下的平均血药浓度。在本实施例的优选方面中，所述C-ave-日和C-ave-夜来自每日一次口服给药所述药物组合物的稳态血药浓度曲线的WinNonLin模型或GastroPlus模型。在本实施例的另一个优选方面，所述C-ave-日大于所述C-ave-夜的30％、40％、50％、60％至60％、70％、80％、90％或100％。

[0138] 一些实施例涉及一种将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括将一剂所述药物组合物每日一次口服给药至人类，所述药物组合物包括：(i)药物，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、双丙戊酸钠、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及(ii)一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药优选地提供以下内容：a)T_{max}为12至20小时，和b)AUC等同于IR，以及C-ave-日大于从禁食的人类药代动力学研究测定的C-ave-夜的20％至100％。

[0139] 在一些实施方案中，所述药物组合物的给药是睡前0至4小时，并通过从单剂量禁食的人体药代动力学研究测定，提供T_{max}为12至20小时。在一些实施方案中，所述药物组合物每日一次在睡前0至4小时给药。在这些实施例的一些方面中，所述C-ave-日大于C-ave-夜的20至100％，其中，C-ave-日是从上午9点到下午6点的时间内测定的，C-ave-夜是从晚上11点到上午8点的时间内测定的。

[0140] 一些实施例涉及一种将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括将一剂所述药物组合物每日一次口服给药至人类，所述药物组合物包括：(i)药物，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、双丙戊酸、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及(ii)一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药优选地提供以下内容：a)T_{max}为5至10小时，和b)AUC等同于IR，以及C-ave-日大于从禁食的人类药代动力学研究测定的C-ave-夜的20％至100％。

[0141] 一些实施例涉及一种将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括在醒来后0至3小时将一剂所述药物组合物每日一次口服给药至人类，所述药物组合物包括：(i)药物，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、双丙戊酸钠、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及(ii)一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药优选地提供以下内容：a)T_{max}为5至10小时，和b)AUC等同于IR，以及C-ave-日大于从禁食的人类药代动力学研究测定的C-ave-夜的20％至100％。

[0142] 一些实施例涉及一种将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括将一剂所述药物组合物每日一次口服给药至人类，所述药物组合物包括：(i)药物，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、双丙戊酸钠、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及(ii)一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，将所述组合物口服给药至禁食的单

剂量人体药代动力学研究的受试者提供血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于以下内容中的一个或更多个：(i) T_{max}为5至20小时，(ii) AUC等同于IR，(iii) 0至2小时内的dC/dt小于1μg/ml/hr，(iv) 0至2小时内的每毫克药物的dC/dt小于2ng/ml/hr，(v) $pAUC_{0-4}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的4％，(vi) $pAUC_{4-8}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的8％。在一些实施方案中，所述血药浓度曲线的特征在于这些元素中的两个或更多个。在一些实施方案中，所述血药浓度曲线的特征在于这些元素中的三个或更多个。在一些实施方案中，所述血药浓度曲线的特征在于这些元素中的四个或更多个。在这些实施例的一些实施例中，所述血药浓度曲线的特征在于，T_{max}为12至20小时。在这些实施例的一些实施例中，所述血药浓度曲线的特征在于，T_{max}为5至10小时。

[0143] 一些实施例涉及一种将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括将一剂所述药物组合物每日一次口服给药至人类，所述药物组合物包括：(i) 药物，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、双丙戊酸钠、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及(ii) 一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，将所述组合物口服给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者提供血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于以下内容中的一个或更多个：(i) T_{max}为5至20小时，(ii) AUC等同于IR，(iii) 0至2小时内的dC/dt小于1μg/ml/hr，(iv) 0至2小时内的每毫克药物的dC/dt小于2ng/ml/hr，(v) $pAUC_{0-4}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的4％，(vi) $pAUC_{4-8}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的8％，以及(iii) 一个或更多个其他药物选自由布立西坦、拉考沙胺、双丙戊酸钠、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组。在一些实施方案中，所述血药浓度曲线的特征在于这些元素中的两个或更多个。在一些实施方案中，所述血药浓度曲线的特征在于这些元素中的三个或更多个。在一些实施方案中，所述血药浓度曲线的特征在于这些元素中的四个或更多个。在这些实施例的一些实施例中，所述血药浓度曲线的特征在于，T_{max}为12至20小时。在这些实施例的一些实施例中，所述血药浓度曲线的特征在于，T_{max}为5至10小时。

[0144] 一些实施例涉及将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括将一剂所述药物组合物每日一次口服给药至所述人类，所述药物组合物包括：药物，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、双丙戊酸钠、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，其中，所述药物组合物的溶出曲线如下：2小时释放少于8％，4小时释放少于17％，6小时释放少于45％以及12小时释放至少45％，其中，所述溶出如下进行：在USP 1型(篮)装置中，使用900ml，0.1N HCL在37.0±0.5℃下以100rpm转速进行2小时，随后在相同装置中使用900ml USP磷酸缓冲液pH 6.8在37.0±0.5℃以相同转速进行溶出，并且其中，所述药物组合物的给药提供以下内容：T_{max}为5至20小时，AUC等同于IR，以及C-ave-日大于从禁食的人类药代动力学研究测定的C-ave-夜的20％至100％。

[0145] 一些实施例涉及将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括将一剂所述药物组合物每日一次口服给药至人类，所述药物组合物包括：药物，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、双丙戊酸钠、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，其中，所述药物组合物的溶出曲线的特征在于以下内容中

的至少两个：(i)2小时释放少于8％，(ii)4小时释放少于17％，(iii)6小时释放少于45％，并且其中，所述药物组合物的溶出曲线的特征在于，12小时释放至少45％，其中，所述溶出如下进行：在USP 1型(篮)装置中，使用900ml，0.1N模拟胃液(pH 1.2)在37.0±0.5℃下以100rpm转速进行2小时，随后在相同装置中使用900ml模拟肠液(pH 6.8)在37.0±0.5℃以相同转速进行随后的4小时的溶出，随后在相同装置中使用900ml磷酸盐缓冲液(pH 7.5)在37.0±0.5℃下以相同转速进行随后的18小时的溶出，并且其中，将所述组合物口服给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者提供血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，T_{max}为5至20小时。在本实施例的一些方面中，所述血药浓度曲线提供等同于IR的AUC。在本实施例的一些方面中，所述血药浓度曲线的特征在于以下内容中的一个或更多个：(i)0至2小时内的dC/dt小于1μg/ml/hr，(ii)0至2小时内的每毫克药物的dC/dt小于2ng/ml/hr，(iii)$pAUC_{0-4}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的4％，(iv)$pAUC_{4-8}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的8％。在一些方面中，所述血药浓度曲线的特征在于这些元素中的两个或更多个。在一些方面中，所述血药浓度曲线的特征在于这些元素中的三个或更多个。在一些实施方案中，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺和左乙拉西坦组成的群组。在一些实施方案中，所述药物是拉考沙胺。

[0146] 在前述实施例中任意者的一些方面中，将所述组合物口服给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者提供每日一次口服给药的稳态血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于以下内容中的一个或更多个：(i)$T_{max,ss}$为10至20小时，(ii)$T_{max,ss}$为12至20小时，(iii)C-ave-日大于C-ave-夜的20％至100％，(iii)浮动为70％至200％，(iv)浮动为75％至160％，(v)优选地，PTF为50％至100％。在一些方面中，所述稳态血药浓度曲线的特征在于这些元素中的两个或更多个。在一些方面中，所述稳态血药浓度曲线的特征在于这些元素中的三个或更多个。在一些方面中，所述C-ave-日是从上午9点到下午4点的时间内测定的。在一些方面中，所述C-ave-日是从上午9点到下午6点的时间内测定的。在一些方面中，所述C-ave-夜是从晚上11点到上午8点的时间内测定的。在一些方面中，所述稳态血药浓度曲线被调整至预定给药时间，以提供C-ave-日大于C-ave-夜的20％至100％。在一些方面中，所述稳态血药浓度曲线被调整至预定给药时间，以提供C-ave-日大于C-ave-夜的40％至100％。

[0147] 一些实施例涉及一种将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括将一剂所述药物组合物每日一次口服给药至人类，所述药物组合物包括：药物，所述药物选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组；以及一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药提供以下内容：T_{max}为5至20小时，AUC_{0-inf}为当量剂量的立即释放形式的药物的80％至125％，其中，部分AUC是从上午8点到上午10点、从上午10点到中午12点、从中午12点到下午2点、从下午2点到下午4点和从下午4点到晚上8点，且所述部分AUC是上午8点和晚上8点以相等部分给药的所述药物的立即释放形式的药物的等效总日剂量的部分AUC的80％至125％，并且其中，C-ave-日大于从禁食的人类药代动力学研究测定的C-ave-夜的20％至100％。

[0148] 一些实施例涉及将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括将一剂所述药物组合物每日一次口服给药至人类，所述药物组合物包括：药物，所述药物选自由布立西坦、

拉考沙胺、双丙戊酸钠、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物提供血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于：T_{max}为5至20小时，和/或(i)所述药物的AUC_{0-4}小于所述药物的AUC_{0-inf}的2%、4%、6%、8%、10%、12%(优选小于4%)或(ii)所述药物的AUC_{4-8}小于所述药物的AUC_{0-inf}的3%、5%、7%、9%、12%或15%(优选小于7%)，其中，T_{max}和AUC值是在将药物组合物口服给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者时从所述药物的血药浓度曲线测定的。在一些实施方案中，所述组合物的所述药物的AUC_{0-inf}是以口服立即释放形式给药至所述禁食的单剂量人体药代动力学研究的所述受试者时的所述药物的AUC_{0-inf}的80%至125%。在一些实施方案中，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺和左乙拉西坦组成的群组。在一些实施方案中，所述药物是拉考沙胺。

[0149] 另一个实施例是一种药物组合物，所述药物组合物包括：药物，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、双丙戊酸、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药提供以下内容：T_{max}为5至20小时，AUC等同于IR，以及给药后0至1.4小时内的dC/dt小于从单剂量禁食的人体药代动力学研究测定的立即释放形式的药物的当量剂量的dC/dt的10%。

[0150] 另一个实施例是一种药物组合物，所述药物组合物包括：药物，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、双丙戊酸、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药提供以下内容：T_{max}为12至20小时，AUC等同于IR，以及给药后0至1.4小时内的dC/dt小于从单剂量禁食的人体药代动力学研究测定的立即释放形式的药物的当量剂量的dC/dt的10%。

[0151] 其他实施例提供一种药物组合物，所述药物组合物包括：药物，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、双丙戊酸、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药提供以下内容：T_{max}为5至20小时，AUC等同于IR，以及以下内容中的一个或更多个：(i)给药后0至2小时内的dC/dt小于相同时间内立即释放形式的当量药物的dC/dt的5%、10%、15%，(ii)给药后0至3小时内的dC/dt小于给药后0至3小时内立即释放形式的当量药物的dC/dt的10%、15%、20%，以及(iii)给药后0至4小时内的dC/dt小于给药后0至4小时内立即释放形式的当量药物的dC/dt的10%、15%、20%、25%、30%，其中，所述dC/dt值是从禁食的单剂量人体药代动力学研究测定的。

[0152] 在本实施例的优选方面中，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦及其药学上可接受的盐组成的群组。在本实施例的更优选方面中，所述药物是拉考沙胺。

[0153] 另一个实施例是一种药物组合物，所述药物组合物包括：药物，所述药物选自由拉考沙胺及其药学上可接受的盐组成的群组，以及一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药提供以下内容：T_{max}为5至20小时，以及以下内容中的一个或更多个：(i)给

药后0至2小时内每毫克药物的dC/dt小于0.5、1.0、1.5、2.0ng/ml/hr，(ii)给药后0至3小时内每毫克药物的dC/dt小于0.25、0.5、1.0、1.5、2.0ng/ml/hr，(iii)给药后0至4小时内每毫克药物的dC/dt小于0.25、0.50、0.75、1.00、1.25、1.50ng/ml/hr，(iv)给药后0至2小时内的dC/dt小于0.2、0.4、0.6、0.8ng/ml/hr，(v)给药后0至3小时内的dC/dt小于0.2、0.4、0.6、0.8ng/ml/hr，(vi)给药后0至4小时内的dC/dt小于0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6ng/ml/hr，其中，所述药物的T_{max}和dC/dt值是从禁食的单剂量人体药代动力学研究测定的。

[0154] 在一些实施方案中，所述药物组合物的给药通过从单剂量禁食的人体药代动力学研究测定，提供T_{max}为5至10小时。

[0155] 在另一个实施例中，所述药物组合物包括：药物，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、双丙戊酸钠、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，其中，所述药物组合物具有所述药物组合物的溶出曲线，所述溶出曲线如下：2小时释放少于8％，4小释放少于17％，6小时释放少于45％以及12小时释放至少45％，其中，所述溶出如下进行：在USP 1型(篮)装置中，使用900ml，0.1N HCL在37.0±0.5℃下以100rpm转速进行2小时，随后在相同装置中使用900ml USP磷酸缓冲液pH 6.8在37.0±0.5℃以相同转速进行溶出，并且其中，所述药物组合物的给药提供以下内容：T_{max}为5至20小时，AUC等同于IR，以及给药后0至1.4小时内的dC/dt小于从单剂量禁食的人体药代动力学研究测定的相同时间内立即释放形式的药物的当量剂量的dC/dt的10％。

[0156] 在本发明所述的一些实施例中，一种药物组合物包括：药物，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、双丙戊酸、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药提供以下内容：T_{max}为5至20小时，以及b)AUC等同于IR，其中，部分AUC是从上午8点到上午10点、从上午10点到中午12点、从中午12点到下午2点、从下午2点到下午4点和从下午4点到晚上8点，且所述部分AUC是上午8点和晚上8点以相等部分给药的所述药物的立即释放形式的药物的等效总日剂量的部分AUC的80％至125％，以及给药后0至1.4小时内的dC/dt小于从单剂量禁食的人体药代动力学研究测定的立即释放形式的药物的当量剂量的dC/dt的10％。

[0157] 在又一个实施例中，所述药物组合物包括：药物，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、双丙戊酸、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药优选地提供以下内容：a)T_{max}为5至20小时，和b)AUC等同于IR，以及C-ave-日大于从禁食的人类药代动力学研究测定的C-ave-夜的20％至100％。

[0158] 在另一个实施例中，所述药物组合物包括：药物，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、双丙戊酸、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药优选地提供以下内容：a)T_{max}为12至20小时，和b)AUC等同于IR，以及C-ave-日大于从禁食的人类药代动力学研究测定的C-ave-夜的20％至100％。

[0159] 在又一个实施例中，所述药物组合物包括：药物，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、双丙戊酸、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药优选地提供以下内容：a)T_{max}为5至10小时，和b)AUC等同于IR，以及C-ave-日大于从禁食的人类药代动力学研究测定的C-ave-夜的20％至100％。

[0160] 另一个实施例涉及一种药物组合物，所述药物组合物包括：药物，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、双丙戊酸钠、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，其中，所述药物组合物的溶出曲线如下：2小时释放少于8％，4小时释放少于17％，6小时释放少于45％以及12小时释放至少45％，其中，所述溶出如下进行：在USP 1型(篮)装置中，使用900ml，0.1N HCL在37.0±0.5℃下以100rpm转速进行2小时，随后在相同装置中使用900ml USP磷酸缓冲液pH 6.8在37.0±0.5℃以相同转速进行溶出，并且其中，所述药物组合物的给药提供以下内容：a)T_{max}为5至20小时，b)AUC_{0-inf}为当量剂量的立即释放形式的药物的80％至125％，以及C-ave-日大于从禁食的人类药代动力学研究测定的C-ave-夜的20％至100％。

[0161] 一些实施例涉及一种药物组合物，所述药物组合物包括：药物，所述药物选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组；以及一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药提供以下内容：T_{max}为5至20小时，以及AUC等同于IR，其中，部分AUC是从上午8点到上午10点、从上午10点到中午12点、从中午12点到下午2点、从下午2点到下午4点和从下午4点到晚上8点，且所述部分AUC是上午8点和晚上8点以相等部分给药的所述药物的立即释放形式的药物的等效总日剂量的部分AUC的80％至125％，并且其中，C-ave-日大于从禁食的人类药代动力学研究测定的C-ave-夜的20％至100％。

[0162] 一些实施例涉及一种将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括将一剂所述药物组合物每日一次口服给药至人类，所述药物组合物包括：(i)药物，所述药物选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及(ii)至少一种赋形剂，其中，所述赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药优选地提供以下内容：a)Tmax为5至20小时，和b)AUC等同于IR，以及c)给药后0至1.4小时内的dC/dt小于从单剂量禁食的人体药代动力学研究测定的立即释放形式的药物的当量剂量的dC/dt的10％。

[0163] 在该实施例的一些方面中，所述药物组合物的给药通过从单剂量禁食的人体药代动力学研究测定，提供Tmax为12至20小时。

[0164] 在该实施例的一些方面中，所述给药是睡前0至4小时。

[0165] 在该实施例的一些方面中，所述药物组合物的给药通过从单剂量禁食的人体药代动力学研究测定，提供Tmax为5至10小时。在该实施例的一些方面中，所述给药是醒来后0至3小时。

[0166] 在本发明的一些实施例中，提供一种组合物，所述组合物具有通过从单剂量禁食

的人体药代动力学研究测定的12至20小时的Tmax，所述药物组合物的溶出曲线如下：2小时释放少于8％，4小时释放少于17％，6小时释放少于45％以及12小时释放少于45％，其中，所述溶出如下进行：在USP 1型(篮)装置中，使用900ml，0.1N HCL在37.0±0.5℃下以100rpm转速进行2小时，随后在相同装置中使用900ml USP磷酸缓冲液pH 6.8在37.0±0.5℃以相同转速进行。

[0167] 在一些实施方案中，所述药物组合物包括：(i)药物，所述药物选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及(ii)至少一种赋形剂，其中，所述赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药优选地提供以下内容：a)Tmax为5至20小时，和b)AUC等同于IR，以及c)给药后0至1.4小时内的dC/dt小于从单剂量禁食的人体药代动力学研究测定的立即释放形式的药物的当量剂量的dC/dt的10％，部分AUC是从上午8点到上午10点、从上午10点到中午12点、从中午12点到下午2点、从下午2点到下午4点和从下午4点到晚上8点，且所述部分AUC是上午8点和晚上8点以相等部分给药的所述药物的立即释放形式的药物的等效总日剂量的部分AUC的80％至125％。

[0168] 本发明的一些实施例涉及将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括将一剂所述药物组合物每日一次口服给药至人类，所述药物组合物包括：(i)药物，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、双丙戊酸、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及(ii)至少一种赋形剂，其中，所述赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药优选地提供以下内容：a)Tmax为5至20小时，和b)AUC等同于IR，以及C-ave-日大于从禁食的人类药代动力学研究测定的C-ave-夜的20％至100％。

[0169] 在上述实施例的一些方面中，所述药物组合物的给药通过从单剂量禁食的人体药代动力学研究测定，提供Tmax为12至20小时。在这些实施例的一些实施例中，所述给药是睡前0至4小时。

[0170] 在上述实施例的其他方面中，所述药物组合物的给药通过从单剂量禁食的人体药代动力学研究测定，提供Tmax为5至10小时。在这些实施例的一些实施例中，所述给药是醒来后0至3小时。

[0171] 本发明的一些实施例涉及一剂药物组合物，所述药物组合物包括：(i)药物，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、双丙戊酸、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及(ii)一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药优选地提供以下内容：a)Tmax为5至10小时，和b)AUC等同于IR，以及C-ave-日大于从禁食的人类药代动力学研究测定的C-ave-夜的20％至100％，其中，所述药物组合物的溶出曲线如下：2小时释放少于8％，4小释放少于17％，6小时释放少于45％以及12小时释放至少45％，其中，所述溶出如下进行：在USP 1型(篮)装置中，使用900ml，0.1N HCL在37.0±0.5℃下以100rpm转速进行2小时，随后在相同装置中使用900ml USP磷酸缓冲液pH 6.8在37.0±0.5℃以相同转速进行溶出。

[0172] 在上述实施例中的一些方面中，所述部分AUC是从上午8点到上午10点、从上午10点到中午12点、从中午12点到下午2点、从下午2点到下午4点和从下午4点到晚上8点，且所

述部分AUC是上午8点和晚上8点以相等部分给药的所述药物的立即释放形式的药物的等效总日剂量的部分AUC的80％至125％。

[0173] 本发明的一些实施例涉及一种药物组合物，所述药物组合物包括：(i)药物，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、双丙戊酸、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及(ii)至少一种赋形剂，其中，所述赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药优选地提供以下内容：a)Tmax为5至20小时，和b)AUC等同于IR，以及c)给药后0至1.4小时内的dC/dt小于从单剂量禁食的人体药代动力学研究测定的立即释放形式的药物的当量剂量的dC/dt的10％。

[0174] 在这些实施例中的一些实施例中，所述部分AUC是从上午8点到上午10点、从上午10点到中午12点、从中午12点到下午2点、从下午2点到下午4点和从下午4点到晚上8点，且所述部分AUC是上午8点和晚上8点以相等部分给药的所述药物的立即释放形式的药物的等效总日剂量的部分AUC的80％至125％。

[0175] 在该实施例的一些方面中，所述药物组合物的给药通过从单剂量禁食的人体药代动力学研究测定，提供Tmax为12至20小时或5至10小时。

[0176] 在该实施例的一些方面中，所述药物组合物的溶出曲线如下：2小时释放少于8％，4小时释放少于17％，6小时释放少于45％以及12小时释放少于45％，其中，所述溶出如下进行：在USP 1型(篮)装置中，使用900ml，0.1N HCL在37.0±0.5℃下以100rpm转速进行2小时，随后在相同装置中使用900ml USP磷酸缓冲液pH 6.8在37.0±0.5℃以相同转速进行。在这些实施例的一些实施例中，

[0177] 本发明的一些实施例涉及一种药物组合物，所述药物组合物包括：(i)药物，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、双丙戊酸、氨己烯酸及其药学上可接受的盐组成的群组，以及(ii)至少一种赋形剂，其中，所述赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，并且其中，所述药物组合物的给药优选地提供以下内容：a)Tmax为5至20小时，和b)AUC等同于IR，以及C-ave-日大于从禁食的人类药代动力学研究测定的C-ave-夜的20％至100％。在这些实施例的一些实施例中，所述药物组合物的溶出曲线如下：2小时释放少于8％，4小时释放少于17％，6小时释放少于45％以及12小时释放少于45％，其中，所述溶出如下进行：在USP 1型(篮)装置中，使用900ml，0.1N HCL在37.0±0.5℃下以100rpm转速进行2小时，随后在相同装置中使用900ml USP磷酸缓冲液pH 6.8在37.0±0.5℃以相同转速进行。

[0178] 在本发明的一些实施例中，所述药物组合物的给药通过从单剂量禁食的人体药代动力学研究测定，提供Tmax为12至20小时。在其他实施例中，通过从单剂量禁食的人体药代动力学研究测定，Tmax为5至10小时。

[0179] 在上述实施例中的一些方面中，所述药物组合物提供的部分AUC是从上午8点到上午10点、从上午10点到中午12点、从中午12点到下午2点、从下午2点到下午4点和从下午4点到晚上8点，且所述部分AUC是上午8点和晚上8点以相等部分给药的所述药物的立即释放形式的药物的等效总日剂量的部分AUC的80％至125％。

[0180] 在前述段落所述的药物组合物的一些实施例中，所述药物是拉考沙胺。

[0181] 在前述段落所述的药物组合物的一些方法实施例中，所述药物是拉考沙胺。

[0182] 本发明的一个实施例是一种将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括将治

疗有效剂量的药物组合物每日一次口服给药至人类，其中，所述药物组合物包括(i)药物，所述药物选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐以及前述中任意者的混合物组成的群组，以及(ii)一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{0-4}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的4％。在该实施例的一些方面中，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。在一些实施方案中，所述药物是拉考沙胺。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{4-8}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的14％。在一些实施方案中，所述治疗有效剂量是300至900mg、400至800mg或450至800mg所述药物。在本发明的一些实施例中，所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。

[0183] 在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。在该实施例的一些方面中，所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

[0184] 本发明的另一个实施例涉及一种将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括将治疗有效剂量的药物组合物每日一次口服给药至人类，其中，所述药物组合物包括(i)药物，所述药物选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐以及前述中任意者的混合物组成的群组，以及(ii)一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{4-8}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的8％。在该实施例的一些方面中，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。在该方法的一些实施例中，所述药物是拉考沙胺。在该实施例的一些方面中，所述治疗有效剂量是300至900mg、400至800mg或450至800mg所述药物。在该方法的一些实施例中，所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。在该实施例的一些方面中，所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

[0185] 本发明的一些实施例涉及一种将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括将治疗有效剂量的药物组合物每日一次口服给药至人类，其中，所述药物组合物包括(i)药物，所述药物选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐以及前述中任意者的混合物组成的群组，以及(ii)一种或更多种赋形剂，其中，所述赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，其中，所

述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，并且其中，当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，浮动为40％至200％。

[0186] 在该实施例的一些方面中，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。在该方法的一些实施例中，所述药物是拉考沙胺。在该实施例的一些方面中，所述治疗有效剂量是300至900mg、400至800mg或450至800mg所述药物。在该方法的一些实施例中，所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为12至20小时。在该实施例的其他方面中，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的药代动力学研究的受试者的测定，浮动为50％至100％。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，浮动为60％至200％。在该实施例的一些方面中，所述药物的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。本发明的一些实施例涉及一种将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括将治疗有效剂量的药物组合物每日一次口服给药至人类，其中，所述药物组合物包括(i)药物，所述药物选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐以及前述中任意者的混合物组成的群组，以及(ii)至少一种赋形剂，

[0187] 其中，所述赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的每毫克所述药物的dC/dT小于2.2ng/ml/hr。在该实施例的一些方面中，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。在该方法的一些实施例中，所述药物是拉考沙胺。在该实施例的一些方面中，所述治疗有效剂量是300至900mg、400至800mg或450至800mg所述药物。在该方法的一些实施例中，所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为12至20小时。在该实施例的其他方面中，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，给药后的最初

2小时内的每毫克所述药物的dC/dT小于1.4ng/ml/hr。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，给药后的最初2小时内的每毫克所述药物的dC/dT小于1.0ng/ml/hr。在该实施例的一些方面中，所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

[0188] 本发明的一些实施例涉及一种将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括将治疗有效剂量的药物组合物每日一次口服给药至所述人类患者，其中，所述药物组合物包括(i)药物，所述药物选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐以及前述中任意者的混合物组成的群组，以及(ii)一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的dC/dT小于1μg/ml/hr。在该实施例的一些方面中，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。在该方法的一些实施例中，所述药物是拉考沙胺。在该实施例的一些方面中，所述治疗有效剂量是300至900mg、400至800mg或450至800mg所述药物。在该方法的一些实施例中，所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为12至20小时。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，给药后的最初2小时内的dC/dT小于0.6μg/ml/hr。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，给药后的最初2小时内的dC/dT小于0.3μg/ml/hr。在该实施例的一些方面中，其中，所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

[0189] 本发明的另一个实施例涉及一种将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括将治疗有效剂量的药物组合物每日一次口服给药至所述人类患者，其中，所述药物组合物包括(i)药物，所述药物选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐以及前述中任意者的混合物组成的群组，以及(ii)至少一种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，其中，所述预定时间是如下时间：在所述时间将所述药物组合物每日一次给药至所述药代动力学研究的人类受试者会提供C-ave-日，所述C-ave-日比C-ave-夜大20％至100％，其中所述C-ave-日是在上午9点到下午6点期间测定的所述药物的平均血药浓度，所述C-ave-夜是从晚上11点到上午8点期间测定的所述药物的平均血药浓度。在该实施例的一些方面中，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可

接受的盐组成的群组。在该方法的一些实施例中，所述药物是拉考沙胺。在该实施例的一些方面中，所述治疗有效剂量是300至900mg、400至800mg或450至800mg所述药物。在该方法的一些实施例中，所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。在该实施例的一些方面中，所述预定给药时间是睡前0至4小时。在该实施例的一些方面中，所述预定给药时间是晚上8点到上午12点。在该实施例的一些方面中，所述预定给药时间是醒来后0至3小时。在该实施例的一些方面中，所述预定给药时间是上午5点到上午9点。在该实施例的一些方面中，所述预定时间是如下时间：在所述时间将所述药物组合物每日一次给药至所述药代动力学研究的人类受试者会提供稳态血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，C-ave-日比C-ave-夜大30％至100％，其中所述C-ave-日是在上午9点到下午6点期间测定的所述药物的平均血药浓度，所述C-ave-夜是从晚上11点到上午8点期间测定的所述药物的平均血药浓度。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为12至20小时。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为5至10小时。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物的AUC_{0-inf}_提供等同于IR的AUC。本发明的另一个实施例涉及一种将药物组合物给药至人类的方法，所述方法包括将治疗有效剂量的药物组合物每日一次口服给药至人类，其中，所述药物组合物包括(i)药物，所述药物选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐以及前述中任意者的混合物组成的群组，以及(ii)一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，其中，所述药物组合物具有溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于以下内容中的三个或更多个：(a)在1小时释放少于10％，(b)在2小时释放少于15％，(c)在4小时释放少于25％，(d)在9小时释放至少35％，(e)在12小时至少65％，其中，所述溶出如下进行：在37±0.5℃下在900mL模拟胃液(pH 1.2)中进行前两个小时，然后在37±0.5℃下在900mL模拟肠液(pH 6.8)中进行随后的四小时，然后在37±0.5℃下在900mL磷酸盐缓冲液(pH 7.5)进行随后的18小时，其中所有的溶出均以100rpm的转速在USP装置1(篮)中进行，并且其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时。在该实施例的一些方面中，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。在该方法的一些实施例中，所述药物是拉考沙胺。在该实施例的一些方面中，所述治疗有效剂量是300至900mg、400至800mg或450至800mg所述药物。在该方法的一些实施例中，所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述

药物的释放以提供延迟释放形式。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为12至20小时。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。在一些实施方案中，所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

[0190] 本发明的另一个实施例是一种用于口服给药至人类的药物组合物，所述药物组合物包括(i)50mg至900mg的药物，所述药物选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐以及前述中任意者的混合物组成的群组，以及(ii)至少一种赋形剂，其中，所述至少一种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{0-4}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的4％。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{4-8}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的14％。在该实施例的一些方面中，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。在该组合物的一些实施例中，所述药物是拉考沙胺。在该组合物的一些方面中，所述组合物是150至900mg、200至800mg、225至800或250至800mg所述药物。在该组合物的一些实施例中，所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。在该实施例的一些方面中，其中，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。在该实施例的一些方面中，所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

[0191] 本发明的另一个实施例涉及一种用于口服给药至人类的药物组合物，所述药物组合物包括(i)50mg至900mg药物，所述药物选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐以及前述中任意者的混合物组成的群组，以及(ii)一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，所述药物组合物的$pAUC_{4-8}$小于所述药物的AUC_{0-inf}的8％。在该实施例的一些方面中，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。在该组合物的一些实施例中，所述药物是拉考沙胺。在该组合物的一些方面中，所述组合物是150至900mg、200至800mg、225至800mg或250至800mg所述药物。在该组合物的一些实施例中，所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。在一些实施方案中，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。

[0192] 在上述实施例的一些实施例中，所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

[0193] 本发明的另一个实施例涉及一种口服给药至人类的药物组合物，所述药物组合物包括(i)50mg至900mg药物，所述药物选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐以及前述中任意者的混合物组成的群组，以及(ii)一种或更多种赋形剂，其中，所述赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，并且其中，当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，浮动为75％至200％。在该实施例的一些方面中，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。在该组合物的一些实施例中，所述药物是拉考沙胺。在该组合物的一些方面中，所述组合物是150至900mg、200至800mg、225至800mg或250至800mg所述药物。在该组合物的一些实施例中，所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为12至20小时。在一些实施方案中，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。在一些实施方案中，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，浮动为50％至100％。在一些实施方案中，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，浮动为60％至200％。在该实施例的一些方面中，所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

