(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년08월27일
(11) 등록번호 10-1971218
(24) 등록일자 2019년04월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/24 (2006.01) *A61K 31/137* (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01) *A61K 31/35* (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01) *A61K 31/485* (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01) *A61K 47/26* (2017.01)
A61K 9/20 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/209 (2013.01)
A61K 31/137 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7035323(분할)
(22) 출원일자(국제) 2007년11월08일
심사청구일자 2016년12월16일
(85) 번역문제출일자 2016년12월16일
(65) 공개번호 10-2017-0002660
(43) 공개일자 2017년01월06일
(62) 원출원 특허 10-2014-7021316
원출원일자(국제) 2007년11월08일
심사청구일자 2014년08월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/084177
(87) 국제공개번호 WO 2008/060963
국제공개일자 2008년05월22일
(30) 우선권주장
60/865,157 2006년11월09일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
JP2006511520 A*
KR1020050023265 A*
KR1020060009871 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
오렉시젠 세러퓨틱스 인크.
미국 92037 캘리포니아 라 졸라 수트 200 노스 토레이 핀스 코트 3344
(72) 발명자
맥킨니 안토니 에이.
미국 92130 캘리포니아 샌 디에고 하비스트 런 드라이브 5457
톨렙손 게리
미국 46236 인디애나 인디애나폴리스 다이아몬드 포인트 드라이브 9052
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인에이아이피

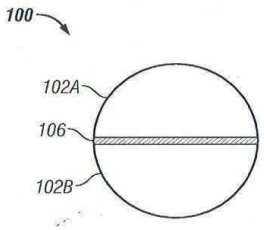
전체 청구항 수 : 총 10 항 심사관 : 윤동준

(54) 발명의 명칭 **신속하게 용해되는 중간층을 포함하는 층상의 약제학적 제형**

(57) 요 약

한 양태에서, 층상의 약제학적 제형은 2개 이상의 약제학적 층 및 상기 2개 이상의 약제학적 층 사이에 배치된 중간층을 포함하며, 여기서 상기 중간층은 생체내에서 용해되고, 이로써 상기 2개 이상의 약제학적 층이 실질적으로 손상되지 않은 채로 존재한다. 한 양태에서, 약제학적 층 중 적어도 어느 하나의 활성 약제학적 성분은 부프로피온, 조니사미드, 날트렉손, 토피라메이트, 펜터민, 멧포민, 올란자핀 및 플루옥세틴으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61K 31/155 (2013.01)
A61K 31/35 (2013.01)
A61K 31/423 (2013.01)
A61K 31/485 (2013.01)
A61K 31/5513 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/2018 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자
위버 엑카드
미국 92103 캘리포니아 샌 디에고 밀러 스트리트 4040

솔테로 릭
미국 27540 노스캐롤라이나 홀리 스프링즈 솔로몬 씰 코트 5509

명 세 서

청구범위

청구항 1

2개의 활성 약제학적 성분을 갖는 층상의 약제학적 제형으로, 상기 층상의 약제학적 제형은:

조니사미드 또는 날트렉손을 포함하는 제1 약제학적 층;

부프로피온을 포함하는 제2 약제학적 층; 및

상기 제1 및 상기 제2 약제학적 층 사이에 배치된 속방형(rapid release) 중간층을 포함하되,

상기 속방형 중간층은 생체 내에서 신속하게 용해됨으로써, 상기 제1 및 상기 제2 약제학적 층이 실질적으로 손상되지 않지만 물리적으로는 분리되도록 설계되는(configured), 층상의 약제학적 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1 약제학적 층은 유사한 조성물의 단일 압축 정제의 것과 유사한 용해 프로파일을 포함하고, 그리고 상기 제2 약제학적 층은 유사한 조성물의 단일 압축 정제의 것과 유사한 용해 프로파일을 포함하는, 층상의 약제학적 제형.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 제1 약제학적 층은 조니사미드를 포함하고, 그리고 상기 제2 약제학적 층은 부프로피온을 포함하는, 층상의 약제학적 제형.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 제1 약제학적 층은 날트렉손을 포함하고, 그리고 상기 제2 약제학적 층은 부프로피온을 포함하는, 층상의 약제학적 제형.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 제1 약제학적 층', '상기 제2 약제학적 층의 적어도 하나는 서방형(sustained-release) 제형을 포함하는, 층상의 약제학적 제형.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 속방형 중간층은 단당류 슈거, 이당류 슈거, 또는 전분 중 적어도 하나를 포함하는, 층상의 약제학적 제형.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 속방형 중간층은 락토스를 포함하는, 층상의 약제학적 제형.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

제1항, 제2항, 및 제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 층상의 약제학적 제형이 단일 경구 용량 형태인, 층상의 약제학적 제형.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 단일 경구 용량 형태가 정제, 과립 또는 캡슐인, 층상의 약제학적 제형.