[0194] 本发明的又一个实施例涉及一种用于口服给药至人类的药物组合物，所述药物组合物包括(i)50mg至900mg药物，所述药物选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐以及前述中任意者的混合物组成的群组，以及(ii)一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的每毫克所述药物的dC/dT小于2.2ng/ml/hr。在该实施例的一些方面中，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。在该组合物的一些实施例中，所述药物是拉考沙胺。在该组合物的一些方面中，所述组合物是150至900mg、200至800mg、225至800mg或250至800mg所述药物。在该组合物的一些实施例中，所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合

物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为12至20小时。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，给药后的最初2小时内的每毫克所述药物的dC/dT小于1.4ng/ml/hr。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，给药后的最初2小时内的每毫克所述药物的dC/dT小于1.0ng/ml/hr。在这些实施例的一些实施例中，所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

[0195] 本发明的一个实施例涉及一种用于口服给药至人类的药物组合物，所述药物组合物包括(i)50mg至900mg药物，所述药物选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐以及前述中任意者的混合物组成的群组，以及(ii)一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时，且给药后的最初2小时内的dC/dT小于1ng/ml/hr。在本发明的一些实施例中，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。在该组合物的一些实施例中，所述药物是拉考沙胺。在该组合物的一些方面中，所述组合物是150至900mg、200至800mg、225至800mg或250至800mg所述药物。在该组合物的一些实施例中，所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。在一些实施方案中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为12至20小时。在一些实施方案中，其中，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。在一些实施方案中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，给药后的最初2小时内的dC/dT小于0.6μg/ml/hr。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，给药后的最初2小时内的dC/dT小于0.3μg/ml/hr。在这些实施例的一些实施例中，所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

[0196] 本发明的另一个实施例涉及一种用于口服给药至人类的药物组合物，所述药物组合物包括(i)50mg至900mg药物，所述药物选自由布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸及其药学上可接受的盐以及前述中任意者的混合物组成的群组，以及(ii)一种或更多种赋形剂，其中，所述一种或更多种赋形剂中的至少一种赋形剂改变药物的释放以提供延长释放形式，其中，所述药物组合物具有溶出曲线，所述溶出曲线的特

征在于以下内容中的三个或更多个：(a)在1小时释放少于10％，(b)在2小时释放少于15％，(c)在4小时释放少于25％，(d)在9小时释放至少35％，(e)在12小时至少65％，其中，所述溶出如下进行：在37±0.5℃下在900mL模拟胃液(pH 1.2)中进行前两个小时，然后在37±0.5℃下在900mL模拟肠液(pH 6.8)中进行随后的四小时，然后在37±0.5℃下在900mL磷酸盐缓冲液(pH 7.5)进行随后的18小时，其中所有的溶出均以100rpm的转速在USP装置1(篮)中进行，并且其中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为8至20小时。在本发明的一些实施例中，所述药物选自由布立西坦、拉考沙胺、左乙拉西坦和前述中任意者的药学上可接受的盐组成的群组。在该组合物的一些实施例中，所述药物是拉考沙胺。在该组合物的一些方面中，所述组合物是150至900mg、200至800mg、225至800mg或250至800mg所述药物。在该组合物的一些实施例中，所述至少一种赋形剂中的至少一种改变所述药物的释放以提供延迟释放形式。在该实施例的一些方面中，所述药物组合物具有所述药物的血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的单剂量人体药代动力学研究的受试者的测定，T_{max}为12至20小时。在一些实施方案中，其中，通过给药所述药物组合物的测定，当每日一次给药所述药物组合物时，所述药物组合物具有所述药物的稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于，通过将所述药物组合物给药至禁食的人类药代动力学研究的受试者的测定，$T_{max,ss}$为10至20小时。在该实施例的一些方面中，所述药物的所述血药浓度曲线的特征还在于，AUC_{0-inf}提供等同于IR的AUC。

附图说明

[0197] 图1A是描绘1型、2型、3型、4型和4.6型的延长释放(ER)的拉考沙胺制剂的溶出曲线的图。

[0198] 图1B是描绘2型、2.2型、2.4型、2.6型和4.6型的ER拉考沙胺制剂的溶出曲线的图。

[0199] 图1C是描绘2型、4型、4.2型、4.4型和4.6型的ER拉考沙胺制剂的溶出曲线的图。

[0200] 图2A是描绘使用GastroPlus 9.0版模拟的单剂量给药拉考沙胺制剂1型、2型、3型、4型、4.6型以及BID给药IR拉考沙胺制剂的血药浓度曲线的图。

[0201] 图2B是描绘使用GastroPlus 9.0版模拟描绘的单剂量给药制剂2型、2.2型、2.4型、2.6型、4.6型的400mg拉考沙胺以及单剂量给药IR的400mg拉考沙胺的血药浓度曲线的图。

[0202] 图2C是描绘使用GastroPlus 9.0版模拟的单剂量给药拉考沙胺制剂2.4型、4型、4.2型、4.4型和4.6型的血药浓度曲线的图。

[0203] 图3A是在0至144小时的多剂量时间段内显示的图，其示出了使用GastroPlus 9.0版模拟的单剂量(400mg)给药的如下拉考沙胺制剂形式以及200mg BID给药(上午8点和晚上8点)的稳态血药曲线：每日一次在早上8点给药拉考沙胺制剂形式1，每夜一次在午夜12点给药制剂形式2，每夜一次在午夜12点给药制剂形式3，每夜一次在晚上10点给药制剂形式4，每夜一次在晚上10点给药制剂形式4.6。

[0204] 图3B的数据与图3A相同，其将x轴刻度限制在从第5天的晚上8点开始的36小时窗口。

[0205] 图3C是描绘使用GastroPlus 9.0版模拟的各自每夜一次在午夜12点单剂量(400mg)给药拉考沙胺制剂形式2、形式2.2、形式2.4、形式2.6以及200mg BID给药(上午8点和下午8点)的IR拉考沙胺制剂的稳态血药曲线的图。

[0206] 图3D是描绘使用GastroPlus 9.0版模拟的各自每夜一次在晚上10点单剂量(400mg)给药拉考沙胺制剂形式4、形式4.2、形式4.4、形式4.6以及200mg BID给药(上午8点和下午8点)的IR拉考沙胺制剂的稳态血药曲线的图。

[0207] 图4是描绘了剂量滴调节给药两种控释拉考沙胺组合物和拉考沙胺的立即释放组合物的图。

[0208] 图5是描绘了实施例18的溶出曲线的图。

[0209] 图6是描绘了实施例19的血药浓度曲线的图。

[0210] 图7A是描绘了在不同时间给药的制剂A的稳态曲线的图。

[0211] 图7B是描绘了在不同时间给药的制剂B的稳态曲线的图。

[0212] 图7C是描绘了在不同时间给药的制剂C的稳态曲线的图。

[0213] 图7D是描绘了在不同时间给药的制剂D的稳态曲线的图。

[0214] 图8是描绘了在特定时间给药以在约上午10点到下午2点的时间内提供$T_{max,ss}$的制剂A-D的稳态曲线的图。

[0215] 图9是描绘了拉考沙胺给药方案对旋转杠法上测试动物的表现的影响的图表。

[0216] 图10是描绘了实施例21的研究药物的血药浓度曲线的图。图中的制剂1是实施例21的制剂A的血药浓度曲线;图中的制剂2是实施例21的制剂B的血药浓度曲线;图中的制剂3是实施例21的制剂C的血药浓度曲线;图中的制剂4是实施例21的制剂D的血药浓度曲线;图中的IR是实施例21的IR拉考沙胺的血药浓度曲线。

[0217] 发明详述

[0218] 本发明提供了用于治疗或预防抗癫痫药物处方的任何疾病或病症的主要或辅助治疗的组合物和方法,所述疾病或病症例如癫痫症,基于癫痫的病症,包括肌阵挛性癫痫中的肌阵挛发作、特发性全身性癫痫患者中的全身强直-阵挛、部分性发作癫痫、癫痫持续状态、急性躁狂发作、阵发性运动性舞蹈手足徐动症、多发性硬化症中的阶段性痉挛状态、Landau-Kleffner综合征、偏头痛治疗或预防、小儿偏头痛、Meige综合征、阿尔茨海默病患者中的迟发性癫痫发作、焦虑症、幼儿严重肌阵挛性癫痫、迟发性运动障碍、腰神经根病、唐氏综合症中的迟发性肌阵挛性癫痫、非典型疼痛综合征、神经性疼痛和阿尔茨海默病。在一些实施方案中,本方法治疗癫痫症。在一些实施方案中,本方法治疗基于癫痫的病症。

[0219] 示例性组合物包括延长释放形式的布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、丙戊酸或氨己烯酸。

[0220] 本发明的组合物还包括,但不限于布立西坦、双丙戊酸钠、丙戊酸、非氨酯、拉考沙胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、普瑞巴林、噻加宾和氨己烯酸的制剂。优选地为布立西坦、双丙戊酸钠、丙戊酸、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、普瑞巴林、噻加宾和氨己烯酸的制剂。最优选地为左乙拉西坦、布立西坦、拉考沙胺、奥卡西平和丙戊酸的制剂,其用于每日一次给药。

[0221] 该组合物的合适AED可以是半衰期为4至20小时、优选6至18小时、更优选7至17小时的那些。该组合物的合适AED通常在以立即释放形式口服给药后被良好地吸收,例如,立

即释放组合物中的AED的生物利用度大于70％、优选大于80％、更优选大于90％，甚至更优选大于95％。当作为立即释放组合物口服给药时，用于组合物的合适的AED通常提供小于8小时、优选小于6小时、更优选小于5小时的达到峰值血药浓度的时间T_{max}。

[0222] 在一些实施方案中，本发明提供一种抗癫痫制剂，所述抗癫痫制剂每日一次给药，并具有带昼夜变化的药代动力学特征，同时$T_{1/2}$在4到15小时之间，优选地，在4到12小时之间。

[0223] 本文所述的一些组合物能够给药治疗有效量的选定的AED。治疗有效量可小于立即释放形式通常指示的量，例如，立即释放形式通常需要的量的50％。在另一个实施方案中，对于有此需要的患者，AED的每日给药剂量与相同药物物质的立即释放形式的每日给药剂量相当或相等。在另一个实施方案中，对于有此需要的患者，AED的每日给药剂量大于相同药物物质的立即释放形式的每日给药剂量，例如，每天通常给药至患者的相同AED的量的125％、150％、175％、200％、250％(例如，优选150至200％)。由于组合物的特性，较大给药剂量的特定AED被良好耐受。

[0224] 在一些实施方案中，相对于相当给药剂量的所述AED的立即释放形式，AED的耐受性得到改善。如本文所用，除非另有明确说明，否则耐受性的改善意味着相对于与施用相同剂量的所述AED的立即释放形式相关的不良作用的发生率和/或严重程度，降低了与施用包含AED的组合物相关的不良反应的发生率和/或严重程度。在一些实施方案中，耐受性的改善可包括减少与本文所述组合物的给药方案相关的不良作用。在一些实施方案中，耐受性的改善可包括减少与本文所述组合物的特性相关的不良作用。因此，减少不良事件的发生率和/或严重程度可用本文所述的方法和组合物来完成。在一些实施方案中，与在相同每日给药剂量下每日两次或更多次给药的相同AED的IR形式相比，施用具有本文所述的昼夜血药浓度曲线的组合物的给药降低了睡眠障碍的发生率和/或严重程度。在一些实施方案中，与相同给药剂量的相同AED的IR形式相比，施用具有本文所述的降低的dC/dt特征的组合物降低了不良事件的发生率和/或严重程度。在一些实施方案中，增加的耐受性与眼睛疾病不良事件(例如，复视或视力模糊)的发病率和/或严重程度降低相关。在一些实施方案中，增加的耐受性与神经系统疾病不良事件(如头晕、头痛、共济失调、嗜睡、震颤、眼球震颤、平衡失调、感觉异常、口腔感觉异常或记忆障碍)的发生率和/或严重程度降低有关；在优选实施方案中，增加的耐受性与头晕的发生率和/或严重程度降低相关；在优选实施方案中，增加的耐受性与头痛的发病率和/或严重程度降低相关；在优选实施方案中，增加的耐受性与感觉异常或口腔感觉异常的发病率和/或严重程度降低相关。在一些实施方案中，增加的耐受性与眩晕的发病率和/或严重程度降低相关。在一些实施方案中，增加的耐受性与恶心的发病率和/或严重程度降低相关。在一些实施方案中，增加的耐受性与呕吐的发病率和/或严重程度降低相关。在一些实施方案中，增加的耐受性与口腔感觉减退的发病率和/或严重程度降低相关。在一些实施方案中，与立即释放形式相比，耐受性的改善使得AED的每日给药剂量增加。在一些实施方案中，由施用所述组合物所产生的与昼夜曲线相关的耐受性的改善或者由预定给药时间所产生的C-ave-日/C-ave-夜比例使得每日一次给药(优选以比相同AED的立即释放形式所用的剂量更高的剂量给药)成为可能。

[0225] 适用于本文描述的组合物和方法的抗癫痫药包括以高达3000mg的每日给药剂量的立即释放形式给药的那些药物，然而优选具有较高效力的药物。该组合物适用于给药高

达每日3000mg AED、每日2500mg AED、每日2000mg AED、每日1500mg AED、每日1200mg AED，优选高达每日1000mg AED，更优选每日800mg AED，甚至更优选高达每日600mg AED，高达每日500mg AED，高达每日400mg AED，高达每日300mg AED，高达每日250mg AED，或高达每日200mg AED。取决于药物的组成和每日给药剂量，组合物可以一种或多种单位剂型给药。在一些实施方案中，本发明的组合物作为一种单位剂型给药。在一些实施方案中，本发明的组合物作为两种单位剂型给药。在一些实施方案中，本发明的组合物作为三种单位剂型给药。在一些实施方案中，本发明的组合物作为四种单位剂型给药。组合物每日口服给药一次或两次，优选每日一次。

[0226] 在包括拉考沙胺或其药学上可接受的盐作为AED的实施方案中，拉考沙胺或其药学上可接受的盐的每日给药剂量可以是每日200至900mg、每日250至850mg、每日300至800mg、每日350至800mg、每日400至800mg、每日450至800mg、每日500至800mg、每日350至750mg、每日400至750mg、每日450至750mg、每日500至750mg、每日350至700mg、每日400至700mg、每日450至700mg、每日500至700mg、每日350至650mg、每日400至650mg、每日450至650mg、每日500至650mg、每日350至600mg、每日400至600mg、每日450至600mg，或每日500至600mg。在该实施方案的优选方面中，拉考沙胺或其药学上可接受的盐的每日给药剂量可以是每日400至800mg。在该实施方案的优选方面中，拉考沙胺或其药学上可接受的盐的每日给药剂量可以是每日450至800mg。在该实施方案的优选方面中，拉考沙胺或其药学上可接受的盐的每日给药剂量可以是每日450至700mg。在该实施方案的优选方面中，包含拉考沙胺或其药学上可接受的盐的组合物进行每日一次口服给药。

[0227] 如本文所用，提及拉考沙胺、左乙拉西坦、布立西坦、奥卡西平、双丙戊酸钠、丙戊酸、氨己烯酸和其他AED意在包括其药学上可接受的盐，以及任选地其前药或多晶型物。

[0228] 如本文所用，除非另有说明，“延长释放”包括“控释”、“修饰释放”、“持续释放”、“定时释放”、“延迟释放”，以及延迟释放、立即释放、肠溶衣等与上述每一个的混合形式。

[0229] 如本文所用，除非另有说明，“延迟释放”组合物包括在立即释放和/或延长释放组合物上含有延迟释放包衣的剂型。

[0230] 如本文所用，禁食的单剂量人体药代动力学研究是指对一名或多名健康受试者进行禁食研究以测定待测组合物的药代动力学特征。该研究可包括参考组合物，例如，通常具有相同剂量的相同药物物质的口服立即释放剂型。如果包含参考组合物，研究设计可以是平行或交叉研究设计。这些研究的设计参数是众所周知的，也包括在各种FDA指导中，例如，本文引用的那些指导，包括但不限于2002FDA指南：基于生物药剂学分类系统的立即释放固体口服剂型的体内生物利用度和生物等效性研究的豁免指南，以及2003年行业指南：口服药物的生物利用度和生物等效性研究--一般考虑因素。这种单剂量人体药代动力学研究的输出通常包括来自在研究方案中指定的时间收集的血液样品的药物物质(和活性代谢物，如果有的话)的血药浓度数据。然后可使用这些血药浓度数据来构建血药浓度曲线，由此可测定本文所述的药代动力学参数。

[0231] 如本文所用，除非另有说明，“生物利用度”是，通过禁食的单剂量人体药代动力学研究测定，组合物(例如，‘测试’制剂)中药物的$AUC_{0-\infty}$除以立即释放形式(例如，‘参考’制剂)的相同剂量的相同药物的$AUC_{0-\infty}$，再乘以100％。在优选实施方案中，本文所述组合物的生物利用度是“AUC等同于IR”，如本文所用的所述“AUC等同于IR”意味着：对于相同剂量的

相同药物，如下比例(乘以100％)的90％置信区间在80％到125％(含端值)之间，所述比例为组合物的药物的$AUC_{0-\infty}$的几何最小二乘均值(“GLSM”)与立即释放口服形式的相同药物的$AUC_{0-\infty}$的GLSM的比例。

[0232] 如本文所用，除另有说明外，“$T_{1/2}$”、“消除半衰期”、“终末期半衰期”、“血浆半衰期”和“药代动力学半衰期”是指来自血浆的药物消失的半衰期。

[0233] 如本文所用，除非另有说明，“T_{max}”是指从包含在生物利用度或生物等效性研究中的受试者观察到的中值T_{max}。然而，应了解，从模拟确定的T_{max}是指平均T_{max}。类似地，除了特别说明外，“$T_{max,ss}$”是指当制剂已经被给药至稳态时的中值$T_{max,ss}$，并且由模拟确定的$T_{max,ss}$是指平均$T_{max,ss}$。

[0234] 如本文所用，除非另有说明，“T_{lag}”是药物施用与在血浆中首次观察到浓度高于定量限之间的时间延迟。

[0235] 如本文所用，除非另有说明，否则在各种时间段上测定的“C_{min}”，“C_{max}”，“$C_{min,ss}$”，“$C_{max,ss}$”和AUC值均指平均值。

[0236] 如本文所用，除非另有说明，否则“浮动”是$100\%*(C_{max,ss}-C_{min,ss})/C_{min,ss}$。

[0237] 如本文所用，除非另有说明，否则“PTF”是稳态下血浆中特定药物的峰谷波动。它被确定为$100\%*(C_{max,ss}-C_{min,ss})/(AUC_{tau,ss}/tau)$，其中$AUC_{tau,ss}$是给药间隔tau内的稳态AUC。如本文所用，除非另有说明，人体药代动力学研究的受试者应包括所述人体药代动力学研究的一个或多个受试者。在tau为24小时的情况下，$AUC_{tau,ss}$为稳态下的AUC_{0-24}。

[0238] 如本文所用，(除非另有说明)通过从禁食的单剂量人体药代动力学研究的血药浓度曲线测定，在特定时间段内的dC/dt是指从特定时间段的开始到所述特定时间段结束的药物物质的平均血药浓度的变化除以时间段的长度；dC/dt的单位是质量/体积/时间，例如，ng/ml/hr。当指出时，dC/dt值可以以每个剂量报告；在这些情况下，将dC/dt值除以剂量以提供每毫克药物的dC/dt。同样在其他情况下，将dC/dt值与针对参考组合物(通常为药物物质的口服立即释放形式)所测定的那些dC/dt值进行比较；在这种情况下，为了将用以测定dC/dt值的血药浓度曲线的变化性最小化，将延长释放组合物和参考组合物各自口服给药至禁食的单剂量口服人体药代动力学研究中的受试者。

[0239] 如本文所用，术语“C-ave-日”和“C-ave-夜”是从稳态血药浓度曲线在指定时间段内测定的药物物质的平均血药浓度值，其中组合物的给药处于预定的时间或在指定的时间段内，例如，每日上午8点一次。

[0240] 在一些实施方案中，C-ave-日是在上午5点至晚上8点之间的任何4至12小时期间内测定的平均AED血药浓度，比如，在上午5点至晚上8点之间的任何四个，五个，六个，七个，八个，九个，十个，十一个或十二个小时的时间段内(例如，七小时时间)测定的平均AED血药浓度。在优选实施方案中，C-ave-日是在从上午9点到下午4点的时间内测定的。在优选实施方案中，C-ave-日是在从上午9点到下午6点的时间内测定的。在一些实施方案中，C-ave-夜是在晚上8点至上午9点之间的任何4至12小时期间内测定的平均AED血药浓度，比如，在晚上8点至上午9点之间的任何四个，五个，六个，七个，八个，九个，十个，十一个或十二个小时的时间段内(例如，九小时时间)测定的平均AED血药浓度。在优选实施方案中，C-ave-夜是在从晚上11点到上午8点的时间内测定的。在优选实施方案中，C-ave-夜是在从晚上11点到上午6点的时间内测定的。

[0241] 稳态血药浓度曲线可从以下内容测定：(i)药物组合物的多剂量人体药代动力学研究或(ii)基于禁食的单剂量人体药代动力学研究的多剂量模型(使用WinNonlin 5.3或更高版本准备，或相当的方法)或(iii)使用GastroPlus版本9.0或更高版本准备的基于药物组合物的溶出曲线的人体药代动力学的多剂量模拟。在三者中，(ii)是优选方法。

[0242] 如本文所用，除非另有说明，“约”是指所示值的10％以内的值。例如，除非另有说明，否则约10小时的T_{max}也包括9.0至11.0的值。

[0243] 如本文所使用的，过渡性术语“包含”是包含性的或开放式的，并且不排除另外的未列举的要素或方法步骤。因此，如本文所使用的，“包含”在其范围内包括在本文中定义的“基本上由...组成”和“由...组成”。因此，“包含”本文主题的实施方案和方面的公开内容包括“基本上由所述主题组成”和“由所述主题组成”的实施方案和方面。

[0244] 如本文所使用的，过渡性短语“基本上由...组成”将权利要求的范围限制为指定的主题、材料或步骤以及不实质影响基本和新颖特性的那些。

[0245] 如本文所使用的，过渡性短语“由.....组成”将所述主题限制于指定的主题、要素、步骤或成分，并且排除未指定的任何主题、要素、步骤或成分。

[0246] 如本文所用，除非另有说明，特定时间段内的分数AUC(fractional AUC)等同于相同时间段内的pAUC除以AUC_{0-inf}(即$AUC_{0-\infty}$)，或对于稳态计算，除以AUC_{24}(即AUC_{0-24})，并乘以100％。

[0247] 如本文所用，单剂量禁食人体药代动力学研究是根据FDA指导文件进行的临床研究，即2002FDA工业指南：食物影响生物利用度和生物等效性研究和/或类似的EMEA指南。这些研究可通常在健康受试者中使用平行或交叉设计进行。对于禁食的研究，研究药物通常在过夜禁食至少10小时后给药；在给药后至少4小时内不允许进食，并且除了在给药前后1小时，可根据需要允许进水。在预定时间(相对于给药)采集血液样品并使用经验证的方法分析以确定药物(和活性代谢物，如果适当的话)的水平。

[0248] 如本文所用，禁食人体药代动力学研究包括单剂量禁食的人体药代动力学研究和多剂量禁食的人体药代动力学研究。根据FDA指导文件和/或类似的EMEA指南进行多剂量禁食的人体药代动力学研究。稳态值的药代动力学参数可直接从多剂量禁食的人体药代动力学研究确定，或可通过使用标准方法或行业标准软件(如WinNonlin 5.3或更高版本)通过外推单剂量数据而方便地确定。

[0249] 如本文所用，时间同步意指治疗组合物提供治疗有效剂量的药物物质，其在需求较大的时间(比如，在部分性发作癫痫发作活动的高峰期间)具有增加的暴露，并在需求较小的时间(比如，在部分性发作癫痫发作活动减少的睡眠期间)具有较少的暴露。在该情况下，暴露可通过稳态下的部分AUC或稳态下特定时间段内的平均血药浓度来确定。

[0250] 在一些实施方案中，时间同步曲线提供治疗有效的血药浓度的AED(比如，$C_{min,ss}$的拉考沙胺)，以及在$T_{max,ss}$时显著更高的血药浓度，以在治疗需要更大时(例如，癫痫活动更频繁或更明显的时间)提供更高的功效。优选地，在血药浓度较低的时间期间，$C_{min,ss}$足以降低癫痫发作的频率和/或严重程度。优选地，如本文所述选择的预定给药时间提供$C_{min,ss}$发生在癫痫发作活动减少期间以及提供$C_{max,ss}$发生癫痫发作活动增加期间。在一些实施方案中，用于所述方法的组合物适合于产生昼夜曲线，其在达到稳态时在一天的清醒时间内提供比夜间的睡眠时间更高的浓度。该组合物可适用于晚上给药，例如，在睡前0-4小时给药，

或用于通过本文提供的方法在早晨给药。例如，可根据以下方法配制AED(如拉科胺)的组合物，以提供延长释放制剂，所述延长释放制剂在睡前0-4小时每日一次给药时，在受试者睡眠的夜间提供稳态C_{min}($C_{min,ss}$)，并在日间中(例如，在上午9点到下午3点之间)提供稳态C_{max}($C_{max,ss}$)。这样的制剂可具有11至20小时的单剂量中值T_{max}和/或11至18小时之间的稳态T_{max}。

[0251] 在一些实施方案中，通过禁食状态下单剂量人体药代动力学研究所测定，组合物的T_{max}可以是11至20小时、11至18小时、11至16小时、12至20小时、12至18小时、12至16小时、13至20小时、13至18小时、13至16小时、14至20小时、14至18小时或15至20小时。在一些实施方案中，通过多剂量禁食人体药代动力学研究所测定，稳态T_{max}($T_{max,ss}$)为11至18小时、11至16小时、12至18小时、12至16小时、13至18小时、13至16小时。在一些实施方案中，T_{max}和$T_{max,ss}$均在前述范围内。

[0252] 在一些实施方案中，稳定地在夜间提供$C_{min,ss}$和在日间提供$C_{max,ss}$的组合物在早上进行给药，通常在受试者醒来进行一天活动后的0和1、2、3小时之间进行给药。这种组合物可提供3至5小时的T_{max}，由单剂量禁食人体药代动力学研究所测定。

[0253] 在上述方面中任意者的一些实施方案中，每日一次向组合物的人类受试者多次给药后的稳态血药浓度曲线的特征在于，在白天的平均拉考沙胺血药浓度(“C-ave-日”，定义为由禁食的人类PK研究测定的所述药物的平均白天血药浓度)为夜间的平均拉考沙胺血药浓度(“C-ave-夜”，定义为由禁食的人类PK研究测定的平均夜间拉考沙胺血药浓度)的1.1至2.0倍。在一些实施方案中，稳态下C-ave-日/C-ave-夜的比例在以下范围中的一者内：1.2至2.0、1.2至1.9、1.3至1.9、1.3至1.8、1.3至1.7、1.3至1.6、1.4至2.0、1.4至1.9、1.4至1.8、1.4至1.7、1.5至2.0、1.5至1.9、1.5至1.8、1.5至1.7、1.6至2.0或1.6至1.9。在一些实施方案中，稳态下C-ave-日/C-ave-夜的比例为1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85或1.9。在一些实施方案中，C-ave-日是在以下时间小时之间测定的平均拉考沙胺血药浓度：上午5点、上午6点、上午7点、上午8点或上午9点至下午4点、下午5点、下午6点、晚上7点或晚上8点，且C-ave-夜是在以下时间小时之间测定的平均拉考沙胺血药浓度：晚上8点、晚上9点、晚上10点或晚上11点至上午5点、上午6点、上午7点、上午8点或上午9点。在一些实施方案中，C-ave-日是上午5点至晚上8点之间的任意四至十二小时内测定的平均拉考沙胺血药浓度；而C-ave-夜是晚上8点至上午9点之间的任意四至十二小时内测定的平均拉考沙胺血药浓度。在一些实施方案中，C-ave-日是上午5点至晚上8点之间的任意四小时、五小时、六小时、七小时、八小时、九小时、十小时、十一小时或十二小时时间内测定的平均拉考沙胺血药浓度；而C-ave-夜是晚上8点至上午9点之间的任意四小时、五小时、六小时、七小时、八小时、九小时、十小时、十一小时或十二小时时间内测定的平均拉考沙胺血药浓度。在优选实施方案中，C-ave-日与C-ave-夜的比例为1.2至2.0，其中，C-ave-日是从上午9点到下午4点的时间内测定的，C-ave-夜是从晚上11点到上午8点的时间内测定的。在更优选实施方案中，C-ave-日与C-ave-夜的比例为1.2至1.8，其中，C-ave-日是从上午9点到下午4点的时间内测定的，C-ave-夜是从晚上11点到上午8点的时间内测定的。

[0254] 在另一个优选实施方案中，C-ave-日与C-ave-夜的比例为1.2至2.0，其中，C-ave-日是从上午9点到下午6点的时间内测定的，C-ave-夜是从晚上11点到上午8点的时间内测定的。在一些实施方案中，C-ave-日和C-ave-夜的值从稳态血药浓度曲线测定，其中给药时

间为上午8点。在一些实施方案中，C-ave-日和C-ave-夜的值从调整至预定给药时间的稳态血药浓度曲线测定，其中，所述预定给药时间是C-ave-日和C-ave-夜值提供所述比例的时间。在更优选实施方案中，C-ave-日与C-ave-夜的比例为1.4至2.0，其中，C-ave-日是从上午9点到下午6点的时间内测定的，C-ave-夜是从晚上11点到上午8点的时间内测定的。

[0255] 在一些实施方案中，C-ave-日比C-ave-夜高约20％、25％、35％、45％、60％、80％、100％。在一些实施方案中，C-ave-日比C-ave-夜高约20％至约80％，优选比C-ave-夜高高约20％至约50％。在一些实施方案中，C-ave-日和C-ave-夜的值从稳态血药浓度曲线来测定，其中给药时间为上午8点。在一些实施方案中，C-ave-日和C-ave-夜的值从调整至预定给药时间的稳态血药浓度曲线来测定，其中，所述预定给药时间是C-ave-日比C-ave-夜高所述百分比的时间。在一些实施方案中，C-ave-日比C-ave-夜高约30％至150％。在一些实施方案中，C-ave-日比C-ave-夜的高约40％至130％。在一些实施方案中，C-ave-日比C-ave-夜的高约50％至120％。在一些实施方案中，C-ave-日比C-ave-夜的高约50％至110％。在一些实施方案中，C-ave-日比C-ave-夜的高约50％至100％。在一些实施方案中，C-ave-日比C-ave-夜的高约60％至100％。在优选实施方案中，C-ave-日在从上午9点到下午4点、下午5点、下午6点、晚上7点的时间段内测定，优选在从上午9点到下午6点的时间段测定。在优选实施方案中，C-ave-夜在从晚上11点到上午6点、上午7点、上午8点、上午9点的时间段内测定，优选在从晚上11点到上午8点的时间段测定。

[0256] 在本发明的一些实施方案中，所述组合物在预定给药时间每日一次给药。在这些实施方案中，可基于稳态血药浓度曲线来确定预定给药时间，以提供本文公开的与一天的特定时间相关的药代动力学参数，包括在一天特定时间的C-ave-日、C-ave-夜和pAUC。例如，对于具有相对短的T_{max}时间的组合物，提供1.4至2.0的C-ave-日/C-ave-夜比例的预定给药时间可以是上午6点至上午9点内的时间；或者，对于提供12至14小时的$T_{max,ss}$的组合物，该预定给药时间可以是晚上8点至晚上11点内的时间。所述组合物的药物的稳态血药浓度曲线可如本文所述来进行测定。也如本文所述，通过调整给药时间，可容易测定C-ave-日和C-ave-夜的值，且也可容易地测定提供pAUC值或C-ave-日/C-ave-夜比例或C-ave-日相对于C-ave-夜的增加的预定给药时间。无论给药时间如何，某些组合物可能提供不足以满足这些参数的昼夜曲线；其他组合物可能提供足够的昼夜变化，但是只有当预定给药时间需要叫醒患者以给药组合物时，才可提供满足本发明要求的pAUC值或C-ave-日或C-ave-夜值。在优选实施方案中，所述预定给药时间是患者的正常醒来小时内的时间，比如，上午5点、上午6点、上午7点、上午8点、上午9点、上午10点、下午5点、下午6点、晚上7点、晚上8点、晚上9点、晚上10点、晚上11点或午夜12点。在一个实施方案中，将单剂量的组合物给药至人类受试者会提供血药浓度曲线，所述血药浓度曲线的特征在于：0至4小时的分数AUC小于AUC_{0-inf}的5％，优选小于AUC_{0-inf}的3％；0至8小时的分数AUC为AUC_{0-inf}的约5至15％，优选为AUC_{0-inf}的约8至12％；0至12小时的分数AUC为AUC_{0-inf}的约10至40％，优选为AUC_{0-inf}的约15至30％；0至18小时的分数AUC为AUC_{0-inf}的约25至60％，优选为AUC_{0-inf}的约30至50％；以及0至24小时的分数AUC为AUC_{0-inf}的约40至75％，优选为AUC_{0-inf}的约50至70％。

[0257] 在另一个实施方案中，将组合物每日一次口服给药至人类受试者提供稳态血药浓度曲线，所述稳态血药浓度曲线的特征在于：0至4小时的分数AUC为AUC_{24}的约2至25％，优选为AUC_{24}的约5至20％；0至8小时的分数AUC为AUC_{24}的约15至50％，优选为AUC_{24}的约20至

40％;0至12小时的分数AUC为AUC_{24}的约30至70％,优选为AUC_{24}的约40至60％;以及0至18小时的分数AUC为AUC_{24}的约60至95％,优选为AUC_{24}的约75至90％。

[0258] 在上述方面中任意者的一些实施方案中,将组合物每日一次口服给药至人类受试者提供稳态血药浓度曲线,所述稳态血药浓度曲线的特征在于:0至8小时的分数AUC为AUC_{24}的约15至40％,优选为AUC_{24}的约20至32％;8至16小时的分数AUC为AUC_{24}的约30至50％,优选为AUC_{24}的约35至45％;以及16至24小时的分数AUC为AUC_{24}的约20至35％,优选为AUC_{24}的约25至33％。

[0259] 在上述方面中任意者的一些实施方案中,将组合物每日一次口服给药至人类受试者提供稳态血药浓度曲线,所述稳态血药浓度曲线的特征在于:0至t(其中,t是给药后24小时内的任意两个小时的增量)的分数AUC为对应的立即释放制剂的0至t的分数AUC的80至125％之间。

[0260] 在一些实施方案中,将组合物每日一次口服给药至人类受试者提供稳态血药浓度曲线,所述稳态血药浓度曲线的特征在于以下内容中的一个或更多个:(i)上午8点至上午10点的分数AUC为立即释放制剂的80至125％,优选为立即释放制剂的90至110％;(ii)上午10点至中午12点的分数AUC为立即释放制剂的80至125％,优选为立即释放制剂的90至110％;(iii)中午12点至下午2点的分数AUC为立即释放制剂的80至125％,优选大于立即释放制剂的100％;(iv)下午2点至下午4点的分数AUC为立即释放制剂的80至125％,优选大于立即释放制剂的100％;(v)下午4点至晚上8点的分数AUC为立即释放制剂的80至125％,优选大于立即释放制剂的100％;(vi)晚上8点至午夜12点的分数AUC为立即释放制剂的50至100％,优选小于立即释放制剂的80％;(vii)午夜12点至上午8点的分数AUC为立即释放制剂的80至125％,优选小于立即释放制剂的100％。在一些实施方案中,满足这些分数AUC条件中的3个或更多个。在一些实施方案中,满足这些分数AUC条件中的5个或更多个。在一些实施方案中,满足这些分数AUC条件中的6个或更多个。在其他实施方案中,满足条件(iv)和(v)中的至少一个条件,并满足条件(vi)和(vii)中的至少一个条件。

[0261] 浮动定义为等于(100％)*($C_{max,ss}$-$C_{min,ss}$)/$C_{min,ss}$的百分比。它是在一个给药间隔期间的峰谷差的量度。因此,它是从剂量比剂量提供的昼夜变化的量度。在一些实施方案中,通过禁食的人体药代动力学研究测定的每日一次给药的组合物的浮动为45％、50％、55％、60％、65％、70％至58％、63％、68％、73％、78％、83％、88％、93％、98％、103％、108％、113％、128％、140％、150％、160％、180％、200％;优选60％至160％、60％至128％、65％至128％、65至98％;更优选65至78％。在一些实施方案中,每日一次给药的组合物具有14至20小时的单剂量T_{max}和63％至77％的浮动;在另一个实施方案中,每日一次给药的组合物具有14至20小时的单剂量T_{max}、13至17小时的$T_{max,ss}$以及63％至77％的浮动。在另一个实施方案中,每日一次给药所述组合物提供稳态血药浓度曲线,所述稳态血药浓度曲线的特征在于:$T_{max,ss}$为10至18小时,优选12至18小时,以及浮动为80％至180％,优选85％至160％。在一些实施方案中,所述组合物是在预定给药时间每日一次口服给药,且所述稳态血药浓度曲线的特征在于浮动为80％至160％,且峰值血药浓度在上午9点至下午3点的时间内。在这些实施方案中,昼夜变化也导致夜间血药浓度降低,使得C-ave-日与C-ave-夜的比例为1.2至2.0,优选1.4至2.0。

[0262] dC/dt是组合物中药物在限定的时间段内被人体吸收的速率。其可方便地从人体

药代动力学研究的血药浓度曲线在确定的时间段内测定。除另有规定外，dC/dt值由单剂量禁食人体药代动力学研究确定。方便的是以绝对术语表示速率(例如，在特定时间内每毫克药物物质的ng/ml/hr)或将速率表示为相同药物物质的立即释放组合物的dC/dt的分数。在一些实施方案中，0至1.4小时期间的dC/dt小于在相同时间段内立即释放形式的相同剂量下的IR形式的相同药物的dC/dt的15%；优选地，dC/dt小于IR形式的药物的dC/dt的10%、小于5%、小于3%、2%、1.5%。在一些实施方案中，0至2、3、4小时期间的dC/dt小于在相同时间段内立即释放形式的相同剂量下的IR形式的相同药物的dC/dt的15%；优选地，dC/dt小于IR形式的药物的dC/dt的12%、小于10%、小于8%、6%、4%、2%、1.5%。

[0263] 在一些实施方案中，给药后的最初2、3、4小时内的dC/dt小于0.8、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1μg/ml/hr。在一些实施方案中，所述组合物包含拉考沙胺，给药所述组合物后的最初4小时内，拉考沙胺的dC/dt小于0.5μg/ml/hr。

[0264] 因此，在禁食人体药代动力学研究中单剂量组合物给药后的限定时间段内的最大斜率(“最大斜率”)是有用的药代动力学参数。在一些实施方案中，最大斜率是在从给药T_0至T_{max}的时间段内测定。在另一个实施方案中，最大斜率是在从T_0到指定时间t的时间段内测定。在一些实施方案中，最大斜率被测定为如下：使用在从T_0到t的时间段内由浓度曲线模型测定斜率的标准方法(例如，简单线性或非线性最小二乘回归或对称差商、辛普森方法或梯形法则)，在从给药到指定时间t的时间段内在不小于2、3、4小时的时间间隔内的最大斜率。在一些实施方案中，拉考沙胺组合物的最大斜率被测定为如下：使用来自单次剂量禁食的人体药代动力学研究的血药浓度曲线的非线性回归模型，从给药至给药后12小时在3小时间隔内的最大斜率。在一些实施方案中，每毫克药物的最大斜率小于4ng/ml/hr；优选每毫克药物的最大斜率小于3ng/ml/hr；更优选每毫克药物每毫克药物的最大斜率小于2.5ng/ml/hr。在一些实施方案中，在从给药至给药后24小时的期间，拉考沙胺组合物在3小时间隔内的最大斜率小于每毫克拉考沙胺2.4ng/ml/hr；优选小于每毫克拉考沙胺2.1ng/ml/hr；更优选小于每毫克拉考沙胺1.8ng/ml/hr。在一些实施方案中，在从T0至给药后24小时期间，在3小时间隔内的最大斜率为每毫克拉考沙胺约1.0至2.0ng/ml/hr，优选为每毫克拉考沙胺1.4至1.9ng/ml/hr。重要的是，对于生物利用度降低的组合物，组合物的最大斜率可降低；在优选实施方案中，调节最大斜率以获得生物利用度，从而提供“经调整的最大斜率”(即最大斜率/生物利用度＝生物利用度相当于IR形式的相同药物的100%的组合物所实现的最大斜率)。

[0265] 在本文所述的一些实施方案中，拉考沙胺组合物在睡前0至4小时给药至患者。在一些实施方案中，拉考沙胺组合物在睡前0至3、0至2或0至1小时给药至患者。在一些实施方案中，拉考沙胺组合物在睡前0至240分钟、0至180分钟(例如，0至120分钟、0至60分钟、0至45分钟、0至30分钟、0至15分钟、或0至10分钟)给药至患者。在一些实施方案中，拉考沙胺组合物在睡前60至240分钟、60至180分钟、60至120分钟或60至90分钟给药至患者。

[0266] 除非在此另有说明，否则术语“睡眠”具有在24小时期间内人就寝达主要睡眠期间时的时间的正常含义。而对于普通人群来说，睡眠是在夜间发生的，有些患者(例如那些夜间工作的患者)的睡眠在日间发生。因此，在一些实施方案中，睡眠可以是日间或夜间期间的任意时间。

[0267] 在一些实施方案中，本文中拉考沙胺组合物在早晨给药至患者，即白天醒来后0至

3小时，优选白天醒来后0至1、0至2小时。术语“白天醒来”是指受试者起床开始当天活动的时间。虽然对于很多人来说，白天醒来通常是在早上5点到早上9点之间，但对于一些人来说，白天醒来可能会在白天的早些时候或晚些时候或甚至在夜晚，这取决于个人的正常睡眠习惯。

[0268] 应了解，给药至患者包括由医疗保健专业人员给药和/或由患者自我给药。

[0269] 在一些实施方案中，本发明提供了减少与拉考沙胺给药至有需要的人类受试者相关的不良作用的方法。所述方法包括在睡前零至1、2、3或4小时每日一次将口服延长释放形式的治疗有效剂量的拉考沙胺给药至受试者。拉考沙胺的治疗有效剂量可以是每日50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg至约每日200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、每日375mg、每日400mg、每日600mg、每日650mg、每日700mg、每日750mg、每日800mg、每日850mg或每日900mg。在一些实施方案中，每日一次给药拉考沙胺的量为每日100mg至400mg、200至400mg、225mg至375mg、每日250mg至375mg、每日400至600mg、每日500至700mg或每日600至800mg。

[0270] 一些实施方案提供一种治疗患有癫痫症状的受试者的方法，所述方法包括在睡前零至1、2、3小时每日一次将口服延长释放形式的治疗有效剂量的拉考沙胺口服给药至受试者。在一些实施方案中，通过单剂量禁食的人体药代动力学研究测定，睡前0至4小时给药所述组合物提供的单剂量T_{max}为10至20小时，和/或通过单剂量禁食的人体药代动力学研究测定，提供的$T_{max,ss}$为10、11、12小时至16、18、20小时。

[0271] 一些实施方案提供一种治疗患有癫痫症状的受试者的方法，所述方法包括在白天醒来后1、2、3、4小时每日一次将口服延长释放形式的治疗有效剂量的拉考沙胺给药至受试者。在一些实施方案中，通过单剂量禁食的人体药代动力学研究测定，在白天醒来后的1、2、3、4小时给药所述组合物提供的T_{max}小于给药后8、7、6、5小时，优选3至6小时、3至5小时。

[0272] 所述方法包括每日一次以1、2、3或4个单位剂型，优选1或2个单位剂型给药控释的拉考沙胺组合物。

[0273] 在一些实施方案中，通过单剂量禁食的人体药代动力学研究测定，根据本文所述方法给药拉考沙胺提供峰值血药浓度C_{max}小于立即释放形式的拉考沙胺的C_{max}，且从给药起到C_{max}的时间T_{max}为8、9、10、11、12、13、14小时至13、14、16、18、20、22、24小时；优选10小时至20小时，更优选11小时至18小时，使得睡前零至1、2、3、4小时给药提供了后一天中稳态的峰值浓度。根据本文所述方法的给药提供了减少的不良作用和/或可增加对治疗方案的耐受性、依从性或遵从性。

[0274] 本文所述的拉考沙胺组合物可与其他已知的抗癫痫药物一起用于治疗方案中。

[0275] 制备控释制剂

[0276] 在一些实施方案中，通过组合AED(比如，拉考沙胺)与一种或更多种其他成分来制备药物组合物，所述其他成分在给药至受试者时会使所述AED(比如，拉考沙胺)在指定时间段内以目标浓度范围进行释放。与AED(比如，拉考沙胺)从立即释放(IR)剂型释放相比，所述AED(比如，拉考沙胺)从所述组合物释放更加缓慢。较慢的释放产生降低的吸收速率，从而提供相对于相同强度的IR剂型显著降低的dC/dt。

[0277] 给定个体的精确斜率将取决于AED而变化，比如，使用的拉考沙胺组合物或其他因素，比如，患者是否已经进食。对于其他药剂(例如上述那些)，斜率直接相对于剂量而变化。

例如，血药浓度的初始斜率的测定由美国专利No.6,913,768或美国专利No.8,389,578描述，所述专利并入本文作为参考。

[0278] 通过使用本文所述的制剂，可实现治疗水平，同时使通常与立即释放制剂相关的使人虚弱的副作用最小化。此外，由于达到峰值血药水平的时间的增加和在治疗有效血药水平下的延长的时间段，剂量频率可减少至例如每日一次给药，由此改善患者依从性和遵从性。

[0279] 已经令人惊讶地发现，不良作用的频率与立即释放形式的药物给药后AED(比如，拉考沙胺)的血药浓度的快速增加速率有关，且使用本文所述的方法和组合物可减小或降低其严重程度。例如，副作用包括但不限于与给药AED(比如，拉考沙胺)相关的精神病、头晕和认知缺陷，且可通过使用降低药物的最大斜率、$pAUC_{0-4}$、$pAUC_{4-8}$或dC/dT的这些控释方法来降低其严重性和频率。

[0280] 可随后使用本领域技术人员已知的方法在人类研究中评估每个活性药物成分的制剂，以确定这些制剂的药代动力学特征，包括dC/dt、C_{max}、T_{max}、AUC、$T_{1/2}$、最大斜率等。用于测定给定制剂的药代动力学特征的技术在本领域中是常规的。组合型组合物可方便地通过组合用于每种药物组合物的所需量的制剂、混合并填充每个剂型所需量的硬明胶胶囊来制备。或者，可使用自动填充机器将所需量的每种药物组合物直接填充入硬明胶胶囊中，从而方便地制备组合型组合物。

[0281] 对于指定的范围，医师或其他适当的健康专业人员通常根据性别、年龄、体重、病理状态和其他参数来确定给定患者的最佳剂量。在一些情况下，可能有必要使用药物包装插页中所述范围之外的剂量来治疗受试者。这些情况对于处方医师是显而易见的。

[0282] 在一些实施方案中，所述组合物实现治疗水平，同时使通常与立即释放制剂相关的使人虚弱的副作用最小化。在一些实施方案中，延长释放组合物实现AED的每日一次给药，由此改善患者的依从性和遵从性。

[0283] 给药模式

[0284] 所述组合物可以以口服制剂进行给药。在一些实施方案中，拉考沙胺可配制成提供受控延长释放形式(如本文所述)。例如，提供拉考沙胺的受控释放的药物组合物导致试剂在指定时间段以目标速率速率释放。

[0285] 根据本公开内容，药物或药理学组合物的制备是本领域技术人员已知的。用于配制和给药的一般技术见于“Remington:The Science and Practice of Pharmacy，第20版”，Lippincott Williams&Wilkins，Philadelphia，Pa。片剂、胶囊剂、丸剂、粉剂、颗粒剂、糖衣丸剂和浆剂是这样的制剂的例子。

[0286] “药学上或药理学上可接受的”包括分子实体和组合物，其在适当时给药至动物或人类时不会产生不利的、过敏的或其他不良反应。“药学上可接受的载体”包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。此类介质和药剂用于药物活性物质的用途在本领域中是公知的。除了任何常规介质或药剂与活性成分不相容之外，设想其在治疗组合物中的用途。补充活性成分也可掺入组合物中。“药学上可接受的盐”包括酸加成盐，其与无机酸(例如盐酸或磷酸)或有机酸(如乙酸、草酸、酒石酸、扁桃酸)等形成。与游离羧基形成的盐也可衍生自无机碱，比如，氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙或氢氧化铁，以及有机碱，比如，异丙胺、三甲胺、组氨酸、普鲁卡因等。

[0287] 口服给药制剂

[0288] 可以以受控的延长释放形式提供布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、丙戊酸、氨己烯酸或其他药剂。在一个示例中，以延长释放剂型提供至少50％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或甚至超过99％的拉考沙胺。在另一个示例中，以延长释放剂型提供至少50％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或甚至超过99％的布立西坦。在另一个示例中，以延长释放剂型提供至少50％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或甚至超过99％的左乙拉西坦。在另一个示例中，以延长释放剂型提供至少50％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或甚至超过99％的奥卡西平。在另一个示例中，以延长释放剂型提供至少50％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或甚至超过99％的双丙戊酸钠。在另一个示例中，以延长释放剂型提供至少50％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或甚至超过99％的丙戊酸。在另一个示例中，以延长释放剂型提供至少50％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或甚至超过99％的氨己烯酸。如果需要，拉考沙胺、布立西坦、左乙拉西坦、奥卡西平、双丙戊酸钠、丙戊酸或氨己烯酸的释放可以是单相或多相(例如，双相)。

[0289] 拉考沙胺的药代动力学半衰期为约13小时。因此，可方便地选择合适的制剂以在延长的时间内(优选12至24小时)获得期望的特征，由此维持最佳浓度范围以最大化治疗益处并同时最小化不良作用。

[0290] 布立西坦的药代动力学半衰期为约7-8小时。因此，可方便地选择合适的制剂以在延长的时间内(优选超过24小时)获得期望的特征，由此维持最佳浓度范围以最大化治疗益处并同时最小化不良作用。

[0291] 左乙拉西坦的药代动力学半衰期为约7小时。因此，可方便地选择合适的制剂以在延长的时间内(优选超过24小时)获得期望的特征，由此维持最佳浓度范围以最大化治疗益处并同时最小化不良作用。

[0292] 奥卡西平的药代动力学半衰期为约20小时。因此，可方便地选择合适的制剂以在延长的时间内(优选24-36小时)获得期望的特征，由此维持最佳浓度范围以最大化治疗益处并同时最小化不良作用。

[0293] 双丙戊酸钠的药代动力学半衰期为约15小时。因此，可方便地选择合适的制剂以在延长的时间内(优选15至24小时)获得期望的特征，由此维持最佳浓度范围以最大化治疗益处并同时最小化不良作用。

[0294] 丙戊酸的药代动力学半衰期为约9-16小时。因此，可方便地选择合适的制剂以在延长的时间内(优选15至24小时)获得期望的特征，由此维持最佳浓度范围以最大化治疗益处并同时最小化不良作用。

[0295] 氨己烯酸的药代动力学半衰期为约10小时。因此，可方便地选择合适的制剂以在延长的时间内(优选12至24小时)获得期望的特征，由此维持最佳浓度范围以最大化治疗益处并同时最小化不良作用。

[0296] 延长释放制剂

[0297] 适用于该方法的延长释放组合物可使用各种延长释放技术制备，比如，在本文引用的专利公开中描述的那些技术，这些公开内容通过引用整体并入本文。在一些实施方案中，所述延长释放是胶囊剂型的丸剂。在一些实施方案中，所述丸剂包含丸芯，所述丸芯包被至少一层药物层和至少一层延长释放包衣层。在一些实施方案中，所述丸剂涂布有至少

一层药物层、中间层(如密封层)和延长释放包衣层。在一些实施方案中,丸剂、药物层或两者包含一种或多种粘合剂。

[0298] 在一些实施方案中,剂量单位包含多个包衣丸剂。在一些实施方案中,所述丸剂的直径例如为300至1700微米,在一些情况下为500至1200微米。丸剂包括例如惰性底物,比如,糖球、微晶纤维素(MCC)球、淀粉丸。在一些实施方案中,丸剂可通过其他工艺(如造粒、挤出、滚圆等或其组合)来制备。芯丸剂可包含AED(例如布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、丙戊酸或氨己烯酸及其药学上可接受的赋形剂)。

[0299] 延迟释放制剂

[0300] 在一些实施方案中,抗癫痫组合物的至少一部分配制成延迟释放制剂。根据美国药典(USP),延迟释放片剂是肠溶包衣的以延迟药物释放直至片剂通过胃,以防止药物被胃液破坏或失活,或者它可能刺激胃液粘膜。相反,延长释放片剂"以这样的方式配制,以使得所容纳的药物在摄入后延长的一段时间内有效。"一些延迟释放制剂可以是胶囊、囊片或片剂的形式。

[0301] 在一些实施方案中,所述延迟释放制剂提供活性成分的1小时、2小时、4小时、6小时或8小时的释放。在一些实施方案中,释放延迟为1至3小时之间、1至4小时之间、1至5小时之间、1至6小时之间、1至7小时之间、1至8小时之间、2至3小时之间、2至4小时之间、2至5小时之间、2至6小时之间、2至7小时之间、2至8小时之间、2至9小时之间、2至10小时之间、3至4小时之间、3至5小时之间、3至6小时之间、3至7小时之间、3至8小时之间、3至9小时之间、3至10小时之间、4至5小时之间、4至6小时之间、4至7小时之间、4至8小时之间、4至9小时之间、4至10小时之间、5至6小时之间、5至7小时之间、5至8小时之间、5至9小时之间、5至10小时之间、6至7小时之间、6至8小时之间、6至9小时之间、6至10小时之间、7至8小时之间、7至9小时之间、7至10小时之间、8至9小时之间、8至10小时之间或9至10小时之间。优选地,释放延迟为2至6小时之间。

[0302] 在一些实施方案中,仅一部分活性成分为延迟释放制剂。在一些实施方案中,90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%或5%的活性成分为DR制剂。在一些实施方案中,1-25%之间、10-25%之间、10-30%之间、10-40%之间、10-50%之间、25-50%之间、25-75%之间、20-40%之间、20-50%之间、20-75%之间、30-60%之间、40-75%之间、50-75%之间、60-85%之间、70-90%之间或80-95%之间的活性成分为DR制剂。

[0303] 在其他实施方案中,100%的抗癫痫药剂配制用于延迟释放。在一些实施方案中,一部分抗癫痫药配制用于延迟释放,并将抗癫痫药的其余部分配制用于延长释放。

[0304] 释放曲线

[0305] 如本文所述制备的组合物在给药至人类受试者后在延长的时间内释放药物物质。类似地,可使用标准方法在体外测试组合物的药物物质的释放。例如,本文所述的拉考沙胺组合物可使用USP 1型或2型装置溶解以提供随时间的释放曲线。在具有pH依赖性包衣的实施方案中,使用本文所述方案在1型装置中完成组合物的溶解。当使用1型(篮)装置时,溶出可在900ml 0.1N HCl中进行2小时,随后在相同体积的USP磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中进行溶出;溶出在37.0±0.5℃和100rpm下进行。或者,可以使用以下溶出介质在37.0±0.5℃和100rpm下进行溶出:900ml模拟胃液(pH 1.2)中进行2小时,然后900ml模拟肠液(pH 6.8)进

行4小时，接着900ml USP磷酸盐缓冲液pH 7.5中进行18小时。在不具有pH依赖性包衣(即，没有延迟释放型肠溶包衣)的实施方案中，使用本文所述方案在1型或2型装置中完成组合物的溶出；优选地，不具有pH依赖性包衣的实施方案的溶出使用2型设备进行。当使用2型(桨式)设备时，溶出可在900ml 0.1N HCl中进行；溶出在37.0±0.5℃和50rpm下进行。用于分析的样品可在诸如1小时、2小时、3小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、16小时、20小时、24小时的时间点在16至24小时内获取。

[0306] 在一些实施方案中，本文所述的组合物具有溶出曲线(使用适合于如上所述的存在或不存在延迟释放包衣的装置和方案)，所述溶出曲线的特征在于以下内容中的至少两个：(i)在1小时内少于药物物质的10％，优选在1小时内少于药物物质的5％，或者更优选在1小时内少于药物物质的3.6％；(ii)在2小时内少于药物物质的15％，优选在2小时内少于药物物质的12％，更优选在2小时内少于药物物质的9％，甚至更优选在2小时内少于药物物质的6％；(iii)在4小时内少于药物物质的26％，优选在4小时内少于22％，更优选在4小时内少于18％，甚至更优选在4小时内不超过15％；(iv)在6小时内少于药物物质的42％，优选在6小时内少于36％，更优选在6小时内少于32％，甚至更优选在6小时内不超过28％；或(v)在12小时内药物物质的至少50％，优选在12小时内超过63％，更优选在12小时内超过77％。在一些实施方案中，满足上述标准中的至少3项。在一些实施方案中，满足上述标准中的所有项。在一些实施方案中，组合物具有溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于，在2小时释放药物物质的0％至9％，在4小时释放药物物质的3％至24％，以及在16小时释放药物物质的85％至100％。在一些实施方案中，组合物具有溶出曲线，所述溶出曲线的特征在于，在2小时释放药物物质的0％至9％，在4小时释放药物物质的3％至19％，在6小时释放12％至41％，以及在16小时释放药物物质的85％至100％。

[0307] 包衣丸剂

[0308] 丸芯用活性成分(例如布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、丙戊酸或氨己烯酸或其药学上可接受的盐和/或其多晶型物)来进行包衣。在一些实施方案中，除了活性成分之外，丸粒还包含一种或多种粘合剂，例如羟丙基甲基纤维素、共聚维酮、聚维酮、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素等。在一些实施方案中，所述丸剂还含有一种或更多种其他赋形剂，比如，抗粘剂(例如，滑石、硬脂酸镁等)。

[0309] 在一些实施方案中，用包含活性成分的药物层和任选地一种或多种粘合剂、抗粘剂和/或溶剂通过常规涂布技术(如流化床涂布、盘式涂布)来涂布丸芯。

[0310] 中间层包衣

[0311] 在一些实施方案中，所述丸剂包覆有中间层，如密封包衣。在一些实施方案中，所述密封包衣适于防止延长释放包衣中的成分与丸芯中的成分相互作用，以防止丸芯中的成分从丸芯向延长释放层中扩散等迁移。如本发明所述，密封包衣可包含一种或多种成膜聚合物，包括但不限于羟丙基甲基纤维素(HPMC)、共聚维酮、聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素或其任意组合等。

[0312] 所述密封包衣还可包含其它添加剂，比如，增塑剂(如丙二醇、甘油三乙酸酯、聚乙二醇、柠檬酸三丁酯)和任选的抗粘剂(如硬脂酸镁、硅酸钙、硅酸镁和胶体二氧化硅或滑石)。

[0313] 除了如上所述的增塑剂和抗粘剂之外，所述密封包衣可任选地含有本领域技术人

员已知的缓冲剂、着色剂、遮光剂、表面活性剂或碱。

[0314] 可使用常规涂布技术(例如流化床涂布、盘式涂布等)将密封包衣包覆到芯上。在一些实施方案中,通过流化床涂布或盘式涂布用密封包衣涂布经药物包覆的丸芯,所述密封包衣任选地包含一种或多种粘合剂、抗粘剂和/或溶剂。

[0315] 粘合剂

[0316] 在一些实施方案中,所述丸芯、中间包衣层或两者可包含一种或多种粘合剂(例如,成膜聚合物)。本文使用的合适粘合剂包括,例如:海藻酸及其盐;纤维素衍生物,比如羧甲基纤维素、甲基纤维素(例如、Methocel®)、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(例如、Klucel®)、乙基纤维素(例如、Ethocel®)和微晶纤维素(例如、Avicel®);微晶葡萄糖;直链淀粉;硅酸镁铝;多糖酸;膨润土;明胶;聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物;交聚维酮;聚维酮;淀粉;预胶化淀粉;黄蓍胶,糊精,糖(如蔗糖(例如,Dipac®),葡萄糖(glucose),葡萄糖(dextrose),糖蜜,甘露糖醇,山梨糖醇,木糖醇(例如,Xylitab®)和乳糖);天然或合成树胶,如阿拉伯胶,黄蓍胶,印度树胶,车前籽胶,聚乙烯吡咯烷酮(例如,Polyvidone®CL,Kollidon®CL,Polyplasdone®XL-10),落叶松阿拉伯半乳聚糖,Veegum®,聚乙二醇,蜡,海藻酸钠等。

[0317] 延长释放包衣

[0318] 所述丸剂可包覆延长释放包衣。所述延迟释放包衣适于在将剂型引入使用环境之后的一段时间内延迟药物从包衣药芯的释放。在一些实施方案中,所述延长释放包衣包括赋形剂。非pH依赖性延长释放聚合物的示例包括乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸甲酯(例如,Eudragit® RS)等。pH依赖性延长释放赋形剂的示例包括甲基丙烯酸共聚物、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和乙酸邻苯二甲酸纤维素等。所述延长释放包衣还可包括成孔剂(如聚维酮、聚乙二醇、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等),糖(如蔗糖、甘露醇、乳糖),和盐(如氯化钠、柠檬酸钠等),增塑剂(如乙酰化柠檬酸酯、乙酰化甘油酯、蓖麻油、柠檬酸酯、癸二酸二丁酯、甘油单硬脂酸酯、邻苯二甲酸二乙酯、甘油、中链甘油三酯、丙二醇、聚乙二醇)。所述延长释放包衣还可包括一种或更多种其他赋形剂,比如,润滑剂(例如,硬脂酸镁,滑石等)。

[0319] 延长释放包衣可使用常规包衣技术(例如流化床涂布、盘式涂布等)来进行包覆。通过流化床涂布用延长释放包衣涂布任选包含密封包衣的经药物包覆的丸芯。

[0320] 延长释放赋形剂(包衣聚合物)

[0321] 如本文所述,示例性延长释放赋形剂包括,但不限于不溶性塑料、亲水性聚合物和脂肪族化合物。塑料基质包括,但不限于丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯、聚氯乙烯和聚乙烯。亲水性聚合物包括,但不限于纤维素聚合物(如甲基纤维素和乙基纤维素,羟烷基纤维素(如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素)、羧甲基纤维素钠)和交联丙烯酸聚合物(如Carbopol®934)、聚环氧乙烷及其混合物。脂肪化合物包括,但不限于多种蜡,比如,巴西棕榈蜡和甘油基三硬脂酸酯,以及蜡型物质(包括氢化蓖麻油或氢化植物油),或其混合物。

[0322] 在某些实施方案中,所述塑料材料可以是药学上可接受的丙烯酸类聚合物,包括但不限于丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物,甲基丙烯酸甲酯,甲基丙烯酸甲酯共聚物,甲基丙烯

酸乙氧基乙酯，甲基丙烯酸氰乙酯，甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物，聚丙烯酸，聚甲基丙烯酸，甲基丙烯酸烷基胺共聚物，聚(甲基丙烯酸甲酯)，聚(甲基丙烯酸)(酐)，聚甲基丙烯酸酯，聚丙烯酰胺，聚(甲基丙烯酸酐)和甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物。

[0323] 在某些其他实施方案中，所述丙烯酸类聚合物由一种或更多种甲基丙烯酸铵共聚物组成。甲基丙烯酸铵共聚物在本领域中是公知的，并且在NF XVII中描述为具有低含量季铵基团的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的完全聚合的共聚物。

[0324] 在其他实施方案中，所述丙烯酸类聚合物是丙烯酸树脂漆，比如，可以商品名Eudragit®从Rohm Pharma商购获得的丙烯酸树脂漆。在其他实施方案中，所述丙烯酸类聚合物包含两种丙烯酸树脂漆的混合物，所述两种丙烯酸树脂漆分别以商品名Eudragit®RL30D和Eudragit®RS30D从Rohm Pharma商购获得。Eudragit®RL30D和Eudragit®RS30D是具有低含量季铵基团的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的共聚物，在Eudragit RL30D中铵基与其余中性(甲基)丙烯酸酯的摩尔比为1:20，且在Eudragit®RS30D中该比例为1:40。平均分子量为约150,000。Eudragit®S-100和Eudragit®L-100也适于在本文中使用。代号RL(高渗透率)和RS(低渗透率)是指这些试剂的渗透性。Eudragit®RL/RS混合物在水中和消化液中不溶。然而，形成为包含它们的多颗粒体系在水溶液和消化液中是可溶胀和可渗透的。