청구항 19

제1항, 제2항, 및 제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 3가지 활성 약제학적 성분의 투여를 위하여 제형된, 층상의 약제학적 제형.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 배경 기술

[0002] 본 출원은 2006년 11월 9일에 출원된 미국 특허 가출원 시리얼 제60/865,157호에 우선권을 주장하며, 상기 문헌은 참조에 의해 이의 전체가 본원에 혼입된다.

[0004] <u>발명의 분야</u>

[0005] 본 발명은 하나 이상의 중간층이 산재하는 2개 이상의 약제학적 층을 갖는 약제학적 제형에 관한 것으로, 상기 약제학적 층은, 개인의 체중 감량, 식욕 억제 및/또는 비만 관련 상태 치료에 유용한 약제학적 조성물을 포함하며, 이에 한정되지는 것은 아니다.

배 경 기 술

[0007] 관련 기술의 설명

[0008] 특정 유형의 층상의 정제(layered tablet)가 약제학적 적용제(applications)에서 공지되어 있다. 몇몇의 약제학적 적용제는 잠재적으로 상호작용하는 층들을 하나의 정제 안에서 서로 분리한다. 예를 들어, 미국 특허 제6,576,256호는, 잠재적으로 상호 작용하는 화합물들을, 정제 중 별도의 평평(flat)층, 중심층, 코팅된 비즈 또는 과립을 사용하고/사용하거나 완충제를 이용함으로써 서로 분리시키는 것을 기재하고 있다. 문헌[Thombre, A.G., L.E. Appel, et al.(2004), "팽창가능한 코어 기술을 이용한 삼투성 약물 전달" J. Control Release 94(1): 75-89]은 약물과 수팽창성 성분을 포함하는 코어 정제, 및 정제 내 정제(tablet-in-tablet)(TNT)의 이중층 및 삼중층을 포함하는 상이한 코어 배열 중 하나 이상의 전달 포트(port)를 기재하고 있다. 미국 특허 제6,706,283호는 이중층 구조로 가공된 삼투성 전달 장치를 개시하고 있으며, 여기서, 코어는 2개의 약물 층 사이에 '샌드위치'된 팽창층을 포함한다. 이중층 정제의 코팅은 수분 침투성 막을 포함할 수 있으나, 약물 및/또는 이에 함유된 부형제에는 실질적으로 비-침투성이다. 미국 특허 제6,630,165호는, 제1 성분 약물층, 제2 성분 푸쉬(push)층, 및 상기 약물층과 푸쉬층을 분리시키는 제3 성분 장벽층의 삼중층으로 압축된 코어를 포함하는 서방형 리복세틴의 용량 형태 및 이의 제공 방법을 개시한다. 상기 장벽층은 약물층의 조성물에 관하여 비활성이며 실질적으로 비투과성이어서, 약물과 푸시층의 성분이 혼합되는 것을 방지한다.

[0009] 다층 정체 형태 중 한 형태는 약물의 속방출을 제공하는 제1층 및 상기 약물의 조절 방출형을 제공하는 제2층을 포함한다. 미국 특허 제6,514,531호는 졸피뎀 헤미타르트레이트를 포함하는 코팅된 3층 속방출/연장 방출형 정제를 개시하고 있다. 미국 특허 제6,087,386호는 에날라프릴 층, 로사탄 칼륨 층 및 제2 에날라프릴 말레에이트 층 또는 부형제 층을 가진 3중층 정제를 개시하고 있다. 미국 특허 제5,213,807호는 비스테로이드성 항염증제(NSAID), 이부프로펜 및 이부프로펜 염을 포함하는 코어, 및 이부프로펜을 실질적으로 통과/침투시킬 수 없는 물질을 포함하는 중간 코팅을 갖는, 경구용 3중층 정제를 기재하고 있다. 미국 특허 제6,926,907호는 필름 코팅에 함유된 파모티딘과, 약물 방출을 제어하는 부형제를 사용하여 제형화된 조절 방출형 나프록센을 포함하는 코어를 분리시킨, 3중층 정제를 기재하고 있다. 상기 필름 코팅은 상기 용량 형태가 pH 4 이상의 환경에 도달할 때까지 나프록센의 방출을 지연시키도록 설계된 장용성 코팅이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 요약

[0012] 한 양태는 2개 이상의 약제학적 층 및 상기 2개 이상의 약제학적 층의 적어도 2개 층 사이에 배치된 중간층을 포함하는, 층상의 약제학적 제형을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0013] 특정 양태에서, 상기 중간층은 생체내에서 용해되도록 설계되어, 이로써 2개 이상의 약제학적 층이 실질적으로 손상되지 않고, 물리적으로는 분리되며, 본질적으로 두 개의 별개의 환을 형성하게 된다. 특정 양태에서, 분리된 2개 이상의 약제학적 층 중 어느 하나의 용해도는, 당해 약제학적 층과 동일한 약제학적 조성물을 포함하는 단일 압축된 정제의 용해도와 실질적으로 유사하다.