[0325] 上述聚合物(如Eudragit®RL/RS)可以任何所需的比例混合在一起，以最终获得具有所需溶出曲线的延长释放制剂。本领域技术人员将认识到也可使用其他丙烯酸类聚合物，例如Eudragit®L。

[0326] 成孔剂

[0327] 在一些实施方案中，所述延长释放包衣包括成孔剂。适用于延长释放包衣中的成孔剂可以是有机或无机试剂，并包括可在使用环境中从包衣中溶解、提取或浸出的物质。成孔剂的示例包括，但不限于有机化合物，比如单糖、寡糖和多糖(包括蔗糖、葡萄糖、果糖、甘露醇、甘露糖、半乳糖、乳糖、山梨醇、支链淀粉、葡聚糖)；可溶于使用环境的聚合物，如水溶性亲水聚合物(比如，聚维酮、交聚维酮、聚乙二醇、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟烷基纤维素、羧烷基纤维素、纤维素醚、丙烯酸树脂、聚乙烯吡咯烷酮、交联聚乙烯吡咯烷酮、聚环氧乙烷、碳蜡、Carbopol®等、二醇、多元醇、多元醇、聚亚烷基二醇、聚乙二醇、聚丙二醇或其嵌段聚合物、聚二醇、聚(α-Ω)亚烷基二醇)；无机化合物，比如，碱金属盐，碳酸锂，氯化钠，溴化钠，氯化钾，硫酸钾，磷酸钾，乙酸钠，柠檬酸钠，合适的钙盐等。在某些实施方案中，增塑剂也可用作成孔剂。

[0328] 延迟释放包衣

[0329] 所述丸剂可包覆延迟释放包衣。美国药典(USP)中定义的延迟释放包衣是指延迟药物释放直至其通过胃，并在小肠或大肠所需区段中释放药物的肠溶包衣。释放机制由在位于肠的不同区域中的不同pH下膜的溶解来控制。一旦丸剂到达肠内的目标释放区，它提供释放药物的最初延迟，同时释放速率改变最小(立即释放或延长释放)。初始延迟时间以及随后的药物释放速率可通过改变膜厚度和/或聚合物组合的比例来改变。延迟释放聚合物的示例包括，但不限于，聚甲基丙烯酸酯和衍生物(甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯衍生物：Eudragit®L100-55、L100或S100或任何组合)、纤维素酯和衍生物(羟丙基甲基纤维素乙酸

琥珀酸酯，羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯，纤维素乙酸偏苯三酸酯和纤维素乙酸邻苯二甲酸酯等)和聚乙烯衍生物(聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯)。

[0330] pH依赖性DR膜可含有不依赖pH的随时间释放的聚合物，以产生用于控制药物释放速率的块。示例性赋形剂包括，但不限于丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯的共聚物(例如Eudragit®RS或RL，或两种聚合物的组合)和纤维素衍生物(乙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，羟乙基纤维素等)的共聚物。所述丙烯酸类聚合物包含两种丙烯酸树脂漆的混合物，所述两种丙烯酸树脂漆分别以商品名Eudragit®RL30D和Eudragit®RS30D从Rohm Pharma商购获得。Eudragit®RL30D和Eudragit®RS30D是具有低含量季铵基团的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的共聚物，在Eudragit®RL30D中铵基与其余中性(甲基)丙烯酸酯的摩尔比为1:20，且在Eudragit®RS30D中该比例为1:40。

[0331] 膜中的增塑剂包括，但不限于乙酰化柠檬酸酯、乙酰化甘油酯、蓖麻油、柠檬酸酯、癸二酸二丁酯、单硬脂酸甘油酯、邻苯二甲酸二乙酯、甘油、中链甘油三酯、丙二醇、聚乙二醇等。膜中的润滑剂包括，但不限于硬脂酸镁、滑石等。

[0332] 特征在于延迟释放大于2小时的组合物可使用包含Eudragit L100的较高包衣重量来制备。在其他实施方案中，可使用聚合物的混合物(例如Eudragit L100和S100)来实现大于2小时的延迟释放。

[0333] 胶囊

[0334] 可通过使用配备丸剂剂量室的封装器将延长释放(ER)或延长释放/延迟释放丸剂引入合适的胶囊中。胶囊大小可以是00、00EL、0、0EL、1、1EL、2、2EL、3、4或5号。提供理想的药代动力学性质和血药浓度曲线的特别合适的组合物是胶囊粒剂(pellet-in-capsule)组合物，所述胶囊粒剂组合物包含多个丸剂，所述丸剂通常具有约500μm至1.2mm，优选约700μm至1000μm的直径，其中，每个丸剂包括丸芯和围绕所述丸芯的延长释放包衣，所述丸芯包含布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、丙戊酸或氨己烯酸和粘合剂，所述延长释放包衣延长药物活性化合物的释放以提供上述所需的药代动力学性质和血药浓度曲线。

[0335] 在一些实施方案中，所述胶囊粒剂中的丸剂为尺寸0号或更小，优选尺寸1号或更小的胶囊。在一些实施方案中，平均丸剂直径可在500μm至1200μm，例如，500μm至1100μm、500μm至1000μm、500μm至900μm、500μm至800μm、500μm至700μm、600μm至1100μm、600μm至1000μm、600μm至900μm、600μm至800μm、600μm至700μm、700μm至1100μm、700μm至1000μm、700μm至900μm或700μm至800μm的范围内。在一些实施方案中，平均粒径为±10％，例如:500μm、550μm、600μm、650μm、700μm、750μm、800μm、850μm、900μm、950μm、1000μm、1050μm、1100μm、1150μm或1200μm。

[0336] 一种合适的组合物是一种胶囊粒剂组合物，其中每个丸剂包含丸芯和围绕丸芯的延长释放包衣，所述丸芯包含芯种和涂布在芯种上的粘合剂，所述芯种具有布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、丙戊酸或氨己烯酸的混合物，且所述延长释放包衣包含乙基纤维素、成孔剂(如，羟丙基甲基纤维素或聚维酮)和增塑剂。在一些实施方案中，所述丸剂还可在丸芯与延长释放包衣之间包括密封包衣。丸剂使用本领域已知的方法配制，例如下文实施例1中所述的那些。在一个具体实施方案中，基于丸芯和延长释放包衣

的组合重量，布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、丙戊酸或氨己烯酸以20-80wt％，45-70wt％，40-50wt％，45-55wt％，50-60wt％，55-65wt％，60-70wt％，65-75wt％，70-80wt％或40-60wt％的量存在，粘合剂(优选羟丙基甲基纤维素、共聚维酮或其混合物)以1至25wt％的量存在，芯种(优选糖球(nonpareil)或微晶纤维素种(例如，Celphere®))以8至25wt％的量存在，乙基纤维素以10至20wt％的量存在，成孔剂(优选聚维酮)以1至4wt％的量存在，以及增塑剂以1至4wt％的量存在。在另一个具体实施方案中，基于丸芯和延长释放包衣的组合重量，布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、丙戊酸或氨己烯酸以50至70wt％的量存在，粘合剂(优选羟丙基甲基纤维素、共聚维酮或其混合物)以1至25wt％的量存在，芯种(优选糖球(nonpareil)或微晶纤维素种(例如，Celphere®))以5至15wt％的量存在，乙基纤维素以1至15wt％的量存在，成孔剂(优选聚维酮)以0.25至4wt％的量存在，以及增塑剂以0.25至4wt％的量存在。在优选实施方案中，所述AED为组合物的45至70wt％。

[0337] 其他实施方案如下方题为“多种拉考沙胺ER胶囊尺寸1号制剂”的表1所示。通过本文所述的方法和组合物，可制备实现本文所述的期望的溶解特性和目标药代动力学分布的制剂。更具体地说，可使用本文描述的制造方法和组合物将治疗有效剂量的拉考沙胺以不超过两个尺寸1号(或更小，例如，尺寸2号或3号)胶囊每夜一次给药，以实现这些结果。特别地，使用本文所述的组合物和制造方法可实现更高的药物负载量。在一些实施方案中，使用较小的芯丸粒尺寸，并同时增加较小的丸芯上的药物层但不改变延长释放包衣，可实现较高的药物负载且具有所需的溶出。在一些实施方案中，使用本文所述的替代制造方法，例如，挤出和滚圆方法，可实现甚至更高的药物负载以实现期望的溶出曲线，获得具有合适的药代动力学曲线的高拉考沙胺药物负载，从而产生治疗上更有效且至少良好耐受，并可填充到较小尺寸的胶囊(例如，尺寸1、2或3号)中的组合物，实现容易的患者给药。

[0338] 表1：多种拉考沙胺ER胶囊尺寸1号制剂

[0339]

拉考沙胺强度 (m)	制造方法	惰性芯丸剂尺寸 (mm)	活性药物 %w/w	延长释放包衣% w/w	体积密度 (g/cm3)	尺寸1号胶囊中的%填充
50mg	流化床涂布	0.3-0.5	40-50%	10-30%	0.6-1.0	60-70%
60mg	流化床涂布	0.3-0.5	40-50%	10-30%	0.6-1.0	60-70%
75 mg	流化床涂布	0.3-0.5	45-50%	10-30%	0.6-1.0	80-90%
100mg	流化床涂布	0.3-0.5	50-55%	10-30%	0.6-1.0	80-90%
125 mg	流化床涂布	0.2-0.3	50-55%	10-30%	0.6-1.0	80-90%
150 mg	流化床涂布	0.2-0.3	50-65%	10-30%	0.55-1.0	80-90%
150 mg	挤出滚圆、盘式涂布或流化床涂布	N/A	55-75%	10-30%	0.6-1.0	65-75%

[0340]

175 mg	挤出滚圆、盘式涂布或流化床涂布	N/A	55-75%	10-30%	0.6-1.0	75-85%
200mg	挤出滚圆、盘式涂布或流化床涂布	N/A	55-75%	10-30%	0.6-1.0	80-90%
225mg	挤出滚圆、盘式涂布或流化床涂布	N/A	55-75%	10-30%	0.6-1.0	85-95%

[0341] 对于较大的胶囊(比如,尺寸为00或00e1),可填充250mg、275mg、300mg或325mg的强度。

[0342] 其他实施方案如下方题为“多种布立西坦ER胶囊尺寸1号制剂”的表2所示。通过本文所述的方法和组合物,可制备实现本文所述的期望的溶解特性和目标药代动力学分布的制剂。更具体地说,可使用本文描述的制造方法和组合物将治疗有效剂量的布立西坦以不超过两个尺寸1号(或更小,例如,尺寸2号或3号)胶囊每夜一次给药,以实现这些结果。特别地,使用本文所述的组合物和制造方法可实现更高的药物负载量。在一些实施方案中,使用较小的芯丸粒尺寸,并同时增加较小的丸芯上的药物层但不改变延长释放包衣,可实现较

高的药物负载且具有所需的溶出。在一些实施方案中，使用本文所述的替代制造方法，例如，挤出和滚圆方法，可实现甚至更高的药物负载以实现期望的溶出曲线，获得具有合适的药代动力学曲线的高布立西坦药物负载，从而产生治疗上更有效且至少良好耐受，并可填充到较小尺寸的胶囊(例如，尺寸1、2或3号)中的组合物，实现容易的患者给药。

[0343] 表2：多种布立西坦ER胶囊尺寸1号制剂

[0344]

布立西坦强度(mg)	制造方法	惰性芯丸剂大小(mm)	活性药物%w/w	延长释放包衣%w/w	体积密度(g/cm3)	%填入大小1胶囊
50mg	流化床涂布	0.3-0.5	40-50%	6-30%	0.6-1.0	60-70%
60mg	流化床涂布	0.3-0.5	40-50%	6-30%	0.6-1.0	60-70%

[0345]

75mg	流化床涂布	0.3-0.5	45-50%	6-30%	0.6-1.0	80-90%
100mg	流化床涂布	0.3-0.5	50-55%	6-30%	0.6-1.0	80-90%
125 mg	流化床涂布	0.2-0.3	50-55%	6-30%	0.6-1.0	80-90%
150mg	挤出滚圆、盘式涂布或流化床涂布	N/A	55-75%	6-30%	0.6-1.0	65-75%
175 mg	挤出滚圆、盘式涂布或流化床涂布	N/A	55-75%	6-30%	0.6-1.0	75-85%
200mg	挤出滚圆、盘式涂布或流化床涂布	N/A	55-75%	6-30%	0.6-1.0	80-90%
225mg	挤出滚圆、盘式涂布或流化床涂布	N/A	55-75%	6-30%	0.6-1.0	85-95%

[0346] 用于拉考沙胺和布立西坦的所述制剂技术可应用于其他AED。

[0347] 该组合中的一种或两种药剂可另外按照美国专利No.4,897,268制备，该专利涉及生物相容的、可生物降解的微胶囊递送系统。因此，可将拉考沙胺配制成含有自由流动的球形颗粒的共混物的组合物，所述自由流动的球形颗粒通过例如在不同的共聚物赋形剂中单独微胶囊化一定量的拉考沙胺得到，所述不同的共聚物赋形剂以不同的速率生物降解，因此以预定的速率将拉考沙胺释放到循环中。第一数量的这些颗粒可以是这样的共聚物赋形剂，其使得芯活性成分在给药后快速释放，从而在初始阶段递送活性成分。第二数量的颗粒

是这种类型的赋形剂，当第一数量的递送开始下降，封装成分的递送开始。第三数量的成分可用仍然不同的赋形剂包封，在第二数量的递送开始下降时开始递送。例如，可通过改变聚(D,L-丙交酯共乙交酯)封装中的丙交酯/乙交酯比例来改变递送速率。可使用的其它聚合物包括聚缩醛聚合物、多正酯类、聚酰胺酯、聚己酸内酯及其共聚物、聚碳酸酯、聚羟基丁酯及其共聚物、聚马来酰亚胺、共聚草酸酯(copolyaxalate)和多糖。

[0348] 在一些实施方案中，拉考沙胺和布立西坦可以以具有或不具有立即释放组分的受控释放或延长释放形式提供，以最大化各自的治疗益处，并同时减少与各自有关的不期望的副作用。当这些药物以口服形式提供而没有受控或延长释放组分的益处时，它们在几分钟到几个小时内被释放并输送到体液中。因此，组合物可含有拉考沙胺和持续释放组分(例如，包衣持续释放基质、持续释放基质或持续释放珠基质)。在一个示例中，使用聚合物基质(例如Eudragit)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)和聚合物包衣(例如Eudragit)配制不含立即释放组分的拉考沙胺(例如，5-80mg)。将这种制剂压制成固体片剂或颗粒剂或成形为用于胶囊剂或片剂的丸剂。可选地，使用诸如Opadry®或Surelease®的包衣。

[0349] 可选地，例如，使用美国专利No.6,919,373、6,923,800、6,929,803、6,939,556和6,930,128所述的OROS®技术来制备布立西坦、双丙戊酸钠、拉考沙胺、左乙拉西坦、奥卡西平、丙戊酸或氨已烯酸，所有这些专利都并入本文作为参考。该技术采用渗透作用来提供长达24小时的精确控制药物递送，并可用于一系列化合物，包括难溶或高度可溶性药物。OROS®技术可用于递送满足高药物负载需求的高药物剂量。通过针对胃肠道的特定区域，OROS®技术可提供更有效的药物吸收和增强的生物利用度。OROS®的渗透驱动力和直至释放时间的药物保护消除了通常由胃酸pH和运动性所引起的药物吸收和代谢的变化。

[0350] 替代地，如美国专利No.5,395,626所述制备的组合的特征在于多层控释药物剂型。该剂型包含多个包覆颗粒，其中每个包覆颗粒具有围绕含有拉考沙胺和/或布立西坦的芯的多个层，由此含药物的芯和至少一个其它药物活性层被控制释放阻挡层包覆，因此从多层包衣颗粒提供至少两个水溶性药物的控释层。

[0351] 例如，延长释放口服制剂可使用本领域已知的其他方法来制备。例如，任一活性药物成分或二者的合适的延长释放形式可以是基质片剂组合物。合适的基质形成材料包括例如，蜡(例如，棕榈蜡、蜂蜡、石蜡、地蜡、紫胶蜡、脂肪酸和脂肪醇)、油、硬化油或脂肪(例如，硬化菜籽油、蓖麻油、牛油、棕榈油和大豆油)和聚合物(例如，羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素和聚乙二醇)。其他合适的基质片剂材料是微晶纤维素、粉状纤维素、羟丙基纤维素、乙基纤维素，并带有其他载体和填料。片剂还可含有颗粒、包衣粉末或丸粒。片剂还可以是多层的。当活性成分具有明显不同的药代动力学特征时，多层片剂是特别合适的。任选地，成品片剂可以是包衣的或未包衣的。

[0352] 包衣组合物通常含有不溶性基质聚合物(包衣组合物的约15-85重量%)和水溶性材料(例如，包衣组合物的约15-85重量%)。任选地，可使用或包含肠溶聚合物(包衣组合物的约1-99重量%)。合适的不溶性基质聚合物包括乙基纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸纤维素、含季铵基团的聚甲基丙烯酸酯或其它药学上可接受的聚合物。合适的水溶性材料包括聚合物，比如，聚乙二醇、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇，以及单体材料，比如，糖(例如乳糖、蔗糖、果糖、甘露醇等)、盐(例如氯化钠、氯化钾等)、有机酸(例如，富马酸、琥珀酸、乳酸和酒石酸)，以及它们的混合物。合适的肠溶聚合物包括羟丙

基甲基纤维素、乙酸琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸酯、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸偏苯三酸纤维素、虫胶、玉米醇溶蛋白和含有羧基的聚甲基丙烯酸酯。

[0353] 包衣组合物可根据包衣混合物的性质来增塑，比如，主要试剂或试剂混合物的玻璃化转变温度或用于施用包衣组合物的溶剂。合适的增塑剂可以以包衣组合物的0至50重量%加入，并包括，比如，邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯、乙酰化柠檬酸酯、癸二酸二丁酯和蓖麻油。如果需要，包衣组合物可包含填料。填料的量可以是基于包衣组合物的总重量的1重量%至约99重量%，并可以是不溶性材料，比如，二氧化硅、二氧化钛、滑石、高岭土、氧化铝、淀粉、粉末状纤维素、MCC或波拉克林钾。

[0354] 包衣组合物可作为在有机溶剂或含水溶剂或其混合物中的溶液或胶乳来施用。如果施用溶液，则溶剂的存在量可以为溶解固体总重量的约25-99重量%。合适的溶剂是水、低级醇、低级氯代烃、酮或其混合物。如果施用胶乳，则溶剂的存在量为胶乳中聚合物材料量的约25-97重量%。溶剂可以主要是水。

[0355] 本文所述的药物组合物还可包含载体，比如，溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂。此类介质和药剂用于药物活性物质的用途在本领域中是公知的。药学上可接受的盐也可用于组合物中，例如，矿物盐(比如，盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐或硫酸盐)，和有机酸的盐(比如，乙酸盐、丙酸盐、丙二酸盐或苯甲酸盐)。该组合物还可包含液体(比如，水、盐水、甘油和乙醇)，以及诸如润湿剂、乳化剂或pH缓冲剂的物质。脂质体，比如在美国专利No.5,422,120、WO 95/13796、WO 91/14445或EP 524,968B1中所述的那些，也可用作载体。在一些实施方案中，乳糖和/或酪蛋白不是组合物的优选组分。在本文所述方面中的任何方面的一些实施方案中，组合物不包含乳糖、酪蛋白或上述二者。

[0356] 用于制备控释制剂的其他方法如美国专利No.5,422,123、5,601,845、5,912,013和6,194,000所述，这些专利都在此并入本发明作为参考。

[0357] 如果需要，药剂可在试剂盒中提供。该试剂盒包括治疗有效剂量的用于治疗癫痫症或其他癫痫发作相关病症的药剂。剂型可包装在泡罩卡上，以方便日常使用并改善粘附性。

[0358] 适用于治疗的适应症

[0359] 任何经历癫痫相关疾病或存在癫痫相关疾病风险的受试者都可使用本文所述的化合物和方法来治疗，所述癫痫相关疾病包括肌阵挛性癫痫的肌阵挛性发作、特发性全身性癫痫患者的原发性全身强直-阵挛性发作、部分性发作性癫痫发作、癫痫持续状态、急性躁狂管理、阵发性运动诱发性舞蹈手足徐动症、多发性硬化症的阶段性痉挛、Landau-Kleffner综合征、偏头痛治疗或预防、小儿偏头痛、Meige综合征、阿尔茨海默病患者的晚发性癫痫发作、焦虑症、婴儿期严重肌阵挛性癫痫、迟发性运动障碍、腰神经根病、唐氏综合征晚发性肌阵挛性癫痫、神经性疼痛、非典型疼痛综合征和阿尔茨海默病。优选地，本发明的方法治疗经历部分性发作癫痫或存在部分性发作癫痫风险的受试者。

[0360] 本发明的受试者可能正在经历癫痫发作相关疾病或存在癫痫发作相关疾病的风险。该受试者可被诊断患有癫痫发作相关疾病。

[0361] 对本文的治疗方法的提及可包括预防方法。

[0362] 组合物的给药

[0363] 通常以低剂量(例如,100mg/天)给药AED的立即释放制剂,比如拉考沙胺(例如Vimpat),并随着时间以增加的剂量逐渐给药,以达到治疗有效的稳态血药浓度。根据制造商的建议,首先以50mg的剂量每天两次向受试者给药Vimpat(一种拉考沙胺的立即释放制剂)。剂量每周增加100mg/天至每日剂量200-400mg/天。通过使用持续释放制剂(例如,以200mg的恒定日剂量),可基本上更快地实现治疗有效的稳态浓度,而不需使用剂量递增方案或将递增减少为一个步骤(例如,200mg/天达1周,然后400mg/天)。此外,相比于AED(比如,拉考沙胺)的立即释放形式的斜率,持续释放制剂在每个吸收期间的斜率更小(即不那么陡)。因此,相对于立即释放制剂,持续释放制剂的dC/dt减小。基于该模型,AED(比如,拉考沙胺)的持续释放制剂可从治疗开始时到整个治疗持续时间内以大约全强度剂量(或有效达到治疗有效剂量)的量给药至受试者。因此,可能不需要剂量递增。或者,与立即释放拉考沙胺相比,AED(比如,拉考沙胺)的持续释放制剂可以以加速方案调节剂量(例如200或300mg/天达1周,然后400或600mg/天;或150mg/天达1周,然后300mg/天达1周,之后600mg/天)。

[0364] 用于治疗部分性发作癫痫的立即释放拉考沙胺(例如,VIMPAT®)的推荐剂量是100mg至200mg每天两次(每天200mg至400mg,见Vimpat包装说明书)。没有关于应该服用VIMPAT的时间的处方信息。来自已发表文献的数据表明,在部分性发作癫痫中,在上午9点至下午6点之间可能发生更多次的癫痫发作。基于立即释放拉考沙胺的已知的PK曲线,预期立即释放AED(比如,拉考沙胺)的BID方案将提供与该癫痫发作模式不同步的脉冲血药曲线(即早晨剂量可能覆盖癫痫发作负担高的部分时间,但晚上剂量会发生在该窗口之外),从而导致全天长时间内的癫痫易感性高和血药浓度低。此外,夜间剂量的IR AED(比如,拉考沙胺)将在需要减少癫痫控制的夜间时间内提供更高水平的AED拉考沙胺。因此,在上午9点至下午6点之间提供持续的高血药水平的AED(比如,拉考沙胺)的持续释放制剂将提供更好的癫痫控制。

[0365] 药物的药物范围

[0366] 本发明人惊奇地发现,在睡前不到4小时以具有本发明所述的药代动力学特征的延长释放形式给药治疗有效剂量的AED(比如,拉考沙胺)使与用AED治疗相关的副作用得以减少。

[0367] 如本文所述,本文所述给药的AED(如拉考沙胺)的单位剂量通常高于AED的立即释放组合物通常规定的范围。例如,用于治疗癫痫的拉考沙胺的推荐剂量是每天两次给药100mg至200mg立即释放的拉考沙胺。在临床试验中,较高剂量似乎为能够耐受高剂量的受试者提供更大的益处,尽管较高剂量与增加的不良反应和较高的脱失率相关。如本文所述,可给药50至600mg(或至多800mg)拉考沙胺的剂量以治疗患者,且本文所述的方法和组合物可包括每晚一次(即在下午4点之后和/或在睡前4小时内)给药如下剂量:每晚一次最多400、500、600mg、700mg或800mg。在另外的实施方案中,这种较高剂量的给药可以是1、2、3或4个胶囊的形式,所述胶囊为正常或EL形式,尺寸为00、0、1或2,每晚一次给药。

[0368] 在本文所述方面的任意者中的一些实施方案中,50mg至600mg的拉考沙胺总日剂量作为在下午4点后和/或睡前4小时内每晚一次制剂进行给药。在一些实施方案中,每晚一次给药的拉考沙胺的剂量超过每日300mg。在各种特定实施例中,每晚一次的拉考沙胺或药学上可接受的盐的剂量可以是50mg到75mg、70mg到95mg、90mg到115mg、110mg到135mg、

130mg到155mg、150mg到175mg、170mg到195mg、190mg到215mg、210mg到235mg、230mg到255mg、250mg到275mg、270mg到295mg、290mg到315mg、310mg到335mg、330mg到355mg、350mg到375mg、370mg到395mg、390mg到415mg、410mg到435mg、430mg到455mg、450mg到475mg、470mg到495mg、490mg到515mg、510mg到535mg、530mg到555mg、550mg到575mg、570mg到595mg、590mg到600mg、590mg到620mg、600到625mg、620到645mg、640到665mg、650到675mg、670到695mg、690到725mg、700到750mg、725到775mg或750到800mg。

[0369] 在本文所述的特定实施例中，在睡前不到约四小时、三小时、两小时或一小时的时间内(即，在下午4点之后和/或受试者晚间希望睡觉的时间)，一次给药受试者的整日剂量的AED(比如，拉考沙胺)。在上述方面任意者中的一些实施方案中，将组合物给药至患者导致综合症的显著减少。

[0370] 在一些实施方案中，本文中AED(比如拉考沙胺组合物)在早晨给药至患者，即，白天醒来后0至3小时，优选白天醒来后0至1、0至2小时。术语“白天醒来”是指受试者起床开始当天活动的时间。虽然对于很多人来说，白天醒来通常是早上5点到早上9点，但对于一些人来说，可能会在白天的早些时候或晚些时候甚至是在夜晚，这取决于个人的正常睡眠习惯。

[0371] 合适的增塑剂包括中链甘油三酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯、蓖麻油等。将丸剂装入胶囊中以提供所需的AED(比如，拉考沙胺)强度。该组合物的一个优点是它提供了所需的释放性能，使得该组合物适于在睡前的所述时间内给药。另一个优点是延长释放包衣足够耐用，使得胶囊可打开且丸剂洒在食物上，以用于给药至吞咽药丸有困难的患者，而不会不利地影响组合物的释放性质。当通过洒在食物上给药组合物时，可将其洒在软食品(比如，苹果酱或巧克力布丁)上，所述软食品在30分钟内，优选在15分钟内被食用。上述组合物的又一个优点在于它具有非常好的批次间重现性和保存限期稳定性。

[0372] 合适的胶囊内丸剂组合物可具有上述体外溶出性质和/或任何上述药代动力学性质(例如，体内释放曲线、T_{max}、$pAUC_{0-4}$、$pAUC_{4-8}$、C_{max}/C_{min}比、最大斜率、dC/dt、浮动、C-ave-日/C-ave-夜比、PTF等)，以制备适于在睡前所述时间内给药的组合物。该组合物的特征还在于，在将单剂量胶囊口服给药至禁食的人类受试者后，提供每mg拉考沙胺的C_{max}为8-21ng/ml和每mg拉考沙胺的AUC_{0-inf}为200-550ng*h/mL。合适的胶囊内丸剂组合物的特征还在于稳态血药浓度，其中每晚一次将胶囊口服给药至人类受试者提供了每mg拉考沙胺的C_{max}为12至36ng/ml、每mg拉考沙胺的C_{min}为6至15ng/ml以及每mg拉考沙胺的AUC_{0-24}为200-550ng*h/mL。

[0373] 其他延长释放剂型

[0374] 本领域技术人员将认识到，除了上述胶囊制剂之外，还可设想延长释放组合物的其他实施方案。此类其他实施方案包括延长释放固体剂型，比如，片剂、胶囊、凝胶帽、粉末、丸剂、珠粒等。这些延长释放组合物中包括那些具有适于在本文所述方法中使用的释放特征和体内药代动力学特征的组合物。在一些实施方案中，本领域普通技术人员可采用Guittard等人的美国专利No.5,358,721或Edgren等人的美国专利No.6,217,905中描述的延长释放技术，并适当调整设计特性以实现本文所述必要的药代动力学特征，其中每个专利都公开了一种拉考沙胺的口服渗透剂型，并且每个专利都通过引用整体并入本文。在其他实施方案中，本领域技术人员可采用Smith等人的美国专利No.6,194,000或Went等人的

美国专利申请公开号US 2006/0252788、US 2006/0189694、US 2006/0142398、US 2008/0227743和US2011/0189273中描述的技术，并再次适当调整设计特征，其中每个专利或专利申请都公开了任选地以受控释放形式来给药NMDA受体拮抗剂，且每个专利或专利申请都通过引用整体并入本文。

[0375] 制造考虑

[0376] 可将组合物制备成延长释放包衣的丸剂。这些组合物可在例如流化床处理器中制备。在这些实施例中，AED(比如，拉考沙胺)与水和任选的其他赋形剂(比如，粘合剂和/或抗粘剂)组合。

[0377] 在流化床处理器中使用的药物分层悬浮液或溶液应具有15至45％w/w，优选20％至35％，更优选25％至35％的固体含量。一些AED(比如，拉考沙胺)在含水体系中具有中等溶解度(约20mg/ml)，且预期药物载量是显著的，即延长释放丸粒组合物的10％至60％。为了避免非常长的加工时间，含水悬浮液中的拉考沙胺含量将超出溶解度极限。

[0378] 因此，对于用于流化床药物包衣的药物分层悬浮液，AED(比如，拉考沙胺)应具有确定的颗粒特征，以i)提供具有高固体含量的悬浮液以减少涂布时间，ii)在流化床涂布机内提供不会堵塞喷嘴的悬浮液，iii)提供均匀的悬浮液以使产品的均匀性最大化。

[0379] AED(比如，拉考沙胺)的粒径应足够小，以避免堵塞喷嘴并在流化床装置中雾化。这可通过如下拉考沙胺来实现：所述拉考沙胺是无定形的或结晶的，其长度小于宽度的3倍。粒径应足够小以通过流化床喷雾系统而不会堵塞，该粒径优选小于150urn，更优选小于100urn，甚至更优选小于75urn，最优选小于50urn。使材料通过适当尺寸的筛子是确保材料尺寸的典型方法，例如，100目筛子将允许小于149urn的材料通过。拉考沙胺的粒径可通过研磨或本领域技术人员已知的其他方法和设备来降低。用于流化床处理器的悬浮液可能需要搅拌或混合以及悬浮液的温度控制以在涂布过程中保持均匀性。

[0380] 在这些实施例中，随后将延长释放包衣添加到经药物包覆的颗粒中，以提供具有如本文所述的释放曲线的组合物。然后可将ER包衣的颗粒包封以提供适于给药至有需要的受试者的剂型。

[0381] 或者，包衣颗粒可通过向拉考沙胺颗粒中加入延长释放包衣来制备，所述拉考沙胺颗粒通过将拉考沙胺与赋形剂混合、挤出该组合物并使该挤出的组合物球化而制备。该延长释放包衣可在流化床处理器中添加或通过其他本领域已知方法来添加。

实施例

[0382] 实施例1：拉考沙胺延长释放制剂

[0383] 使用下表中所示的组分和相对量制备设计用于夜间给药的拉考沙胺延长释放包衣的丸剂组合物。对于每种组合物，通过在连续搅拌下将HPMC 5cps和共聚维酮加入异丙醇中来制备药物包衣溶液。向该分散体中加入纯水，继续搅拌直至形成澄清溶液。然后将药物(拉考沙胺)加入该粘合剂溶液中并继续搅拌直至药物完全溶解。最后，加入滑石并通过搅拌均匀分散。

[0384] 将Celphere珠(筛网尺寸#35至#50，即300至500微米)装入Wurster包衣装置中。将药物包衣分散体喷雾到珠粒上，然后干燥一段时间。将得到的经药物包覆的丸剂过筛以保留筛#18和#24(直径约700μm至1000μm)之间的部分。

[0385] 通过在连续搅拌下将HPMC 5cps加入异丙醇中来制备密封包衣溶液。向该分散体中加入纯水，继续搅拌直至形成澄清溶液。加入滑石并通过搅拌均匀分散。将筛分的经药物包覆的丸剂装入Wurster包衣装置中。将密封包衣分散体喷涂在经药物包覆的丸剂上，然后干燥一段时间以除去丸剂中的残余溶剂和水。将得到的密封包衣的丸剂过筛以保留筛#18和#24之间的部分。

[0386] 通过将乙基纤维素(粘度7cps)溶解在异丙醇和纯水中并搅拌直至形成澄清溶液来制备ER包衣溶液。然后将聚维酮K-90溶解在该澄清溶液中，然后在连续搅拌下加入增塑剂Miglyol 812N以形成澄清溶液。将筛分的密封包衣的丸剂装入Wurster包衣装置中。将ER包衣溶液喷涂在密封包衣的丸剂上，然后干燥一段时间以完成ER包衣并除去丸剂中的残余溶剂和水。干燥后，将硬脂酸镁铺展在环形区域中包衣丸剂的顶层上，然后在Wurster装置中再循环丸剂，以使硬脂酸镁与包衣丸剂混合。将得到的ER包衣的丸剂过筛以保留筛#18和#24之间的部分。

[0387] 使用配备有丸剂剂量室的封装器将所需重量的含有单位剂量的ER包衣丸剂填充到空的#1硬明胶胶囊壳(尺寸#1，100mg强度)中。对于下表中所示的组合物，237mg丸剂含有100mg拉考沙胺。

[0388] 表例1：拉考沙胺ER组合物

[0389]

组分	功能	胶囊的组合 w/w
丸芯		
拉考沙胺	活性	42.17%
微晶纤维素球（Celphere®）	芯种	14.04%
羟丙基甲基纤维素 USP	粘合剂/包衣聚合物	18.95%
共聚维酮	粘合剂	2.98%
延长释放包衣		
乙基纤维素	包衣聚合物	12.97%
聚维酮	成孔剂	1.96%
中链甘油三酯	增塑剂	1.55%
滑石 USP	抗粘剂	5.25%
硬脂酸镁 NF	润滑剂	0.13%
异丙醇	溶剂	1
水	溶剂	1

[0390] [1]干燥时移除

[0391] 实施例2：延长释放拉考沙胺制剂

[0392] 使用如下所示的组分和相对量制备设计用于每日一次给药的拉考沙胺延长释放包衣的丸剂组合物。对于每种组合物，通过在连续搅拌下将HPMC 5cps加入纯水中直至形成澄清溶液来制备药物包衣悬浮液。然后在连续搅拌下将药物(拉考沙胺)加入该粘合剂溶液中，直至形成良好分散的药物悬浮液。

[0393] 将Celphere珠(300至500微米)装入Wurster包衣装置中。将药物包衣分散体喷雾

到珠粒上，然后干燥一段时间。

[0394] 通过将乙基纤维素(粘度7cps)溶解在异丙醇和纯水中来制备ER包衣溶液。将羟丙基甲基纤维素溶解在溶液中，然后加入增塑剂邻苯二甲酸二乙酯。将筛分的药物包衣的丸剂装入Wurster包衣装置中。将ER包衣溶液喷涂在药物包衣的丸剂上，然后干燥一段时间以完成ER包衣并除去丸剂中的残余溶剂和水。将得到的ER包衣的丸剂过筛。

[0395] 使用配备有丸剂剂量室的封装器将所需重量的含有单位剂量的ER包衣丸粒填充到空的#0硬明胶胶囊壳(200mg强度)中。

[0396] 表例2A:ER拉考沙胺形式1包含如下：

[0397]

组分	功能	胶囊的组合 w/w
活性负载丸剂		
拉考沙胺	活性	53.58%
微晶纤维素球（Celphere®）	芯种	13.02%
羟丙基甲基纤维素	粘合剂/包衣聚合物	13.40%
纯水	溶剂	[1]
ER 包衣丸剂		
乙基纤维素	包衣聚合物	13.33%
羟丙基甲基纤维素	成孔剂	3.33%
邻苯二甲酸二乙酯	增塑剂	3.34%
异丙醇	溶剂	[1]
纯水	溶剂	[1]

[0398] 1:过程中移除

[0399] 表例2B:ER拉考沙胺形式2

[0400]

组分	功能	胶囊的组合 w/w
活性负载丸剂		
拉考沙胺	活性	54.49%
微晶纤维素球（Celphere®）	芯种	13.24%
羟丙基甲基纤维素	粘合剂/包衣聚合物	13.63%
纯水	溶剂	[1]
ER 包衣丸剂		
乙基纤维素	包衣聚合物	13.56%
羟丙基甲基纤维素	成孔剂	3.39%

[0401]

邻苯二甲酸二乙酯	增塑剂	1.70%
异丙醇	溶剂	[1]
纯水	溶剂	[1]

[0402] 1:过程中移除

[0403] 形式3如同形式1+3-hr DR来进行制剂。

[0404] 表例2C:ER拉考沙胺形式3

[0405]

组分	功能	胶囊的组合 w/w
活性负载丸剂		
拉考沙胺	活性	47.42%
微晶纤维素球（Celphere®）	芯种	11.52%
羟丙基甲基纤维素	粘合剂/包衣聚合物	11.86%
纯水	溶剂	[1]
ER 包衣丸剂		
乙基纤维素	包衣聚合物	11.80%
羟丙基甲基纤维素	成孔剂	2.95%
邻苯二甲酸二乙酯	增塑剂	2.95%
异丙醇	溶剂	[1]
纯水	溶剂	[1]
DR 包衣丸剂		
甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物	包衣聚合物	8.85%
滑石	增塑剂	1.77%
柠檬酸三乙酯	抗粘剂	0.88%
纯水	溶剂	[1]

[0406] 1:过程中移除

[0407] 实施例3:具有部分延迟释放组分的ER拉考沙胺制剂

[0408] 使用如下所示的组分和相对量制备设计用于夜间给药的拉考沙胺延长释放包衣的丸剂组合物。对于每种组合物,通过在连续搅拌下将HPMC 5cps加入纯水中直至形成澄清溶液来制备药物包衣悬浮液。然后在连续搅拌下将药物(拉考沙胺)加入该粘合剂溶液中,直至形成良好分散的药物悬浮液。

[0409] 将Celphere珠(300至500微米)装入Wurster包衣装置中。将药物包衣分散体喷雾到珠粒上,然后干燥一段时间。

[0410] 通过将乙基纤维素(粘度7cps)溶解在异丙醇和纯水中来制备ER包衣溶液。将羟丙基甲基纤维素溶解在溶液中,然后加入增塑剂邻苯二甲酸二乙酯。将筛分的经药物包覆的丸剂装入Wurster包衣装置中。将ER包衣溶液喷涂在经药物包覆的丸剂上,然后干燥一段时间以完成ER包衣并除去丸剂中的残余溶剂和水。然后将得到的ER包衣的丸剂过筛。

[0411] 通过将水、柠檬酸三乙酯和滑石与甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物水分散体混合来制备延迟释放(DR)包衣分散体。将筛分的ER包衣的丸剂装入Wurster包衣装置中。将DR包衣溶液喷雾到ER包衣丸剂上,然后干燥一段时间。然后将得到的DR/ER包衣的丸剂过筛。

[0412] 使用配备有丸剂剂量室的封装器将所需重量的含有单位剂量的DR/ER包衣丸粒填充到空的#0硬明胶胶囊壳(200mg强度)中。

[0413] 表例3A:ER拉考沙胺制剂2+2小时延迟释放

组分	功能	胶囊的组合 w/w
拉考沙胺	活性	48.22%
微晶纤维素球（Celphere®）	芯种	11.72%
羟丙基甲基纤维素 USP	粘合剂/包衣聚合物/成孔剂	15.06%
乙基纤维素	包衣聚合物	12.00%
邻苯二甲酸二乙酯	增塑剂	1.5%
甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物	包衣聚合物	8.85%
滑石	增塑剂	1.77%
柠檬酸三乙酯	抗粘剂	0.88%
异丙醇	溶剂	[1]
水	溶剂	[1]

[0414]

[0415] 1:处理过程中移除

[0416] 特征在于更长的延迟释放(即4小时)的ER拉考沙胺制剂包含更高的DR包衣水平，从而导致ER丸剂中约20％的重量增加。

[0417] 表例3B:ER拉考沙胺制剂4小时延迟释放

组分	功能	胶囊的组合 w/w
活性负载丸剂		
拉考沙胺	活性	41.96%
微晶纤维素球（Celphere®）	芯种	10.20%
羟丙基甲基纤维素	粘合剂/包衣聚合物	10.50%
纯水	溶剂	[1]
ER 包衣丸剂		
乙基纤维素	包衣聚合物	10.44%
羟丙基甲基纤维素	成孔剂	2.60%
邻苯二甲酸二乙酯	增塑剂	1.31%
异丙醇	溶剂	[1]
纯水	溶剂	[1]
DR 包衣丸剂		
甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物	包衣聚合物	17.69%
滑石	增塑剂	3.54%
柠檬酸三乙酯	抗粘剂	1.77%
纯水	溶剂	[1]

[0418]

[0419] 1:处理过程中移除

[0420] 实施例4:布立西坦包衣丸剂制剂

[0421] 使用下表中所示的组分和相对量制备设计用于夜间给药的布立西坦延长释放包衣的丸剂组合物。对于每种组合物,通过在连续搅拌下将HPMC 5cps和共聚维酮加入异丙醇中来制备药物包衣溶液。向该分散体中加入纯水,继续搅拌直至形成澄清溶液。然后将药物(布立西坦)加入该粘合剂溶液中并继续搅拌直至药物完全溶解。最后,加入滑石并通过搅拌均匀分散。

[0422] 将Celphere珠(筛网尺寸#35至#50,即300至500微米)装入Wurster包衣装置中。将药物包衣分散体喷雾到珠粒上,然后干燥一段时间。将得到的经药物包覆的丸粒过筛以保留筛#18和#24(直径约700μm至1000μm)之间的部分。

[0423] 通过在连续搅拌下将HPMC 5cps加入异丙醇中来制备密封包衣溶液。向该分散体中加入纯水,继续搅拌直至形成澄清溶液。加入滑石并通过搅拌均匀分散。将筛分的经药物包覆的丸剂装入Wurster包衣装置中。将密封包衣分散体喷涂在经药物包覆的丸剂上,然后干燥一段时间以除去丸剂中的残余溶剂和水。将得到的密封包衣的丸剂过筛以保留筛#18和#24之间的部分。使用这些密封包衣丸粒的部分来制备如下所述的延长释放制剂。另外,这些密封包衣丸剂的第一部分也作为布立西坦的立即释放形式保留。对于保留的部分,将硬脂酸镁铺展在环形区域中包衣的丸剂的顶层上,然后在Wurster装置中再循环丸剂,以使硬脂酸镁与包衣的丸剂混合以提供布立西坦立即释放丸剂(“A型”)。使用配备有丸剂剂量室的封装器将所需重量的含有单位剂量的A型丸粒填充到空的#1硬明胶胶囊壳(尺寸#1,100mg强度)中。对于下表中所示的A型组合物,197mg丸剂含有100mg布立西坦。

[0424] 通过将乙基纤维素(粘度7cps)溶解在异丙醇和纯水中并搅拌直至形成澄清溶液来制备ER包衣溶液。然后将聚维酮K-90溶解在该澄清溶液中,然后在连续搅拌下加入增塑剂Miglyol 812N以形成澄清溶液。将筛分的密封包衣的丸剂装入Wurster包衣装置中。将ER包衣溶液喷涂在密封包衣的丸剂的一部分上以提供较快释放的组合物(约8%的包衣重量,“B型”),并将ER包衣溶液喷涂在另一部分上以提供较慢释放的组合物(约17%的包衣重量,“C型”),每种情况之后都干燥一段时间以完成ER包衣并除去丸剂中的残余溶剂和水。干燥后,将硬脂酸镁铺展在环形区域中包衣的丸剂的顶层上,然后在Wurster装置中再循环丸剂,以使硬脂酸镁与包衣的丸剂混合。将从每个子批次得到的ER包衣的丸剂过筛以保留筛#18和#24之间的部分。

[0425] 使用配备有丸剂剂量室的封装器将所需重量的含有单位剂量的ER包衣丸粒填充到空的#1硬明胶胶囊壳(尺寸#1,100mg强度)中。对于下表中所示的B型和C型丸剂,分别在216mg丸剂和250mg丸剂中含有100mg布立西坦。

[0426] 表例4:布立西坦组合物

[0427]

组分	功能	胶囊的组合 w/w		
		A 型	B 型	C 型
布立西坦	活性	50.65%	46.40%	39.97%
微晶纤维素球（Celphere®）	芯种	16.86%	15.45%	14.57%
羟丙基甲基纤维素 USP	粘合剂/包衣聚合物	22.76%	20.85%	19.67%
共聚维酮	粘合剂	3.58%	3.28%	3.09%
乙基纤维素	包衣聚合物	---	6.60%	13.46%
聚维酮	成孔剂	---	1.00%	2.03%

[0428]

中链甘油三酯	增塑剂	---	0.79%	1.61%
滑石 USP	抗粘剂	6.01%	5.50%	5.24%
硬脂酸镁 NF	润滑剂	0.13%	0.13%	0.13%
异丙醇	溶剂	---[1]	---[1]	---[1]
水	溶剂	---[1]	---[1]	---[1]

[0429] [1]干燥时移除

[0430] 实施例5:拉考沙胺制剂的溶出

[0431] USP方法<711>和Ph.Eur.2.9.3分别指药物组合物的体外溶出试验。使用分别在美国药典(第33版)的方法<711>和欧洲药典(第6.8版)的第2.9.3章中描述的旋转篮装置1,使用在37±0.5℃下100rpm的搅拌速度下的900mL溶解介质来测定拉考沙胺自固体拉考沙胺制剂的体外释放。最初,溶解介质是0.1N HCl;2小时后,将介质更换为pH 6.8的0.1摩尔磷酸钠缓冲液(相同体积和温度)。在预定时间点取样进行分析(如下表所示)。通过UV光谱检测测定在任何时间释放的拉考沙胺的量。对于每个时间点,将来自分别的溶解浴(N=6)的重复样品的值取平均值。

[0432] 制剂1、2,2.2型(2型和具有额外2小时的DR包衣的2型的50:50的混合物)、2.4型(2型和具有增加的DR包衣的2型的50:50的混合物)、2.6型(2型和具有甚至更大的DR包衣的2型的50:50的混合物)、3型、4型、4.2型(4型和具有额外2小时的DR包衣的4型的50:50的混合物)、4.4型(4型和具有更大的DR包衣的4型的50:50的混合物)和4.6型(4型和具有甚至更大的DR包衣的4型的50:50的混合物)的溶出率都如下表和图1A-1C所示:

[0433] 表例5A:溶出表1

[0434]

	释放百分比				
时间(hr)	1 型	2 型	2.2 型	2.4 型	2.6 型
1	26	3.6	1.8	1.8	1.8
2	45	12	6.0	6.0	6.0
4	70	33	22.8	16.8	16.8
6	84	54	44	33	27
8	91	69	61	51	40
10	95	80	74	67	57
12	97	87	84	78	70

[0435]

16	99	95	94	91	87

[0436] 表例5B:溶出表2

[0437]

	释放百分比				
时间(hr)	3 型	4 型	4.2 型	4.4 型	4.6 型
1	0.6	0	0	0	0
2	2.3	1.0	0.0	0.0	0.0
4	14	10	5.5	5.0	5.0
6	41	30	20	16	15
8	74	50	40	30	26
10	93	70	60	50	40
12	99	85	78	68	58
16	100	100	98	92	85

[0438] 实施例6:布立西坦制剂的溶出

[0439] 根据USP<711>,使用旋转篮装置1使用900mL 0.1摩尔磷酸盐缓冲液pH 6.8在100rpm的搅拌速度和37±0.5℃下进行本文所述的含有布立西坦的组合物的体外溶出曲线。使用GC或本领域已知的另一种方法进行样品的分析测定。

[0440] 实施例7:挤出滚圆法制得的延长释放制剂

[0441] 使用下表中所示的组分和相对量以及下述制造方法来制备设计用于夜间给药的延长释放组合物。

[0442] 制备药物物质、微晶纤维素和乳糖一水合物的混合物,并使用聚维酮水溶液在高剪切制粒机中制备湿物质。使用1mm筛子挤出该湿物质,并使用球化机将挤出物质滚圆。将丸剂在托盘干燥器中干燥,得到芯丸剂。在盘式涂布机中将该芯丸剂用延长释放包衣溶液进行包衣。使用配备有丸剂剂量室的封装器将所需重量的含有单位剂量的ER包衣丸粒填充到空的1号硬明胶胶囊壳(150mg强度)中。使用本文描述的方法作出组合物的体外溶出曲线。

[0443] 表例7:AED胶囊组合物

[0444]

组分	功能	胶囊的组合 w/w%	
		拉考沙胺	布立西坦

[0445]

丸芯			
药物物质	活性	58.40%	52.87%
微晶纤维素	填料	17.31%	20.78%
乳糖一水合物	填料	5.70%	6.84%
聚乙烯吡咯烷酮	粘合剂	0.59%	0.71%
水	溶剂	1	1
延长释放包衣			
乙基纤维素	包衣聚合物	14.83%	15.58%
聚乙二醇	成孔剂	1.48%	1.56%
癸二酸二丁酯	增塑剂	1.69%	1.76%
乙醇	溶剂	1	1

[0446] 1干燥时移除

[0447] 实施例8:与IR拉考沙胺相比,拉考沙胺ER制剂的药代动力学测量

[0448] 目的:该研究的主要目的是相对于作为单剂量给予禁食条件下的健康成人受试者将100mg IR拉考沙胺片剂(VIMPAT®),评估ER拉考沙胺原型制剂(如实施例1-3中制备)的药代动力学特征、安全性和耐受性。

[0449] 研究设计:这是1期随机单剂量开放标签两期双治疗交叉的禁食药代动力学研究,其中将200mg单剂量的根据实施例1制备的拉考沙胺ER与200mg单剂量的市售拉考沙胺IR片剂(VIMPAT®)进行比较。

[0450] 方法:在研究筛选的21天内,受试者在第一次给药期间进入该机构。在第1阶段和第2阶段给药之间有7天的清除。在每个给药期间,受试者在进入机构后的第二天给药并在给药后72小时出院。在第2阶段给药的14天内进行最后的研究的最终随访结束。

[0451] 禁食过夜后,用240mL水将制剂给药至受试者,同时受试者处于坐位。血液样本在每次给药后的0(预给药)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、24、30、36、48、60、72小时时收集。通过有效的液相色谱/串联质谱(LC/MS/MS)方法测定拉考沙胺的血药样品。使用WinNonlin软件(5.3或更高版本;Pharsight Corporation)使用非隔室分析计算药代动力学参数。

[0452] 使用线性混合效应模型对由单剂量研究药物后的数据确定的C_{max}和$AUC_{0-\infty}$的自然对数进行方差分析(ANOVA)。所述模型包括作为固定效应的序列、周期和方案以及具有随机效应的序列的受试者。计算AUC(ER制剂的相对生物利用度)和C_{max}这两个参数的ER与IR的比率。监控整个研究中出现的不良反应。在研究期间的不同时间收集生命体征(脉搏率、血压和体温)、临床实验室测量(生物化学、血液学和尿分析)和ECG。

[0453] 该研究的PK结果表明ER形式提供了增加的T_{max}(在11至19小时的范围内,相比于

VIMPAT的约1.5小时)、基于剂量比例的降低的C_{max}(ER型的约2.5至3.5μg/ml,相比于IR型的超过5μg/ml)、以及与IR型生物等效的$AUC_{0-\infty}$(即基于当量剂量,IR型的80-125%)。

[0454] 实施例9:ER和IR拉考沙胺PK曲线的模拟

[0455] 使用软件包GastroPlus 9.0版,使用拉考沙胺的立即释放和延长释放组合物的溶出曲线来模拟血药浓度曲线。首先使用ADMET Predictor v.7.2来测定拉考沙胺的物理化学和生物药学性质。然后针对公开的拉考沙胺数据来测试具有那些参数的GastroPlus模型,以验证评估本文所述组合物的血药曲线的适合性。将4型和立即释放型的释放曲线输入GastroPlus模型,并测定单剂量血药浓度和多剂量血药浓度。使用线性插值法来确定中间数据点,以产生具有0.1小时的均匀时间间隔的血药曲线。随后使用血药浓度曲线来测定组合物的PK参数,包括C_{max}、T_{max}、$AUC_{0-\infty}$、0至1.4小时的dC/dt(IR组合物的T_{max})。还生成多剂量模型以确定这些组合物的稳态PK参数。

[0456] 在下表和图2A中提供了每日一次给药400mg 4型和每日两次给药200mg IR(以12小时间隔)的模拟的研究结果。IR结果基于第一次给药(即200mg)。4型结果也基于第一次给药,然而,剂量为400mg。对C_{max}、AUC和dC/dt的给药规范化值的比较显示,4型的$AUC_{0-\infty}$为IR的$AUC_{0-\infty}$的91%、ER的C_{max}为IR的C_{max}的65%,且dC/dt为IR的dC/dt的0.6%。4型的T_{max}为14.5小时,而IR型的T_{max}为1.4小时。

[0457] 表例9:拉考沙胺组合物的PK性质

[0458]

	4型	IR	4型/IR
C_{max}(μg/ml)	6.6	5.1	
C_{max}/mg(μg/ml/mg)	0.016	0.025	65%
$AUC_{0-\infty}$(μg*hr/ml)	172.8	94.9	
$AUC_{0-\infty}$/mg(μg*hr/ml/mg)	0.432	0.475	91%

[0459]

dC/dt(μg/ml/hr)	0.043	3.62	
dC/dt/mg(μg/ml/hr/mg)	0.00011	0.0181	0.6%
T_{max}(hr)	14.5	1.4	

[0460] 实施例10:拉考沙胺的稳态血药浓度

[0461] 使用GastroPlus 9.0版,根据实施例9的方法来模拟图1A-1C中所示的组合物的拉考沙胺稳态血药浓度。如此处所示,将血药浓度曲线索引至特定的给药方案。ER型的剂量为每日一次400mg。对于1型,在上午8点模拟给药,对于2、2.2、2.4、2.6和3型,每夜一次在午夜12点模拟给药,对于4、4.2、4.4和4.6型,每夜一次在晚上10点模拟给药。IR型的给药是在上午8点和晚上8点BID给药200mg。

[0462] 稳态下的血药曲线如图3A、3B、3C和3D所示。如图所示,除了1型和IR型之外,所有型的最低浓度发生在午夜12点至凌晨4点的夜间;对于1型,最低浓度发生在上午8点左右,即给药时间;对于IR制剂,两个最小浓度也发生在给药时间附近,即上午8点和晚上8点。相反,所有的ER组合物都在约上午10点至下午4点(最后给药后的10至18小时)之间提供

$C_{max,ss}$，而IR制剂在约上午9:30和晚上9:30时提供$C_{max,ss}$。

[0463] 实施例11:采用调节给药方案的稳态血药曲线

[0464] 用于单剂量给药IR形式的血药浓度曲线是根据VIMPAT的标签调整剂量给药，然后通过叠加，100mg BID给药1周(从第1天的上午8点开始)，然后给药150mg BID达1周，然后维持剂量为200mg BID。将4.2型和3型作为400mg QD给药的多剂量血药浓度曲线绘制为时间的函数，所述时间为在第1天给药IR型后，分别从在晚上10点和午夜12点的第一次给药开始。

[0465] 模拟结果如图4所示。从图中可以看出，IR给药在第1天的控释形式给药之前开始，且使用VIMPAT标签的给药方案，实现了开始治疗后约18天的200mg BID的稳态曲线。相反，控制释放形式在夜间给药一次而没有剂量调节，在开始治疗后约4天实现稳态。这些控释制剂方案比IR方案早约14天实现治疗有效水平。

[0466] 实施例12:旋转杠研究确定拉考沙胺(LCM)对小鼠运动协调的影响

[0467] 在小鼠中进行药代动力学(PK)-药效学(PD)研究，在单次静脉内(IV)或口服(PO)给药后，使用旋转杠试验来评价拉考沙胺对运动协调的影响。该研究的目的是证明降低拉考沙胺的血药浓度的上升速率可导致CNS副作用的减少。

[0468] PK阶段

[0469] 对于PK阶段，根据下表例12中的研究设计将雄性CD-1小鼠分配到治疗组。将拉考沙胺制备成0.9％盐水溶液，其浓度如表例12所示。通过尾静脉注射进行IV给药，并用口服管饲管进行口服递送。每种途径的剂量水平如表例12所示。

[0470] 表例12:药代动力学取样的研究设计

[0471]

组	途径	LCM剂量（mg/kg）	给药浓度（mg/mL）	血浆采集时间（min）	每个收集时间的N
1	IV	10	2	5、15、30、60、120、240、480、720	4只小鼠/血浆采集时间
2	IV	30	6	5、15、30、60、120、240、480、720	4只小鼠/血浆采集时间
3	PO	30	3	5、15、30、60、120、240、480、720	4只小鼠/血浆采集时间
4	PO	90	9	5、15、30、60、120、240、480、720	4只小鼠/血浆采集时间

[0472] 结果

[0473] 单剂量10mg/kg IV给药后的拉考沙胺的C_{max}与单剂量30mg/kg口服给药(约15μg/mL)后的C_{max}是相当的，而单剂量30mg/kg IV给药后的C_{max}值与90mg/kg口服给药(约40μg/mL)后的值是相当的。T_{max}值基于给药途径而变化(分别通过IV和口服途径后<5至～15分钟)，表明PO组中的动物比IV组更慢达到C_{max}。

[0474] PD阶段

[0475] 旋转杠(Ugo Basile,德国)是一种允许定量测量啮齿动物的运动协调的装置。在旋转杠进行测试之前,对动物进行预训练。

[0476] 在测试日前24小时,训练小鼠在两次连续试验中在加速旋转杠上跑动至少120秒。给予小鼠多达12次试验以达到该表现标准。任何不符合该标准的小鼠都被排除在测试研究之外。

[0477] 将小鼠随机分配至治疗组(载体;IV:3、10、30mg/kg;PO:10、30、90mg/kg)。在测试当天,给动物服用测试物品并在给药后5分钟放置在旋转杠上。使用设备的内置功能,使旋转杠在5分钟的时间内从0加速至40rpm。在给药后15、30和60分钟对每只小鼠重复进行旋转杠测试。将留在旋转杠上的动物的跑动时间指定为300秒。每只动物在坠落前停留在旋转杠上的时间会自动记录为动物的掉落等待时间。

[0478] 在给药后的每个时间点报告每只动物记录的旋转杠上的掉落等待时间。在每个时间点,将每个治疗组的10只动物中的掉落等待时间取平均(±SEM)。将拉考沙胺基团与载体处理的平均值进行比较,以确定拉考沙胺处理对旋转杠表现是否有显著影响。

[0479] 结果

[0480] 通过相同的给药途径(IV或PO),剂量的增加导致旋转杠的掉落等待时间的相应减少,表明剂量的增加导致更大的CNS损伤。然而,在通过不同给药途径产生相等的C_{max}但不同的T_{max}(例如30mg/kg IV和90mg/kg PO)的剂量下,与IV给药相比,产生降低的上升速率的PO给药导致更大的旋转杠的掉落等待时间(更小的损伤)。

[0481] 实施例13:通过对大鼠连续皮下注射7天给药拉考沙胺的药代动力学研究

[0482] 该研究的目的是证明可使用可编程皮下输注泵在大鼠中复制在人体中200mg IR拉考沙胺BID的标准方案的PK曲线以及400mg ER拉考沙胺QD的新PK曲线。

[0483] 将重量在240-260克之间的颈静脉插管的雄性和雌性Sprague Dawley大鼠用于该研究。给大鼠植入可编程输注泵(iPRECIO SMP-200)。

[0484] 模拟IR BID给药

[0485] 将大鼠分成2组,每组由4只大鼠组成。两组使用相同的输注方案相同地给药,但每组的血浆采集时间不同。将动物分配到治疗组中以确保所有组的体重分布相似(组间平均体重差异+/-10%)。在12小时内采用两种不同的输注速率以获得模拟的BID曲线,并且每12小时重复进行输注方案达7天。可编程泵中的溶液每3天重新填充一次。在表例13中指定的时间点通过颈静脉插管从每只大鼠收集大约0.10mL血液。记录每只动物的实际血浆采集时间。最后的采集时间是每只动物的死亡时间点。

[0486] 表例13A:模拟BID给药的研究设计和输注方案

[0487]

组	动物数量	给药期间[2]	给药速率/大鼠[1]（mg/h/大鼠）	泵中浓度（mg/mL）	泵流速（μL/h）	血浆采集时间（小时）
1	4	0-2 h	0.59	20	29.5	1、4、8、14、20、84、144、158
		2-12 h	0.12	20	6	
2	4	0-2 h	0.59	20	29.5	2、6、12、18、24、98、156、168
		2-12h	0.12	20	6	

[0488] 1.基于250g的平均动物体重来评估拉考沙胺剂量。

[0489] 2.每12小时重复泵输注方案，总共7天

[0490] 模拟ER QD给药

[0491] 将大鼠分成3组，每组由4只大鼠组成。所有三组都使用相同的输注方案相同地给药，但每组的血浆采集时间不同。iPRECIO泵被编程为在24小时内提供两种不同的输注速率以实现模拟的QD曲线，并且每24小时重复输注方案达7天。每3天重新填充泵。将动物分配到治疗组中以确保各组的体重分布相似(组间平均体重差异+/-10％)。在表例13B中指定的时间点通过颈静脉插管从每只大鼠收集大约0.10mL血液。记录每只动物的实际血浆采集时间。最后的收集时间点是每只动物的死亡时间点。

[0492] 表例13B:模拟QD给药的研究设计和输注方案

[0493]

组	动物数量	给药期间[2]	给药速率/大鼠[1]（mg/h/大鼠）	泵中浓度（mg/mL）	泵流速（μL/h）	血浆采集时间（小时）
1	4	0-12 h	0.30	20	15	3、9、15、21、30、42、96、156
		12-24 h	0.15	20	7.5	
2	4	0-12 h	0.30	20	15	6、12、18、24、36、48、144、168
		12-24 h	0.15	20	7.5	

[0494] 1.基于250g的平均动物体重来评估拉考沙胺剂量。

[0495] 2.每12小时重复泵输注方案，总共7天

[0496] 计算下列参数：

[0497] ●随时间变化的单个和平均血药浓度(ng/mL)

[0498] ●按组列于每只动物的每个时间点的拉考沙胺血药浓度，以及每组的平均(和SD)浓度

[0499] ●将每组的平均(和SD)浓度作为时间的函数作图。

[0500] 计算单个动物的描述性PK参数，比如，但不限于AUC_{0-24h}(ng×h/mL)、AUC_{0-24}(即AUC,ss;ng×h/mL)、$C_{ave,ss}$(ng/mL)、$C_{min,ss}$(ng/mL)和$C_{max,ss}$(ng/mL)，并按组将平均值(和SD)制表。

[0501] 结果

[0502] 可使用可编程皮下输液泵在大鼠中复制人类中200mg IR拉考沙胺BID和400mg ER

拉考沙胺QD的PK参数(C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、AUC)。

[0503] 实施例14.作为IR或ER输注曲线给药的拉考沙胺对大鼠运动协调和CNS行为影响的比较该研究的主要目的是比较在大鼠中通过皮下输注递送时拉考沙胺的CNS副作用,以模拟在人类中的每日一次的延长释放(ER)给药曲线或每日两次(BID)立即释放(IR)给药曲线。该实施例研究了与IR曲线相比,使用ER曲线降低血药浓度的升高速率导致CNS损伤的减少。CNS副作用被测量为使用旋转杠的啮齿动物中运动协调的损害。在输注期间进行的一组神经行为测试中的啮齿动物的表现被用作次要终点来作为CNS损伤的量度。