발명의 효과

[0014] 본 발명은 체중 감량, 식욕 억제 및/또는 비만-관련 상태 치료용 약제의 제조시의 제1 화합물 및 제2 화합물의 용도를 제공하며, 상기 약제는 본 발명의 층상의 약제학적 제형을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0016] 상기한 및 다른 측면의 양태가 아래의 설명 및 첨부된 도면으로부터 용이하게 이해될 수 있으며, 여기서 유사한 참조 번호는 도면 전체에서 유사한 부위를 나타낸다. 또한, 이는 예시를 위한 것으로 본 양태를 제한하고자 하는 것은 아니다.

도 1a는 층상의 약제학적 제형의 한 양태를 도시한다.

도 1b 및 도 1c는 중간층이 용해됨에 따른 진행 단계에서 도 1a의 층상의 약제학적 제형을 도시한다.

도 2a는 층상의 약제학적 제형의 제2 양태이다.

도 2b는 중간층이 용해된 후 제2 양태의 도 2a이다.

도 3은 층상의 약제학적 제형의 제3 양태이다.

도 4는 층상의 약제학적 제형의 제4 양태이다.

도 5는 다중 중간층을 갖는 층상의 약제학적 제형의 제5 양태이다.

도 6은 렌즈 모양의 층을 갖는 층상의 약제학적 제형의 제6 양태이다.

도 7은 층상의 약제학적 제형의 제7 양태이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 바람직한 양태의 상세한 설명

[0018] 본 발명의 양태는 다층 정제 기술에 상당한 개선을 제공한다. 한 양태에서, 층상의 약제학적 제형은 2개 이상의 약제학적 층 및 상기 2개 이상의 약제학적 층 중 적어도 2개층 사이에 배치된 하나 이상의 중간층을 포함한다. 상기 하나 이상의 중간층은 생체 내에서 용해되도록 설계되고, 이로써 상기 2개 이상의 약제학적 층이 실질적으로 손상되지 않는다. 특정 양태에서, 하나 이상의 분리된 약제학적 층의 용해도는 당해 약제학적 층과 동일한 약제학적 조성물을 포함하는 단일 압축된 정제의 용해도와 실질적으로 유사하다. 따라서, 상기 분리된 약제학적 층의 용해 프로파일은 독립적이며 예측가능하다.

[0019] 약물의 용해 프로파일은 당해 약물의 공지된 용해도 및 특별한 용해 특성을 포함한다. 특정 약물의 예측가능한 용해 프로파일은 제시된 증상의 보다 정확한 치료를 가능하게 한다. 다층 정제 내의 상이한 약물의 예측가능한 용해 프로파일은 단일 약제학적 제형에 의한 복합적인 증상의 통합 치료를 가능하게 한다.

[0020] 일반적으로, 다층의 약제학적 제형은 예측가능한 용해 프로파일을 유지함에 있어서 도전을 받는다. 예를 들어, 생체 내 조건들은 예측가능한 다층의 약제학적 제형의 용해 프로파일을 빈번히 붕괴시킨다. 다층 정제는 용해 프로파일이 공지된 약물들로 제조될 수 있다. 그러나, 상기 다층 정제가 환자에 의해 소화되고 나면, 각 약물이 각각의 용해 프로파일에 의해 예측된대로 용해될 것이라는 보장은 없다. 정제 내의 약물 배열, 정제 모양, 정제 내 부형제 또는 충전제, 정제 코팅 및 생체 내 조건이 모두 용해 프로파일에 영향을 미칠 수 있다. 더우기, 다층 정제 내의 상이한 약물들 사이의 상호작용이 다층 정제 내 하나 이상의 조성물의 용해 프로파일을 변화시킬 수 있다.

[0021] 나아가, 하나의 가능한 생체내 조건에서, 다층 정제가 위벽에 부착된다면, 정제의 일부분만이 위액에 노출될 것이다. 정제의 노출된 부분의 용해는 보다 예측가능한 속도로 일어나 수 있는 반면, 위액으로부터 보호되는 다층 정제의 노출되지 않은 부분의 용해 프로파일은 동일한 조성을 가진 단일 압축된 정제에서 예상될 수 있는 것보다 더 길어질 것이다. 상술한 바와 같이, 다층 정제는, 단일 정제 내 다수의 약제학적 조성물의 투여가 용이하므로 바람직하다. 따라서, 각 약제학적 층이 예측가능한 용해 프로파일을 갖도록 다층의 약제학적 제형을 설계하는 것이 바람직하다.