[0504] 将大鼠组皮下植入可编程泵,其给药输注拉考沙胺达7天。输注方案设计为产生如下的拉考沙胺的药代动力学特征:其类似于作为IR BID或ER QD以不同剂量每日两次给药至人类的IR拉考沙胺(BID)(IR曲线)或每日一次(QD)给药至人类的延长释放曲线(ER)。

[0505] 预计人体中400mg/天的ER和IR(BID)剂量将产生10.2-11.2μg/mL和5.1-7.1μg/mL的稳态血药C_{max}和C_{min}。在该研究中,设计用于实现这些血药水平的用于大鼠的剂量被称为400mg/天人类等效剂量("HED")。对于600mg/天HED(300mg BID剂量)和800mg/天HED(400mg BID剂量),要实现的目标C_{max}值分别为14.5μg/mL和18.4μg/mL。

[0506] 在测试之前将大鼠在旋转杠上预训练并基于它们的体重分配到组。将大鼠组植入泵,并在开始拉考沙胺输注之前,在初始输注阶段和稳态期间对应于C_{max},C_{min}的时间点在旋转杠上进行测试。

[0507] 在适应期后,按照制造商的说明,将皮下可编程泵(iPRECIO)手术植入大鼠。在植入之前,根据制造商的说明对泵进行预编程并用无菌0.9%盐水填充。通过使用无菌技术在麻醉下进行植入。

[0508] 在泵植入手术后三天,在旋转杠上对大鼠进行预训练,并基于它们的体重分配给治疗组。

[0509] 在泵植入术后第4天开始输注拉考沙胺。在第4天在旋转杠上进行基线测量。此后立即取出iPRECIO泵中的盐水,并用拉考沙胺溶液(25mg/mL,在0.9%盐水中)重新填充泵。必要时,在7天期间通过iPRECIO泵的入口重新填充泵。

[0510] 在第一个测试日之前24小时(在泵植入后第3天),在两次连续试验中训练大鼠在加速旋转杠上跑动至少120秒。给予大鼠多达12次试验以实现该表现标准。任何不符合该标准的大鼠都被排除在测试研究之外。一旦大鼠达到这个标准,它们就被认为是完全训练过并返回它们的家笼。旋转杠上的加速与测试日期间所用的加速相同(5分钟内从0至40rpm)。

[0511] 在测试日的指定时间点,将大鼠置于旋转杠上,并使用设备的内置功能在5分钟的时间内将旋转杠从0加速至40rpm。每只大鼠在每个时间点仅跑动一次。已经错误地放置在旋转杠上并且在不到5秒内掉落的大鼠可根据实验者的判断重新跑动,实验者对治疗组的身份不知情。在整个阶段期间停留在旋转杠上的动物被指定300秒的跑动时间。每只动物在坠落前停留在旋转杠上的时间会自动记录为动物的掉落等待时间。

[0512] 进行一系列额外的测试以表征IR和ER曲线的CNS不良事件。这些包括神经行为测试,以评估各种认知和运动功能。

[0513] 结果

[0514] 通过给定的输注方案,在旋转杠上花费的时间可以以剂量依赖性的方式降低,从而在比较C_{max}时的数据时,800mg/天HED产生的损伤大于400mg/天HED产生的损伤。

[0515] 令人惊讶的是，对于给定的剂量水平，在C_{max}时用IR与ER输注方案处理的大鼠在旋转杠上花费的时间的比较显示，与ER组相比，IR曲线中的大鼠在旋转杠上花费显著减少的时间(即损伤更大)。这些结果表明，在相似的血药C_{max}浓度下，通过ER曲线减缓拉考沙胺血药浓度的上升速率导致显著降低的旋转杠上的损伤。

[0516] 在测试的其他次要终点中观察到类似的结果。总体而言，当通过多种测量评估时，结果证明了与IR曲线相比，通过使用ER曲线来降低血药浓度升高速率会减少CNS损伤的一致益处。

[0517] 实施例15.作为IR或ER曲线给药的拉考沙胺对大鼠运动协调的影响的比较

[0518] 该研究的主要目的是比较拉考沙胺通过连续输注递送给大鼠时的CNS副作用(用以模拟延长释放(ER)血药曲线)或通过推注递送给大鼠时的CNS副作用(用以模拟立即释放(IR)血药曲线)。假设与IR曲线相比，使用ER曲线降低血药浓度的升高速率导致降低的CNS损伤。CNS副作用被测量为使用旋转杠的啮齿动物中运动协调的损害。旋转杠(Ugo Basile，意大利)是一种允许定量测量啮齿动物中运动协调的装置。经历诸如头晕的CNS副作用的动物将比正常动物更快地从旋转杠上掉落。

[0519] 在测试之前对大鼠进行旋转杠上的预训练，并将不符合训练标准的动物(在两次连续试验中至少120秒的旋转杠时间)排除在研究之外。加速方案用于训练和测试阶段，其中旋转杠在5分钟内从0加速至40rpm。然后根据制造商的说明，在麻醉下并使用无菌技术，将可编程泵(iPRECIO，Durect Corporation，Cupertino，CA)通过手术皮下植入所有大鼠。

[0520] 泵植入手术后三天，在旋转杠上测试所有大鼠以获得基线表现值。将大鼠分配到治疗组，使得每组在旋转杠上花费的平均时间相似。在该研究中使用四组大鼠，每组8-10只大鼠：

[0521]

组	曲线	治疗	途径/方法
1	ER	载体	通过可编程泵的IP
2	ER	拉考沙胺	通过可编程泵的IP
3	IR	载体	通过推注注射的IP
4	IR	拉考沙胺	通过推注注射的IP

[0522] 为了再现ER拉考沙胺(ER曲线，组2)的血药曲线，将拉考沙胺连续输注到腹膜内(IP)空间内，以给药大鼠。输注方案设计为产生拉考沙胺血药浓度的线性升高，且T_{max}为18小时。总的泵输注持续时间为18小时。使用相同的输注方案给对照动物(组1)输注载体(20％N-甲基-2-吡咯烷酮，NMP)。为了再现立即释放(IR)曲线(组4)，给大鼠植入含有载体(20％NMP)的可编程泵，并给予IP推注的拉考沙胺，预期T_{max}为0.5小时。给对照动物(组3)植入含有载体的泵，并给予IP推注的载体。ER曲线的血药浓度的上升速率的斜率被设计为≤IR曲线的斜率的10％，同时保持ER和IR曲线的目标C_{max}相似(～20μg/mL)。

[0523] 在ER组18小时泵输注后或在IR组IP注射后的1小时后，立即将大鼠置于旋转杠上，并使用设备的内置功能在5分钟的时间内将旋转杠从0加速至40rpm。在整个时间期间停留在旋转杠上的动物被指定300秒的跑动时间。每只动物在坠落前停留在旋转杠上的时间会被自动记录。在旋转杠试验后，立即对大鼠实施安乐死，并收集血液以确定拉考沙胺的血药浓度。

[0524] 为了充分阐明通过ER和IR方案给药的拉考沙胺的血药浓度-时间曲线，使用与上述组2和4相同的方案将拉考沙胺给药至两组PK卫星大鼠(每组n＝4)，以分别再现ER和IR曲线。在不同时间点收集血液并测定拉考沙胺血药浓度。没有对PK卫星大鼠进行旋转杠测试。

[0525] 结果

[0526] PK卫星组的药代动力学分析证明，ER输注方案产生拉考沙胺血药浓度的缓慢的线性的上升速率，中值T_{max}为15小时，而IP推注导致拉考沙胺血药浓度快速上升，中值T_{max}为0.75小时。PK卫星大鼠中ER和IR曲线的C_{max}相似(分别为19和22μg/mL)。与IR相比，ER曲线导致拉考沙胺血药浓度的上升速率(斜率)降低98％(相比于IR曲线的62μg/mL/h，ER曲线为1.4μg/mL/h，表15)。虽然ER和IR曲线产生类似的C_{max}值，但由于产生ER曲线需要18小时输注时间，所以与通过IR曲线给药拉考沙胺的大鼠相比，通过ER曲线给药拉考沙胺的大鼠接受～6倍的剂量并具有12倍的暴露(AUC_{0-18h})(表15)。

[0527] 表15.来自PK卫星大鼠的拉考沙胺药代动力学参数

[0528]

参数	组2(ER)	组4(IR)*	ER/IR比
C_{max}(μg/ml)	19	22	0.9
斜率(μg/ml/hr)*	1.4	62	0.022
剂量(mg/kg)	122	19	6.4
AUC_{0-18}(μg*hr/ml)**	217	18	12

[0529] *从开始给药计算斜率

[0530] **基于ER曲线的18小时输注计算的AUC

[0531] 为了证实通过ER和IR曲线用拉考沙胺处理并在旋转杠上测试的大鼠之间的血药浓度相似(分别为组2和4)，在旋转杠测试之后测定这些组的拉考沙胺血药浓度。对旋转杠测试后立即采集的血浆的分析表明，组2(ER曲线)和组4(IR曲线)的拉考沙胺水平相似，两组均为约19μg/mL，并且与PK卫星大鼠中的拉考沙胺水平相似(表15)。

[0532] 令人惊讶的是，当给药达到相同的C_{max}时，对在旋转杠上花费的时间的比较表明，与载体对照相比，给药IR曲线的大鼠比给药ER曲线的大鼠具有更大的损伤。具体地，当与基线旋转杠值相比时，使用ER曲线用拉考沙胺处理的大鼠(组2)显示在药物处理后在旋转杠上的时间增加45％，而载体处理的大鼠(组1)的旋转杆值增加27％，参见图9。相对于基线在旋转杠上的时间的百分比变化在拉考沙胺ER组(组2)和载体ER组(组1)之间没有统计学差异($p>0.05$)。相比之下，IP推注给药拉考沙胺以产生IR曲线的大鼠(组4)显示相对于基线值在旋转杠上的时间减少55％，而匹配的载体对照(组3)则显示增加了54％。对于IR组，拉考沙胺治疗组(组4)和载体组(组3)之间相对于基线的百分比变化的差异具有统计学意义($p＝0.026$)。

[0533] 这些结果表明，在相似的C_{max}血药浓度下，通过ER曲线减缓拉考沙胺血药浓度的上升速率产生显著降低的旋转杠上的损伤。此外，这些结果表明，通过降低上升速率，有可能给药更高剂量的拉考沙胺并提供更大的暴露而不会引起显著的损害。

[0534] 实施例16.布立西坦作为IR或ER曲线给药对大鼠运动协调的影响的比较

[0535] 该研究的主要目的是比较布立西坦通过连续输注递送给大鼠时的CNS副作用(用以模拟延长释放(ER)血药曲线)或通过推注递送给大鼠时的CNS副作用(用以模拟立即释放

(IR)血药曲线)。假设与IR曲线相比,使用ER曲线降低血药浓度的升高速率导致降低的CNS损伤。CNS副作用被测量为使用旋转杠的啮齿动物中运动协调的损害。旋转杠(Ugo Basile,意大利)是一种允许定量测量啮齿动物中运动协调的装置。经历诸如头晕的CNS副作用的动物将比正常动物更快地从旋转杠上掉落。

[0536] 在测试之前对大鼠进行旋转杠上的预训练,并将不符合训练标准的动物(在两次连续试验中至少120秒的旋转杠时间)排除在研究之外。加速方案用于训练和测试阶段,其中旋转杠在5分钟内从0加速至40rpm。然后根据制造商的说明,在麻醉下并使用无菌技术,用可编程泵(iPRECIO,Durect Corporation,Cupertino,CA)通过手术皮下植入所有大鼠。

[0537] 泵植入手术后三天,在旋转杠上测试所有大鼠以获得基线表现值。将大鼠分配到治疗组,使得每组在旋转杠上花费的平均时间相似。在该研究中使用四组大鼠,每组8-10只大鼠:

[0538]

组	曲线	治疗	途径/方法
1	ER	载体	通过可编程泵的IP
2	ER	布立西坦	通过可编程泵的IP
3	IR	载体	通过推注注射的IP
4	IR	布立西坦	通过推注注射的IP

[0539] 为了再现ER布立西坦(ER曲线,组2)的血药曲线,将布立西坦连续输注到腹膜内(IP)空间,以给药大鼠。输注方案设计为产生布立西坦血药浓度的线性升高,T_{max}>10小时。使用相同的输注方案给对照动物(组1)输注载体。为了再现立即释放(IR)曲线(组4),给大鼠植入含有载体的可编程泵,并给予IP推注的布立西坦,产生的T_{max}<1小时。给对照动物(组3)植入含有载体的泵,并给予IP推注的载体。ER曲线的血药浓度的上升速率的斜率被设计为≤IR曲线的斜率的10%,同时保持ER和IR曲线的目标C_{max}相似。

[0540] 在ER或IR曲线的T_{max}后约30分钟,将大鼠置于旋转杠上,并使用设备的内置功能在5分钟的时间内将旋转杠从0加速至40rpm。在整个时间期间停留在旋转杠上的动物被指定300秒的跑动时间。每只动物在坠落前停留在旋转杠上的时间会被自动记录。在旋转杠试验后,立即对大鼠实施安乐死,并收集血液以确定布立西坦地血药浓度。

[0541] 为了充分阐明通过ER和IR方案给药的布立西坦的血药浓度-时间曲线,使用与上述组2和4相同的方案将布立西坦给药至两组PK卫星大鼠,以分别再现ER和IR曲线。在不同时间点收集血液并测定布立西坦血药浓度。没有对PK卫星大鼠进行旋转杠测试。

[0542] 结果

[0543] PK卫星组的药代动力学分析表明,ER输注方案产生布立西坦血药浓度的缓慢的线性的上升速率,其小于IR曲线的上升速率的10%。PK卫星大鼠中ER和IR曲线的C_{max}相似。

[0544] 当给药达到相同的C_{max}时,对在旋转杠上花费的时间的比较表明,给药IR曲线的大鼠比给药ER曲线的大鼠(当各自与载体对照比较时)产生更大的损伤。具体地,在使用ER曲线处理的大鼠中,相对于基线在旋转杠上的时间的变化在布拉西坦处理的动物和载体处理的动物之间没有差异。相比之下,IP推注给药布立西坦以产生IR曲线的大鼠在旋转杠上的时间减少比匹配的载体对照组更大。

[0545] 这些结果表明,在相似的C_{max}血药浓度下,通过ER曲线减缓布立西坦血药浓度的上

升速率产生显著降低的旋转杠上的损伤。此外，这些结果表明，通过降低上升速率，有可能给药更高剂量的布立西坦并提供更大的暴露而不会引起显著的损害。

[0546] 实施例17：拉考沙胺包衣丸剂制剂

[0547] 使用下表中所示的组分和相对量制备拉考沙胺延长释放包衣的丸剂组合物，制剂A、B、C、D。对于每种组合物，通过将活性药物成分与羟丙甲纤维素USP在纯水中混合来制备药物包衣悬浮液。将该悬浮液在Wurster流化床处理器中施加到微晶纤维素球上，以提供下表中所示的立即释放芯。通过将乙基纤维素、羟丙甲纤维素USP和邻苯二甲酸二乙酯溶解在异丙醇和纯水中来制备延长释放包衣溶液。然后将延长释放包衣在Wurster流化床处理器中施加到立即释放芯上，以提供下表中所述的延长释放丸剂。对于制剂B、C和D，添加另外的延迟释放包衣；通过将甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物与柠檬酸三乙酯、滑石、异丙醇和纯水组合来制备延迟释放包衣悬浮液。然后将这些包衣悬浮液在Wurster流化床处理器中施加到延长释放包衣的丸剂，以达到下表中所示的水平。随后将包衣丸剂以200mg拉考沙胺的强度机械包封在00号的硬明胶胶囊中。

[0548] 表17：拉考沙胺MR胶囊的组合物，200mg，制剂A-D

[0549]

		制剂			
		A	B	C	D
组分	功能	每单位的量（mg/胶囊）	每单位的量（mg/胶囊）	每单位的量（mg/胶囊）	每单位的量（mg/胶囊）
立即释放芯					
拉考沙胺	活性药物成分	200.00	200.00	200.00	200.00
羟丙甲纤维素，USP	粘合剂	50.01	50.01	50.01	50.01
微晶纤维素球，NF	惰性球形芯	48.58	48.58	48.58	48.58
纯水，USP[1]	包衣溶剂	-	-	-	-
延长释放膜					

[0550]

		制剂			
		A	B	C	D
组分	功能	每单位的量（mg/胶囊）	每单位的量（mg/胶囊）	每单位的量（mg/胶囊）	每单位的量（mg/胶囊）
乙基纤维素，NF	速率控制聚合物	25.97	25.95	20.76	31.14
羟丙甲纤维素，USP	成孔剂	6.48	6.49	5.20	7.79
邻苯二甲酸二乙酯，NF	增塑剂	4.87	4.88	3.90	5.85
纯水，USP[1]	包衣溶剂	-	-	-	-
异丙醇，USP[1]	包衣溶剂	-	-	-	-
延迟释放膜					
甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物（1:1），NF	速率控制聚合物	-	0.00	2.81	0.00
甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物（1:2），NF	速率控制聚合物	-	25.84	22.45	26.41
柠檬酸三乙酯，NF	增塑剂	-	2.59	2.53	2.64
滑石，USP	助流剂	-	5.17	5.06	5.29
异丙醇，USP[1]	包衣溶剂	-	-	-	-
丙酮，USP[1]	包衣溶剂	-	-	-	-
纯水，USP[1]	包衣溶剂	-	-	-	-
总计		335.92	369.51	361.30	377.72

[0551] 1:过程中移除

[0552] 实施例18:拉考沙胺组合物的溶出曲线

[0553] 如美国药典的USP方法<711>(第33版)和欧洲药典(第6.8版)第2.9.3章所述测定根据上述实施例17制得的拉考沙胺制剂的溶出曲线。简而言之,如将上述参考文献中所述的旋转篮装置与900mL溶解介质在37.0±0.5℃和100rpm的搅拌速度下使用,以确定拉考沙胺的体外释放。最初,溶出介质是模拟胃液(pH 1.2);在pH 1.2下2小时后,将介质更换为模拟肠液(pH 6.8);在pH6.8下4小时后,将介质更换为磷酸盐缓冲液(pH 7.5)达最终18小时。在下表所示的时间点取样,并通过UV光谱检测来确定释放的拉考沙胺的量。在下表和图5中提供了在指定时间每种制剂的平均溶出百分比。

[0554] 表18:拉考沙胺组合物的溶出曲线

[0555]

时间(hr)	制剂A	制剂B	制剂C	制剂D
0	0	0	0	0

2	15	0	0	0
4	61	0	3	0
6	91	9	66	4
9	103	68	104	42
12	103	93	104	72
16	104	97	105	81
20	104	99	105	85
24	105	101	105	89

[0556] 实施例19:拉考沙胺血药浓度曲线的模拟

[0557] 使用上文实施例9中所述的软件包GastroPlus 9.0版,将上述实施例18中所示的拉考沙胺组合物的溶出曲线用于对400mg单剂量的血药浓度曲线进行建模。随后使用血药浓度曲线来测定组合物的PK参数,包括C_{max}、T_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-4}、AUC_{4-8}以及0至1.4、2、3、4小时的dC/dt。这些参数也由调整至400mg的单剂量的实施例9的立即释放拉考沙胺制剂的血药浓度曲线来确定。基于来自GastroPlus的模型的血药浓度曲线如图6所示。如下表所示,当与立即释放制剂进行比较时,调节释放制剂都提供了延迟的T_{max}值,并提供了等同于IR的AUC。$pAUC_{0-4}$值大大低于IR的$pAUC_{0-4}$值;制剂B、制剂C和制剂D的$pAUC_{4-8}$和$pAUC_{0-8}$也大幅低于IR和制剂A中对应的值。表中所示每个时间段内的dC/dt值小于或等于对应的IR值的50%;并且在给药单剂量的组合物或等效剂量的IR制剂后的最初1.2、2或3小时内,组合物制剂的dC/dT小于对应值的33%。制剂B、制剂C和制剂D的dC/dT值都小于对应的IR值的5%。

[0558] 表19A:单剂量PK参数

[0559]

	IR	**制剂 A**	**制剂 B**	**制剂 C**	**制剂 D**
T_{max} (h)	1.4	9.1	13.3	10.5	14.4
C_{max} (μg/ml)	10.1	7.6	6.9	7.9	5.5
AUC_{0-inf} (μg*hr/ml)	190.3	186.0	170.6	181.2	156.0
IR 的%		*98%*	*90%*	*95%*	*82%*
$pAUC_{0-4}$ (μg*hr/ml)	35.01	6.99	0.00	0.19	0.00

[0560]

分数 AUC（%）	*18%*	*4%*	*0%*	*0%*	*0%*
$pAUC_{4-8}$（μg*hr/ml）	31.73	25.42	2.93	12.89	1.57
分数 AUC（%）	*17%*	*14%*	*2%*	*7%*	*1%*
$pAUC_{0-8}$（μg*hr/ml）	66.74	32.42	2.93	13.08	1.57
分数 AUC（%）	*35%*	*17%*	*2%*	*7%*	*1%*
0 至 1.4 小时的 dC/dT（μg/ml/hr）	7.25	0.65	0.00	0.00	0.00
0 至 2 小时的 dC/dT（μg/ml/hr）	4.97	0.67	0.00	0.00	0.00
0 至 3 小时的 dC/dT（μg/ml/hr）	3.13	0.98	0.00	0.03	0.00
0 至 4 小时的 dC/dT（μg/ml/hr）	2.22	1.11	0.00	0.05	0.00

[0561] GastroPlus也生成IR和调节释放制剂的每日一次每日400mg给药的多剂量血药浓度曲线。另外，GastroPlus也生成以200mg BID给药的IR制剂的多剂量血药浓度曲线。这些多剂量血药浓度曲线被延长至6天，以提供最终日的稳态曲线；使用该稳态曲线来测定组合物的稳态PK参数，包括$T_{max,ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、AUC_{0-24}、浮动和PTF。如下表所示，实施例17的每个制剂提供的$T_{max,ss}$远远大于IR的$T_{max,ss}$。制剂B和制剂D的$T_{max,ss}$都大于12小时，这与每日一次进行夜间给药的适用性一致。实施例17的制剂的浮动值和PTF值大于由IR的BID和QD给药方案提供的浮动值。

[0562] 表19B：稳态PK参数

[0563]

	IR-BID	**IR-QD**	**制剂 A**	**制剂 B**	**制剂 C**	**制剂 D**
$T_{max,ss}$（h）	1.2	1.3	8	12.7	10.1	13.4
$C_{max,ss}$（μg/ml）	10.3	13.7	10.6	9.8	10.8	8.0
$C_{min,ss}$（μg/ml）	5.7	3.8	4.8	4.6	4.5	4.1
AUC_{0-24}（μg*hr/ml）	190.2	190.3	186.0	170.6	181.2	146.1
IR-QD 的%	*100%*	*100%*	*98%*	*90%*	*95%*	*77%*
$C_{max,ss}$/D（ng/ml/mg）	25.8	34.1	26.4	24.4	27.1	20.0
$C_{min,ss}$/D（ng/ml/mg）	14.1	9.5	11.9	11.5	11.1	10.2
AUC_{0-24}/D（ng*hr/ml/mg）	475.6	475.6	465.1	426.5	453.0	365.3
浮动（$C_{max,ss}$-$C_{min,ss}$）/$C_{min,ss}$（%）	83%	260%	122%	112%	143%	95%
PTF	59%	124%	75%	73%	84%	64%

[0564]

（（$C_{max,ss}$-$C_{min,ss}$）/（AUC_{0-24}/tau）						

[0565] 实施例20：采用调节给药方案的稳态拉考沙胺血药曲线

[0566] 前述实施例中制备的稳态血药浓度曲线是基于每日一次在上午8点口服给药调节释放的拉考沙胺组合物。如图7A到7D所示，通过调整给药时间，$C_{max,ss}$和$C_{min,ss}$也随之变化。对于各种给药时间，测定分别在上午9点到下午6点和晚上11点到上午8点的时间段内的C-ave-日和C-ave-夜的平均值，以测定每种组合物的最佳给药时间，即C-ave-日比C-ave-夜大50％至100％的时间。如下表所示，当在早晨时间(例如，上午6点到上午9点)给药时，制剂A提供的C-ave-日显著大于C-ave-夜；类似地，当在夜间时间(例如，晚上8点到晚上11点)给药时，制剂B和制剂D提供的C-ave-日显著大于C-ave-夜。当给药时间为上午9点至晚上8点之间时，实施例17的制剂均未提供满足“50％至100％标准”的C-ave-日。制剂C在深夜(即在午夜时或在午夜后)给药时符合标准。重要的是，实施例17的每种制剂可在预定给药时间给药，以提供比C-ave-夜大50％至100％的C-ave-日。此外，如图8所示，在这些预定给药时间进行每日一次给药通常会导致稳态峰值浓度出现在约上午10点至约下午2点。因此，这些增加暴露的时间被设计成与在早晨晚些时候到中午的时间段内增加的癫痫发作频率时间同步。

[0567] 表20：在时间段内的每日给药是否提供比C-ave-夜大50-100％的C-ave-日？

[0568]

给药时间	制剂A	制剂B	制剂C	制剂D
上午6点至上午9点	是	否	否	否
上午9点至晚上8点	否	否	否	否
晚上8点至晚上11点	否	是	否	是
晚上11点至凌晨2点	否	是	是	是

[0569] 实施例21：拉考沙胺组合物的单剂量药代动力学研究

[0570] 目的：该研究的主要目的是，相对于单剂量将IR拉考沙胺片剂(VIMPAT®)给予禁食条件下的健康成人受试者，来评估拉考沙胺的原型调节释放制剂(如上述实施例17中制备)的药代动力学曲线、安全性和耐受性。

[0571] 研究设计：这是1期随机单剂量开放标签三期双平行组平衡交叉的禁食药代动力学研究，其中将400mg单剂量的根据实施例17制备的拉考沙胺ER与400mg单剂量的市售拉考沙胺IR片剂(VIMPAT®)进行比较。在每组中，如下表21A所示，将个体随机分配至“序列”，并在三个治疗期间接受两种调节释放制剂和立即释放制剂。

[0572] 方法：在第一治疗期的第一次给药的14天内筛选受试者。合格的受试者在第一次给药(第一个治疗期)的前一天进入诊所并被限制在诊所内，直到第三次给药(第三个治疗期)之后的7天安全性随访完成。每个7天的治疗期包括在第一天给药，然后从给药时间开始取样。在每个治疗期间，在约8点(在禁食过夜至少10小时后)时单剂量口服给药至受试者。在整个研究中对所有受试者进行安全性监测和研究药物耐受性评估(不良事件、生命体征、临床实验室参数)。收集药代动力学血液样品以测量拉考沙胺血药浓度。

[0573] 虽然被限制在诊所内(在第一次给药前一天到研究完成)，受试者遵循标准膳食计划。在每个给药时间，研究药物(根据实施例17制备的4种制剂之一或IR拉考沙胺)以含有400mg拉考沙胺和240mL非碳酸化室温水的单剂量来进行给药。要求受试者在接受给药前一小时和接受给药后一小时内禁止饮用水。允许受试者在给药后4小时进食。在每个治疗期间的每次研究药物给药后，受试者被要求保持坐位或半卧位达至少2小时(除了现场工作人员

进行的任何方案要求的评估)；此后，受试者被允许从事非剧烈活动。在每个治疗期进行给药后，要求受试者完成研究评估和从第1天到第7天的预定抽血。

[0574] 在每个治疗期间测量以下时间点的拉考沙胺血药浓度：预给药(0)，给药后0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、20、24、30、36、48和72小时。在每个治疗期间报告每个受试者的不良事件。在登记入住时，在第2天(36小时时间点)、每个治疗期的最后一天，为每个受试者完成临床实验室测试(血液学、临床化学和尿分析)。在筛选、登记、研究药物给药之前和给药后6、8、24、36和72小时以及每个治疗期结束时收集生命体征。在筛选和测基线时、在每个治疗期给药前2小时、在每个治疗期给药前12小时、在每个治疗期给药前1天和在研究结束时记录和评估心电图。

[0575] 表21A：治疗序列

[0576]

组 1			
	治疗期 A	**治疗期 B**	**治疗期 C**
序列 1	1*	2	IR
序列 2	IR	1	2
序列 3	2	IR	1

[0577]

组 1			
序列 4	IR	2	1
序列 5	2	1	IR
序列 6	1	IR	2
组 2			
序列 7	3	4	IR
序列 8	IR	3	4
序列 9	4	IR	3
序列 10	IR	4	3
序列 11	4	3	IR
序列 12	3	IR	4

[0578] *1、2、3、4和IR分别指制剂A、制剂B、制剂C、制剂D和IR拉考沙胺片剂

[0579] 符合研究标准的二十四名受试者被随机分配到两个平行研究组的12个序列中。其中22人完成了三个治疗期。由于与研究药物无关的原因，未完成研究的两名受试者在治疗期C之前退出研究。

[0580] 使用经验证的液相色谱/串联质谱(LC/MS/MS)方法定量用于拉考沙胺浓度测量的样品。

[0581] 结果：与IR拉考沙胺片剂相比，四种测试制剂的血药浓度证实了延迟的T_{max}和减小的C_{max}，这与实施例19的GastroPlus结果基本一致。图10示出了四种测试制剂和IR的平均拉

考沙胺血药浓度对时间的图。

[0582] 该研究的安全性结果如下表21B所示。根据实施例17制备的拉考沙胺组合物具有比相等剂量的IR拉考沙胺组合物更少的不良事件。在所观察到的不良事件中，在接受IR拉考沙胺的24名受试者中的11名(45.8％)中观察到口腔感觉减少，而接受制剂B的12名受试者中只有1名(8.3％)观察到口腔感觉异常；类似地，在接受IR拉考沙胺的24名受试者中有8名(33.3％)观察到头晕，在接收制剂A的12名受试者中只有1名受试者(8.3％)观察到头晕，在接收制剂B的12名受试者中只有1名受试者(8.3％)观察到头晕，在接收制剂C的12名受试者中只有1名受试者(8.3％)观察到头晕，以及在接收制剂D的10名受试者中只有1名受试者(10.0％)观察到头晕。对于给定不良事件，在任何实验制剂中，不超过一个受试者报告该事件。

[0583] 表21B.给药后24小时内具有不良事件的受试者的发生率

[0584]

系统器官类别 优选项	**制剂 A （N=12）**	**制剂 B （N=12）**	**制剂 C （N=12）**	**制剂 D （N=10）**	**IR 型 （N=24）**
24 小时内出现至少一种不良事件的受试者	2（16.7%）	4（33.3%）	2（16.7%）	1（10.0%）	15（62.5%）
木编码	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	2（8.3%）
鼻子感觉减退	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	1（4.2%）
眶周皮肤感觉异常	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	1（4.2%）
耳朵和内耳方面的异常	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	2（8.3%）
耳不适	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	1（4.2%）
耳鸣	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	1（4.2%）
眼部异常	0（0.0%）	0（0.0%）	1（8.3%）	1（10.0%）	1（4.2%）
复视	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	1（4.2%）
视力模糊	0（0.0%）	0（0.0%）	1（8.3%）	1（10.0%）	0（0.0%）
胃肠道疾病	1（8.3%）	2（16.7%）	0（0.0%）	0（0.0%）	13（54.2%）
口干	0（0.0%）	1（8.3%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
吞咽困难	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	1（4.2%）
口腔感觉减退	0（0.0%）	1（8.3%）	0（0.0%）	0（0.0%）	11（45.8%）
恶心	1（8.3%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	1（4.2%）
口腔感觉异常	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	2（8.3%）
一般疾病和给药部位状况	0（0.0%）	1（8.3%）	0（0.0%）	0（0.0%）	1（4.2%）
疲劳	0（0.0%）	1（8.3%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
热感	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	1（4.2%）
肌肉骨骼和结缔组织疾病	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	1（4.2%）
肌痛	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	1（4.2%）
神经系统疾病	1（8.3%）	1（8.3%）	2（16.7%）	1（10.0%）	10（41.7%）
意识状态改变	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	1（4.2%）
注意力不集中	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	1（4.2%）
头晕	1（8.3%）	1（8.3%）	1（8.3%）	1（10.0%）	8（33.3%）

[0585]

系统器官类别 **优选项**	**制剂 A** **（N=12）**	**制剂 B** **（N=12）**	**制剂 C** **（N=12）**	**制剂 D** **（N=10）**	**IR 型** **（N=24）**
头痛	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	1（10.0%）	0（0.0%）
感觉减退	0（0.0%）	0（0.0%）	1（8.3%）	0（0.0%）	1（4.2%）
嗜眠	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	2（8.3%）
呼吸道、胸腔和纵隔疾病	1（8.3%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	1（4.2%）
咽部感觉异常	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	1（4.2%）
鼻[液]溢	1（8.3%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
喷嚏	1（8.3%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）

[0586] 1:对于每种制剂,根据其在给药后第一次出现的不良事件进行列表一次。

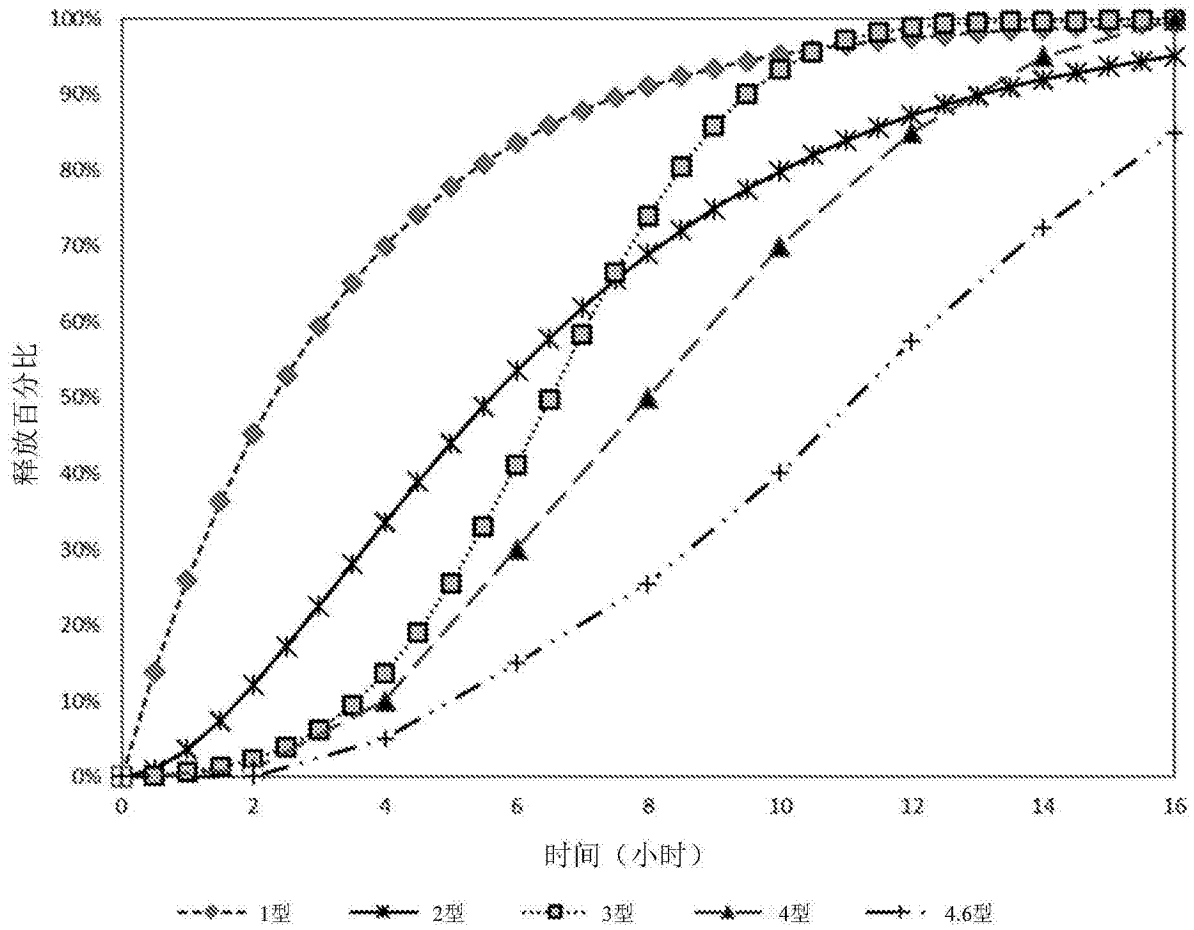


图1A.延长释放制剂的溶出曲线

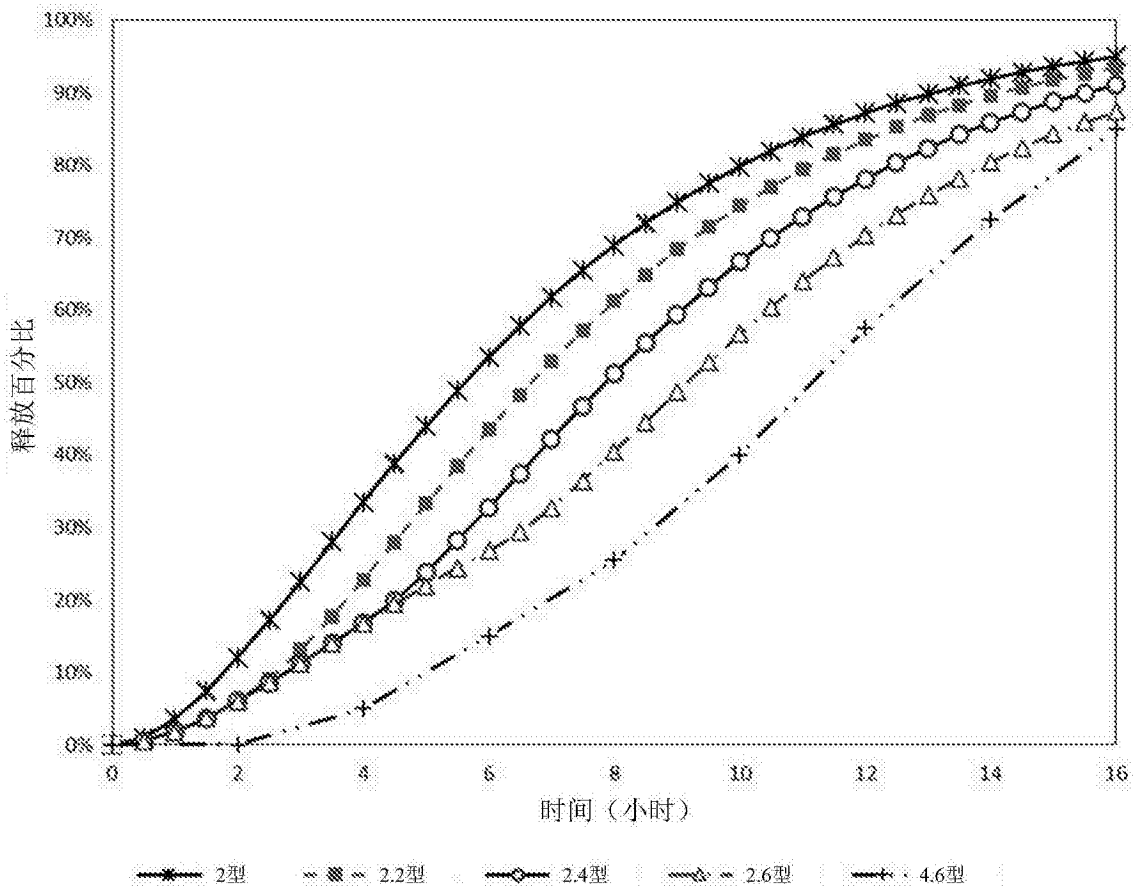


图1B.延长释放制剂的溶出曲线

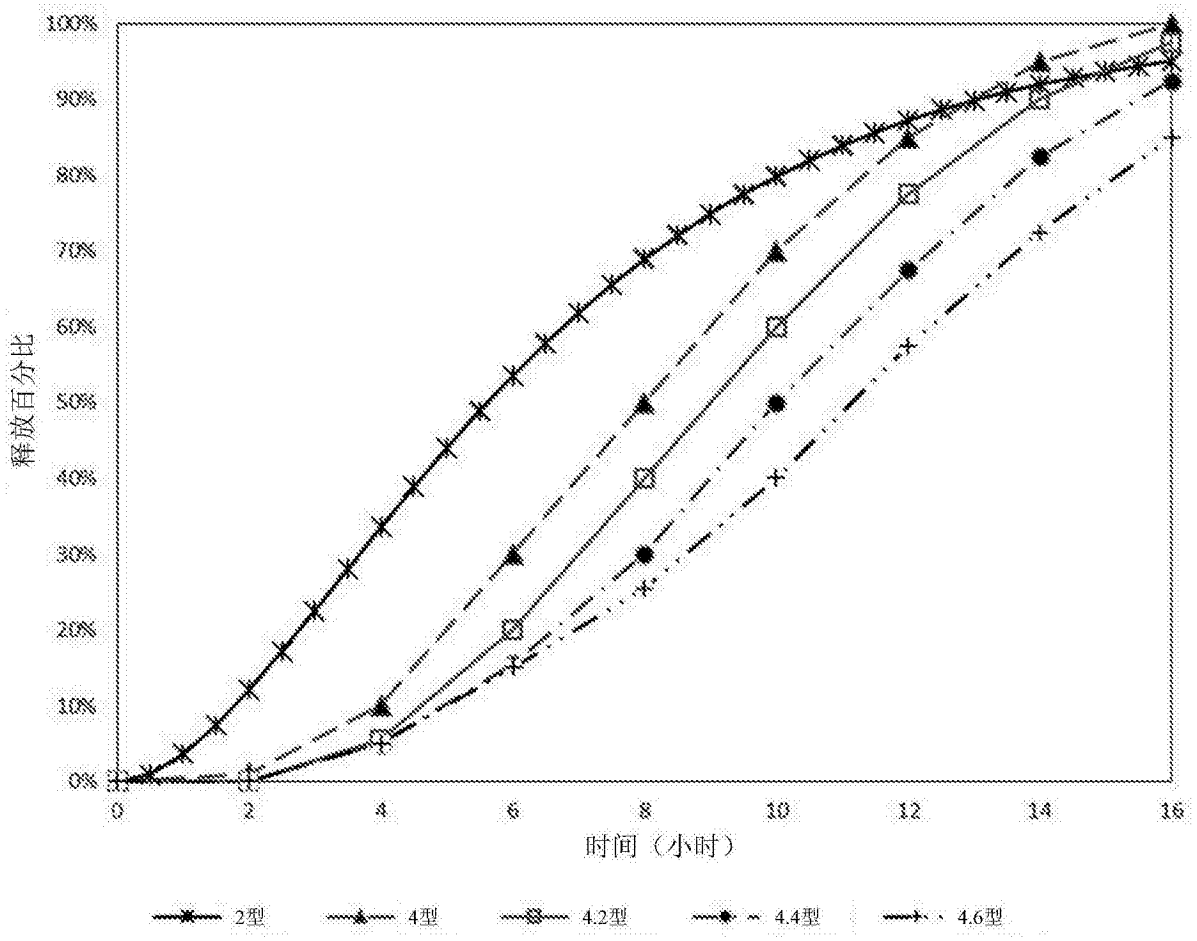


图1C.延长释放制剂的溶出曲线

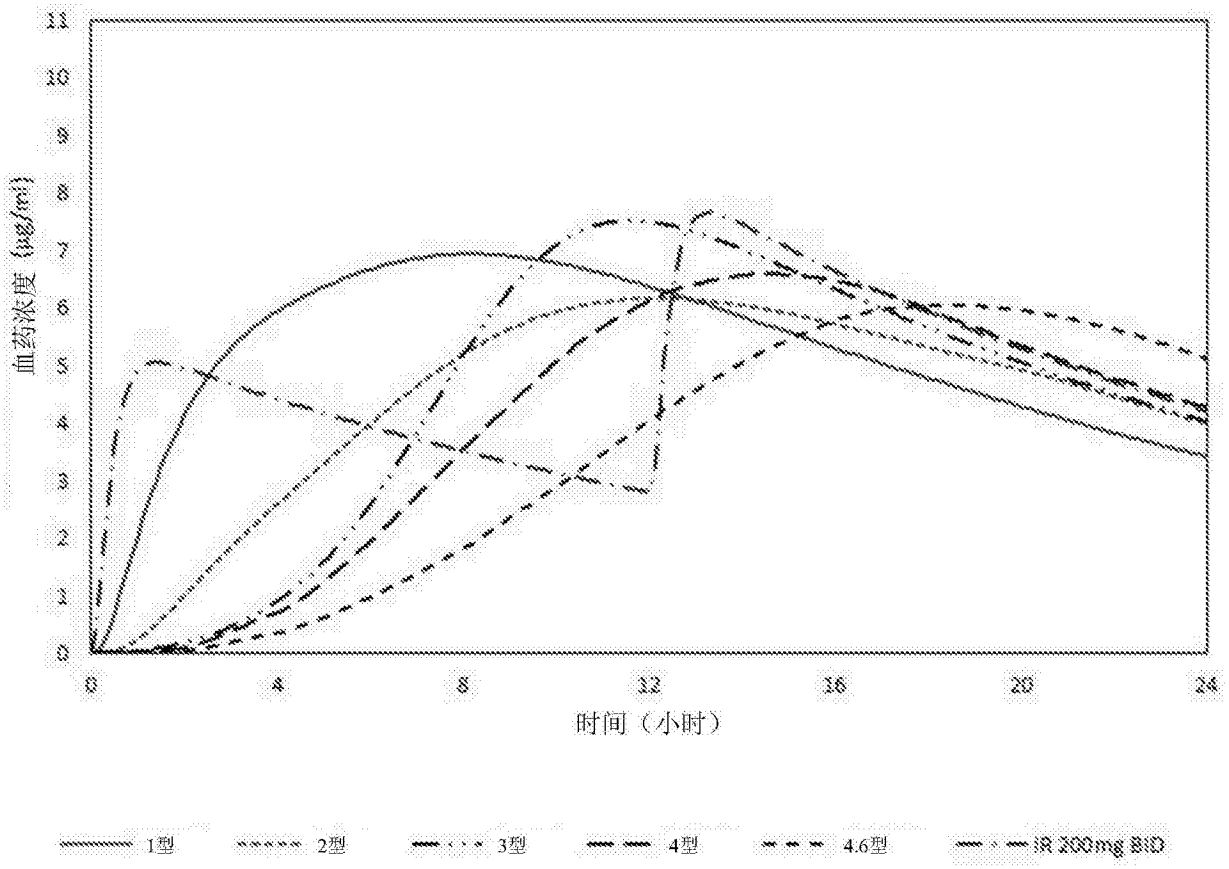


图2A.单剂量药代动力学曲线

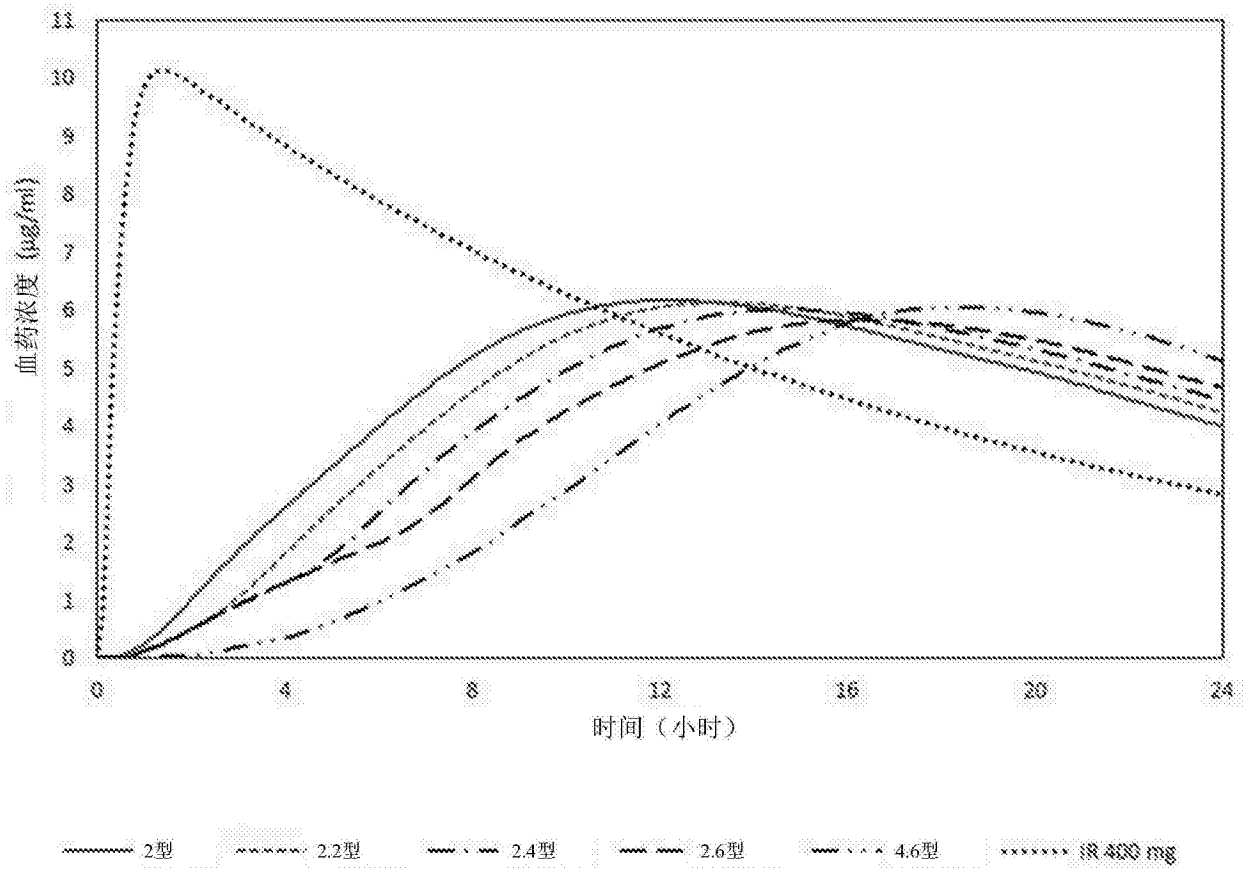


图2B.单剂量药代动力学曲线

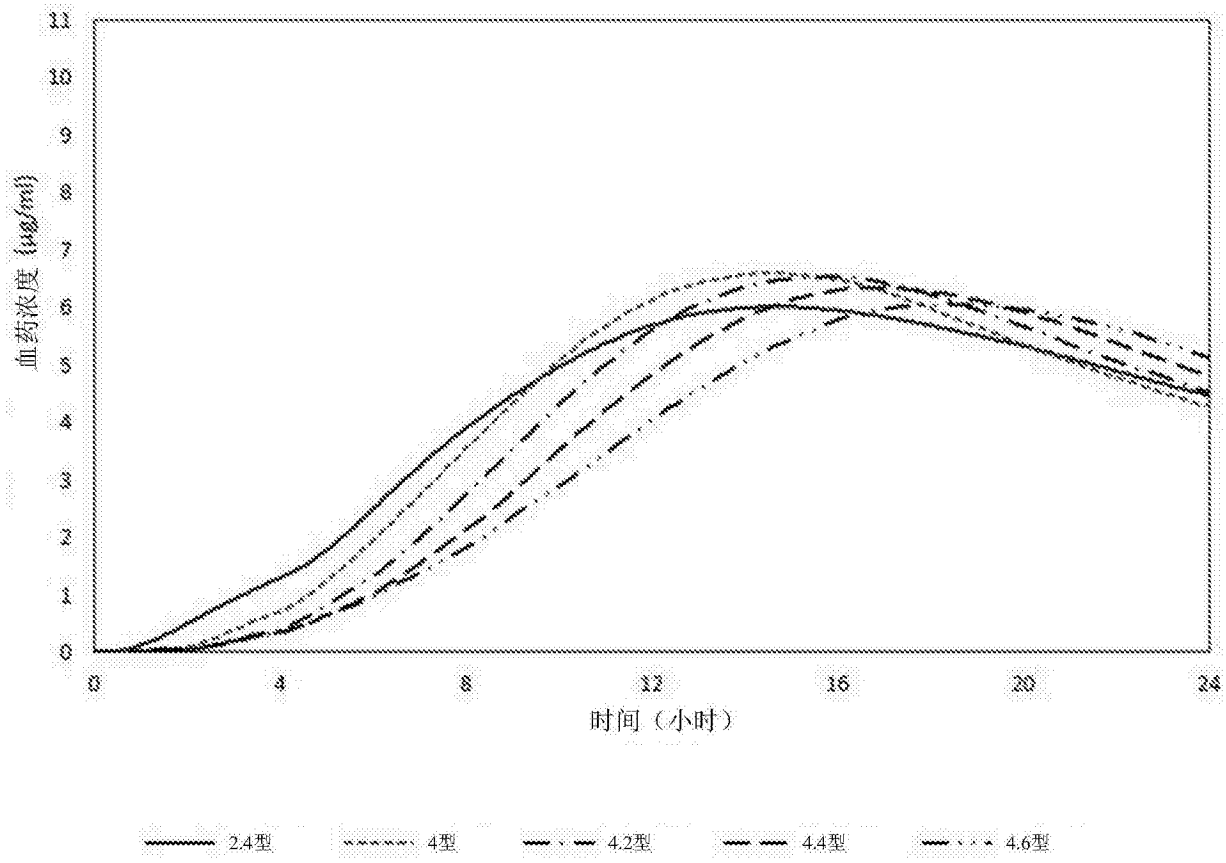


图2C.单剂量药代动力学曲线

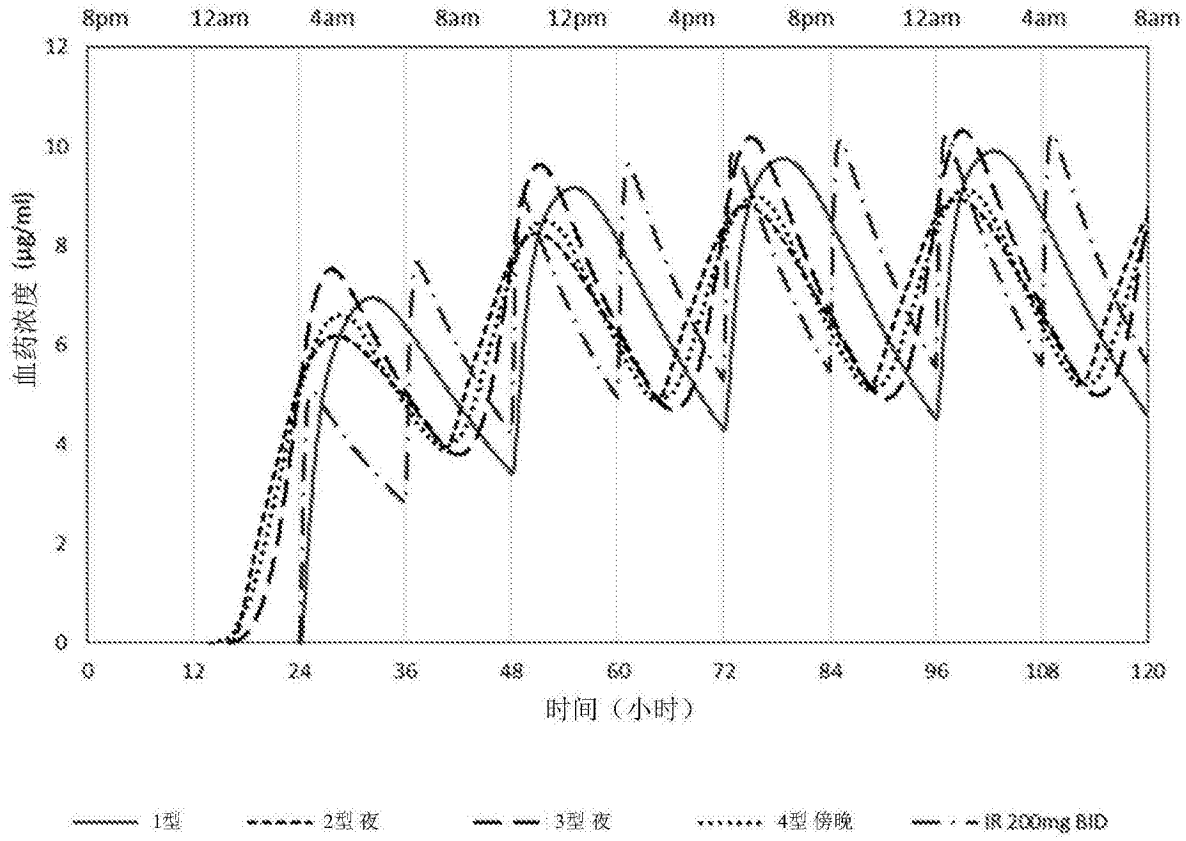

8pm
12am
4am
8am
12pm
4pm
8pm
12am
4am
8am
血药浓度 (μg/ml)
0
2
4
6
8
10
12
0
12
24
36
48
60
72
84
96
108
120
时间（小时）
1型
2型 夜
3型 夜
4型 傍晚
IR 200mg BID

图3A.稳态血药曲线

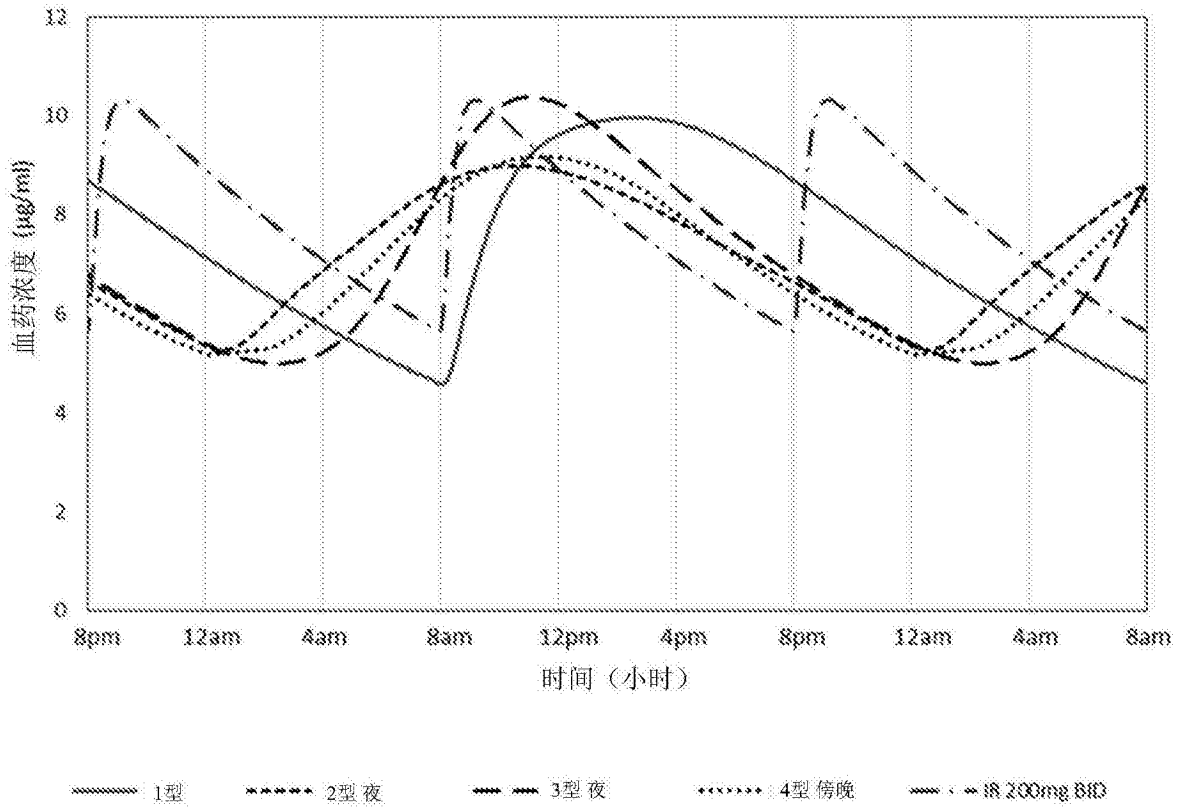

血药浓度 (μg/ml)
0
2
4
6
8
10
12
8pm
12am
4am
8am
12pm
4pm
8pm
12am
4am
8am
时间（小时）
1型
2型夜
3型夜
4型傍晚
IR 200mg BID

图3B.稳态血药曲线

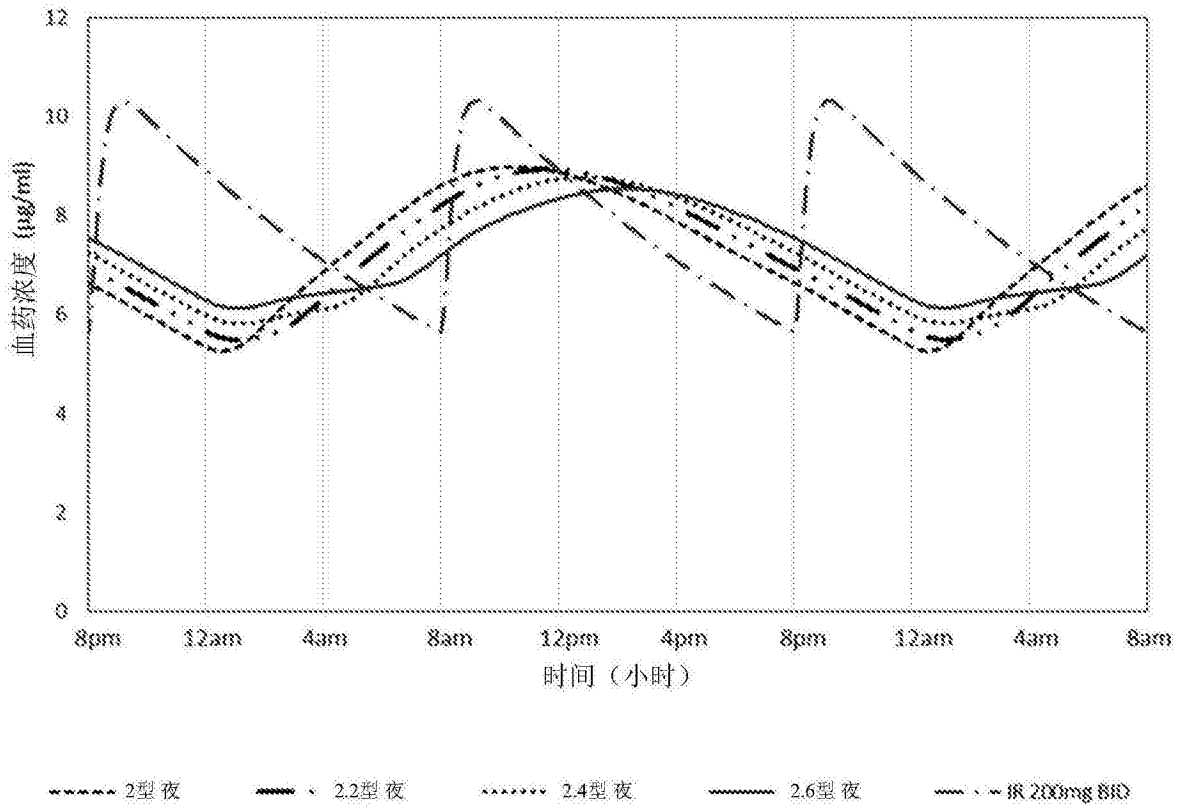

12
10
8
6
4
2
0
血药浓度 (μg/ml)
8pm
12am
4am
8am
12pm
4pm
8pm
12am
4am
8am
时间（小时）
2型 夜
2.2型 夜
2.4型 夜
2.6型 夜

图3C.稳态血药曲线

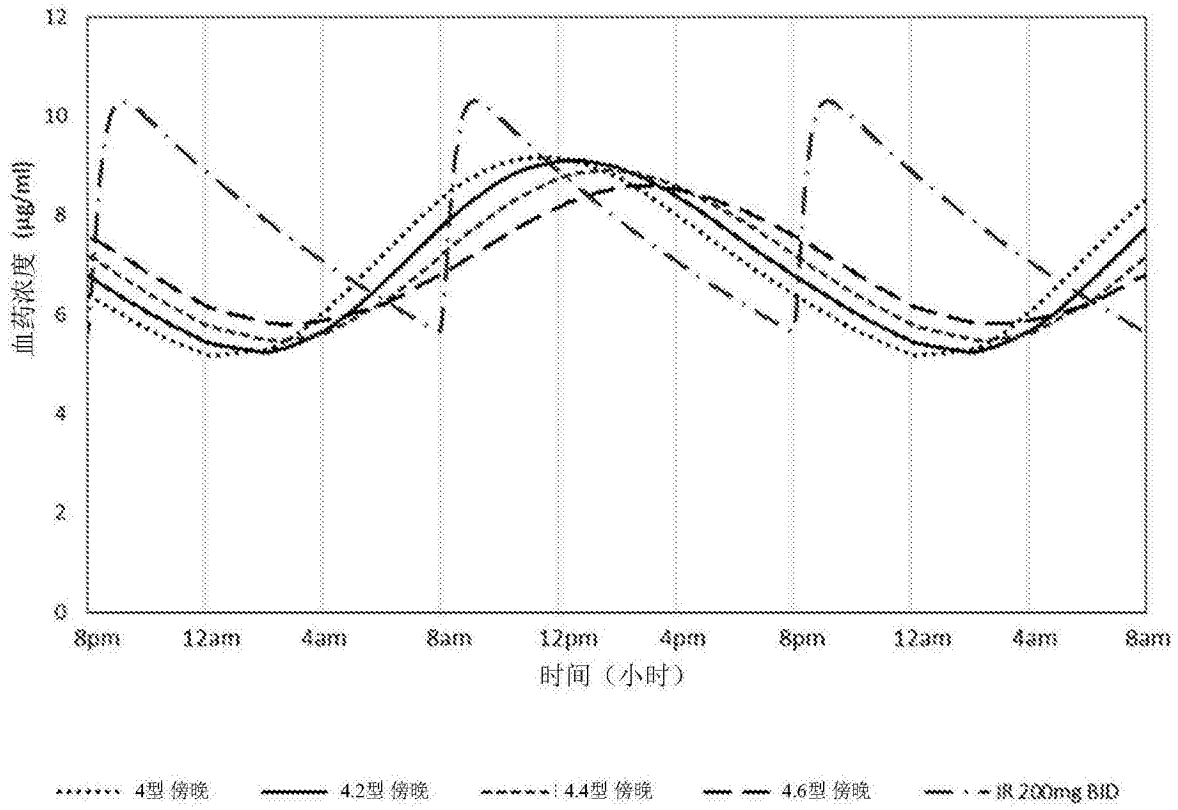

12
10
8
6
4
2
0
血药浓度 (μg/ml)
8pm
12am
4am
8am
12pm
4pm
8pm
12am
4am
8am
时间（小时）
4型 傍晚
4.2型 傍晚
4.4型 傍晚
4.6型 傍晚
IR 200mg BID

图3D.稳态血药曲线

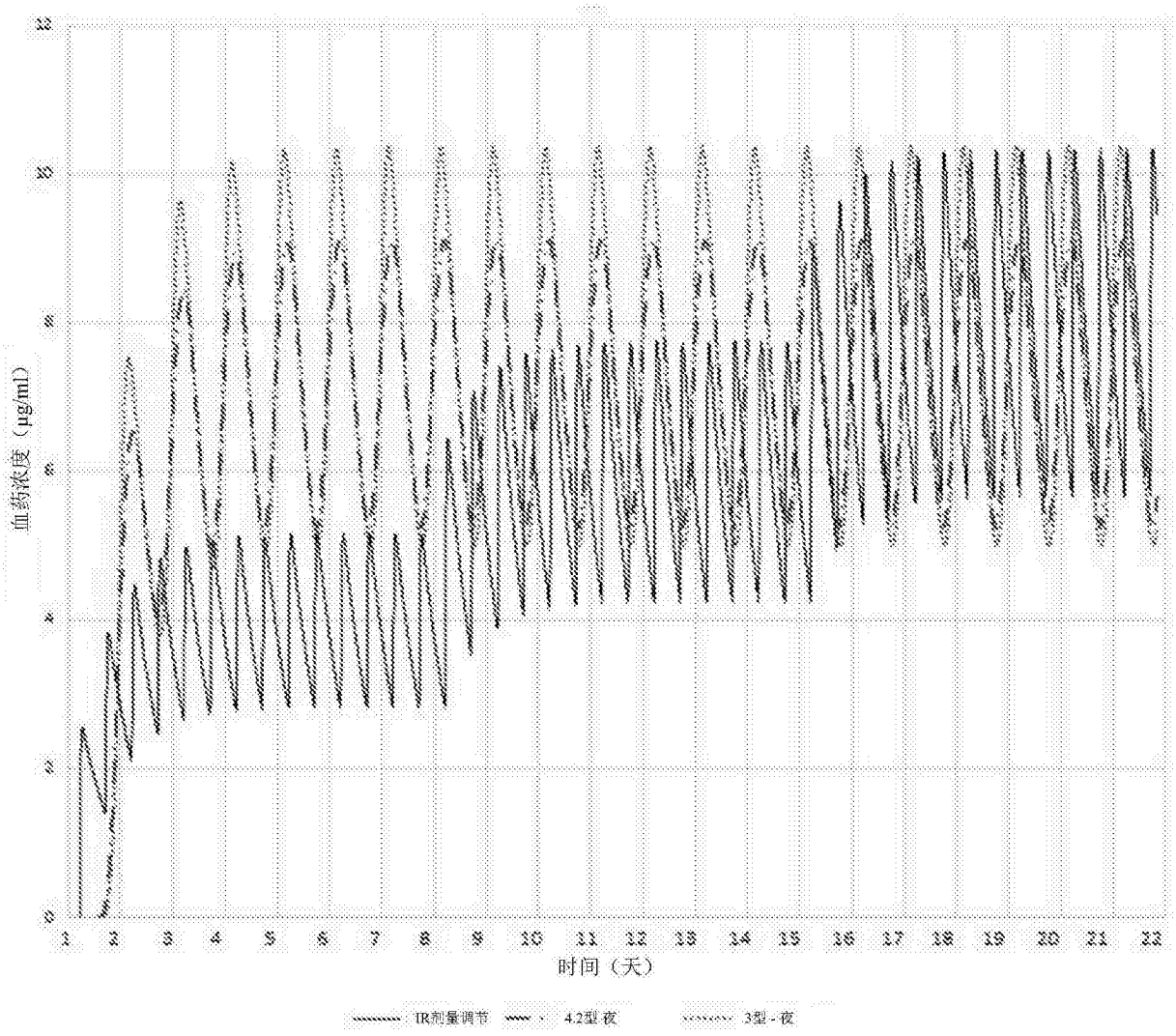


图4.IR和ER拉考沙胺组合物的给药方案

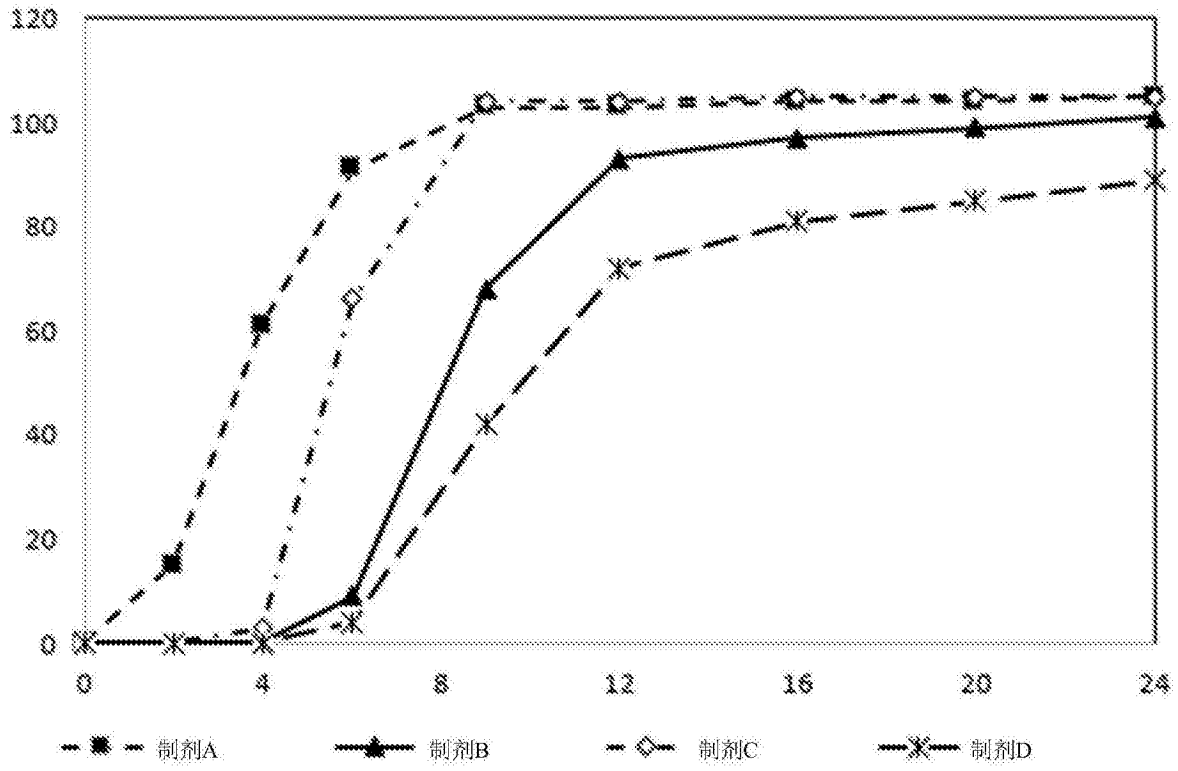


图5.实施例18的溶出曲线

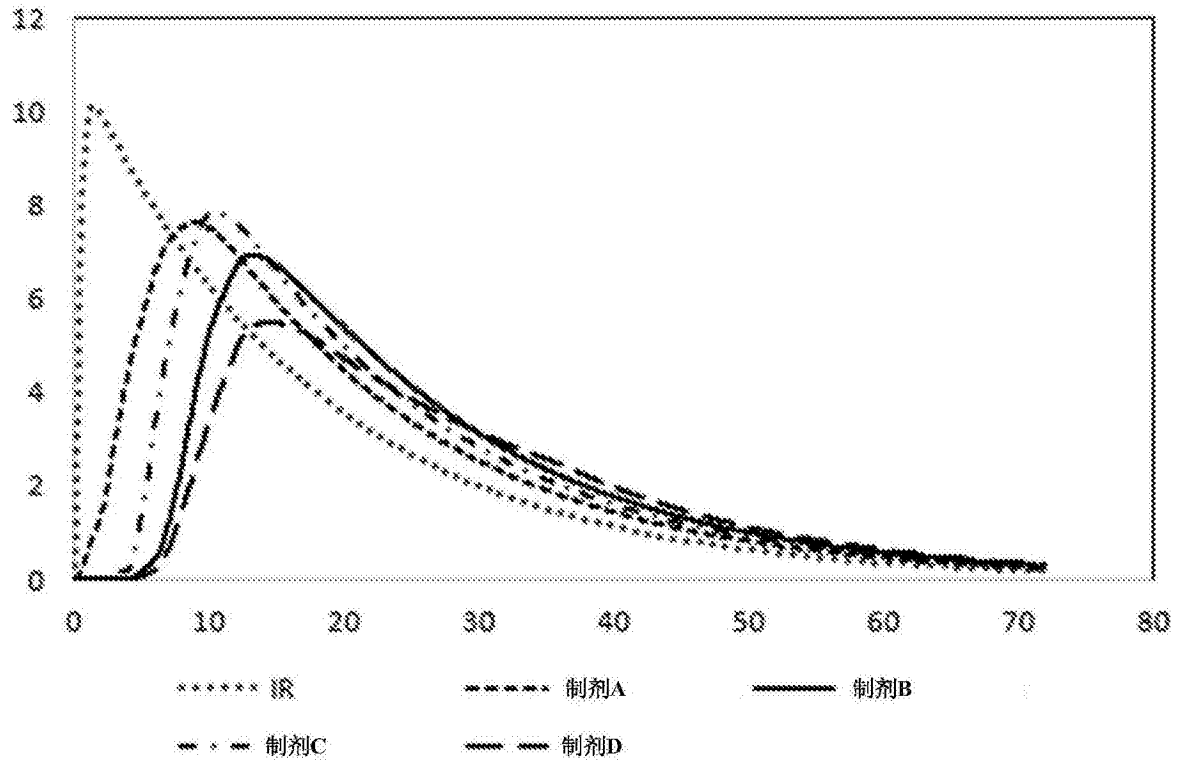


图6.制剂A-D和IR的SD血药浓度(μg/ml)vs时间

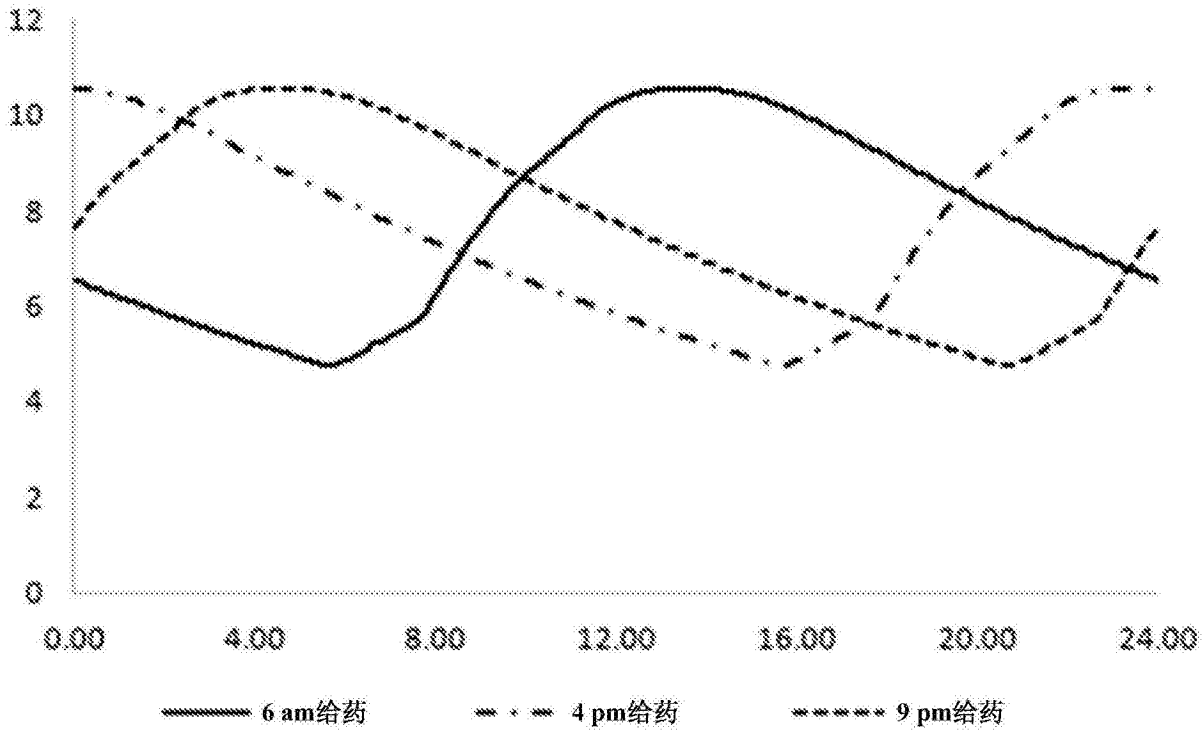


图7A.制剂A,特定给药时间的稳态浓度(μg/ml)vs时间

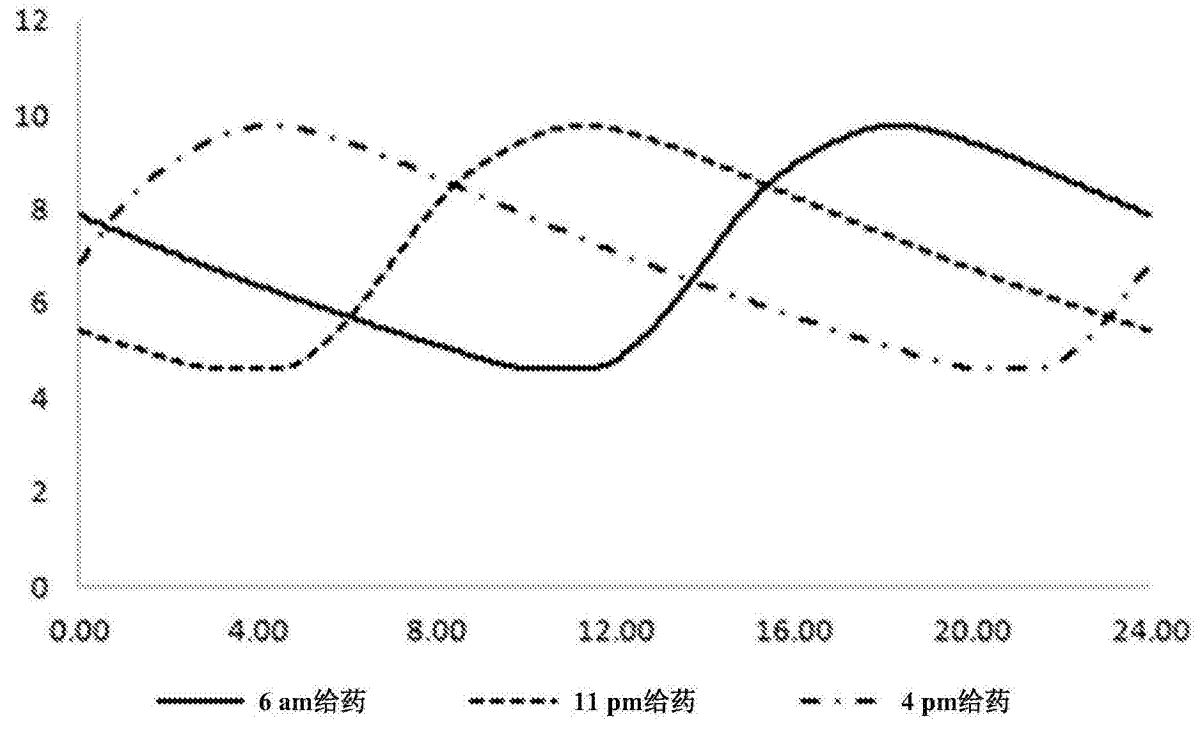


图7B.制剂B,特定给药时间的稳态浓度(μg/ml)vs时间

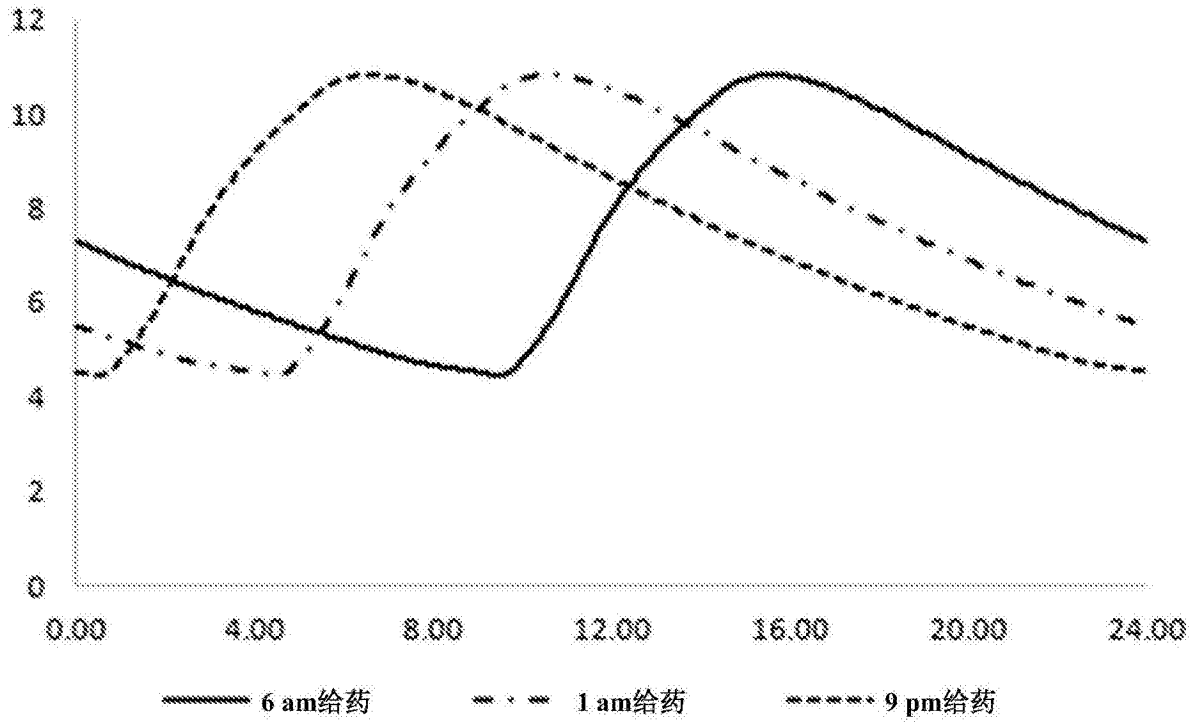


图7C.制剂C,特定给药时间的稳态浓度(μg/ml)vs时间

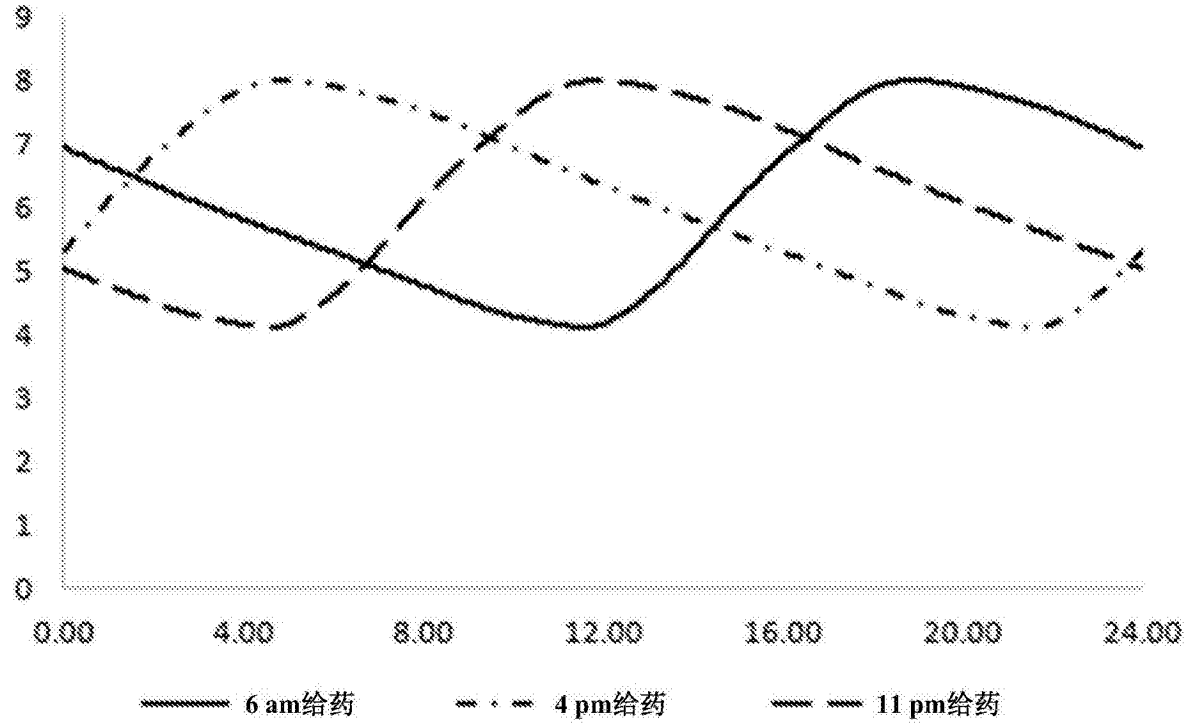


图7D.制剂D,特定给药时间的稳态浓度(μg/ml)vs时间

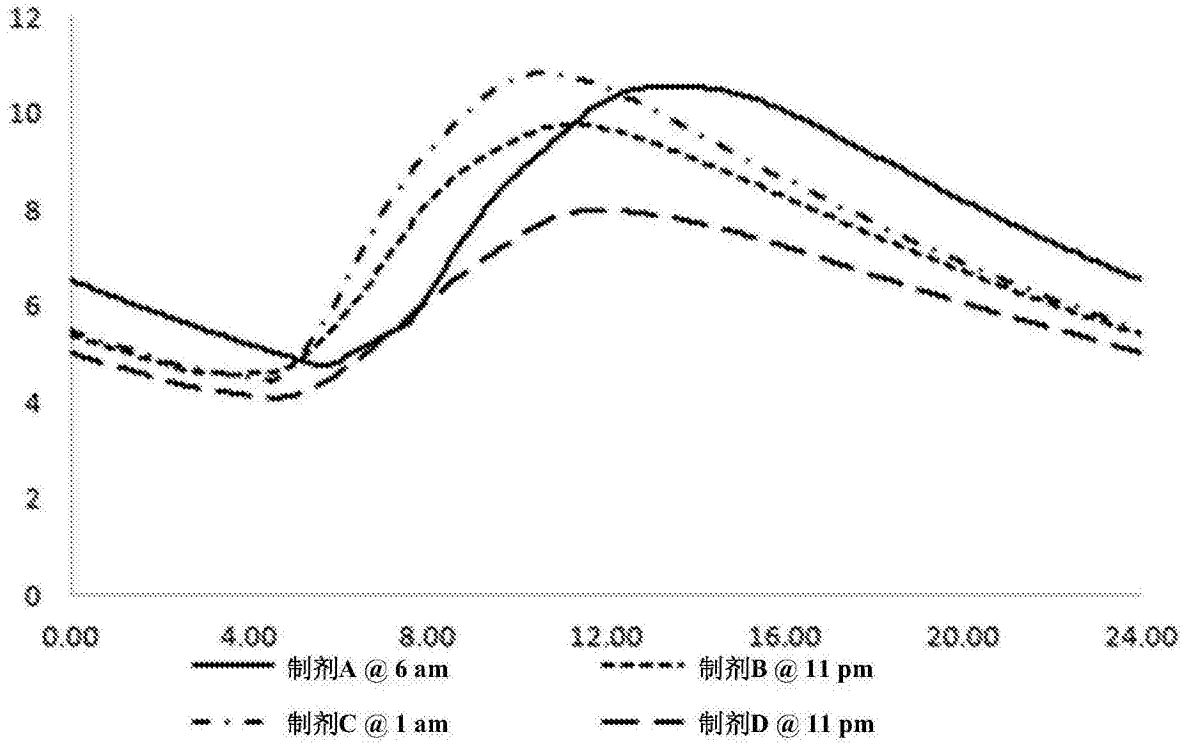


图8.特定制剂和给药时间的稳态浓度(μg/ml)vs时间

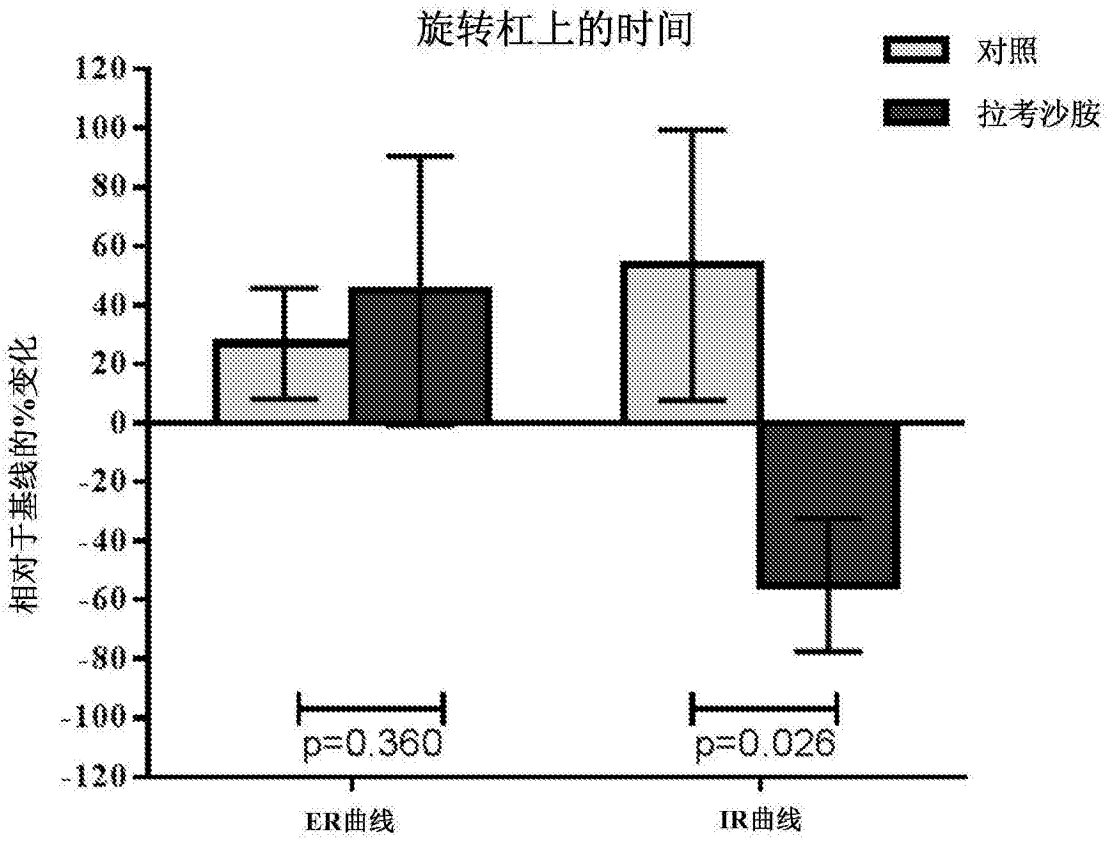


图9.给药方案对旋转杠表现的影响

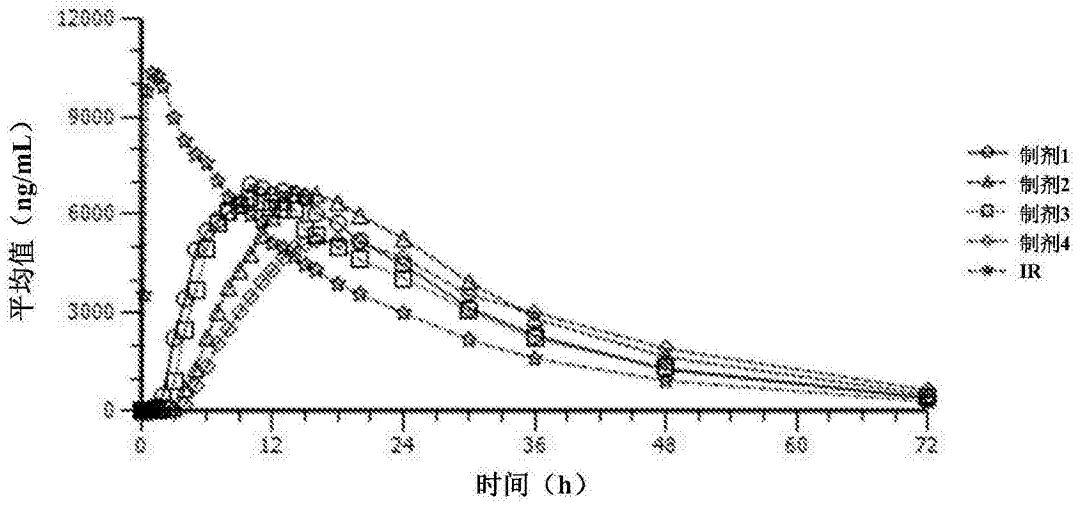

12000
9000
6000
3000
0
平均值（ng/mL）
0
12
24
36
48
60
72
时间（h）
制剂1
制剂2
制剂3
制剂4
IR

图10