[0022] 본 발명은 2개 이상의 약제학적 층, 및 생체 내에서 용해되어 상기 2개 이상의 약제학적 층이 실질적으로 손상되지 않도록 설계된 하나 이상의 중간층을 포함하는 약제학적 제형을 개시한다. 바람직한 양태에서 하나 이상의 분리된 약제학적 층의 용해도는, 상기 약제학적 층과 동일한 약제학적 조성물을 포함하는 단일 압축된 정제의 용해도와 실질적으로 유사하다. 특정 양태에서, 상기 약제학적 층은 하나의 약제학적으로 활성인 성분 또는 약물을 포함한다. 다른 양태에서, 상기 약제학적 층은 약제학적 조성물을 포함한다. 용어 '약제학적 조성물'은 화학적 화합물 또는 화합물들(예: 약물 또는 약물들)과 희석제 또는 담체와 같은 추가의 약제학적 성분의 혼합물을 말한다. 본원에서 용어 '약물'은 용어 '약제학적으로 활성인 성분'과 동의어이다. 약제학적 조성물은 유기체에의 약물 투여를 용이하게 한다. 약제학적 조성물은, 약물 화합물을, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등과 같은 유기 또는 무기산과 반응시켜 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 수득될 수 있다.

[0023] 특정 양태에서 2개 이상의 약제학적 층은 하나 이상의 속방출(immediate-release) 제형을 포함한다. 본원에서 용어 '속방출'은 속방출 제형이 약제학적 층의 용해 프로파일을 변경시키지 않도록 설계된 것임을 나타내기 위

해 사용된다. 예를 들어, 속방출 약제학적 층은 용해 프로파일을 변경할 목적으로 포함되는 성분을 함유하지 않은 약제학적 조성물일 수 있다. 특정 양태에서 2개 이상의 약제학적 층은 하나 이상의 조절 방출(controlled-release) 제형을 포함한다. 본원에서 용어 '조절 방출'은 통상적인 의미로 사용되며, 따라서 용해 프로파일을 변경시키는 성분과 배합된 약제학적 조성물을 포함한다. '서방형(sustained-release) 제형'은 조절 방출 제형의 한 유형으로, 약제학적 조성물에 성분을 첨가시킴으로써 용해 프로파일을 이와 유사한 약제학적 조성물을 포함하는 속방출 제형의 용해 프로파일보다 더 오랜 기간으로 연장시킨다.

[0024] 특정 양태에서 하나 이상의 중간층은 2개 이상의 약제학적 층을 분리시키는 평평한 층이다. 특정 양태에서 하나 이상의 중간층은 가장자리가 노출된다. 노출된 가장자리는 유액과 하나 이상의 중간층을 접촉시키고 이로써 중간층이 용해되도록 한다. 특정 양태에서 약제학적 제형은 2개 이상의 약제학적 층 및 하나 이상의 중간층을 덮는 코팅을 포함한다. 상기 코팅은 생체내에서 2개 이상의 약제학적 층과 하나 이상의 중간층이 다소 균일하게 용해되도록 설계되어, 하나 이상의 중간층이 생체내에서 당해 하나 이상의 중간층을 용해시키는 유액에 노출되도록 한다.

[0025] 특정 양태에서 하나 이상의 중간층은 비침투성 막이거나 이러한 막을 포함한다. 특정 양태에서 하나 이상의 중간층은 하나 이상의 약제학적 층보다 실질적으로 높은 용해도를 갖는다. 특정 바람직한 양태에서 하나 이상의 중간층은 하나 이상의 약제학적 층의 용해와 관련하여 거의 즉시 용해된다. 특정 양태에서 하나 이상의 중간층은 하나 이상의 단당류 또는 이당류 슈거, 전분(예: 옥수수 또는 감자 전분) 또는 당업계에 공지된 기타 적당한 정제 성분을 포함한다. 특정 바람직한 양태에서, 하나 이상의 중간층은 락토스를 포함한다. 특정 바람직한 양태에서, 중간층은각각의 약제학적 층의 용해도에 비하여 거의 즉시에 용해되어, 예를 들어, 중간층의 용해시, 2개의 약제학적 층의 각각의 표면 모두가 실질적으로 노출되어 있다. 따라서, 한 양태에서, 표준 용해 테스트에서 상기 속방출 층은 약제학적 제형에 존재하는 2개 이상의 약제학적 층이 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 10, 15, 20, 25 또는 30분 이내에 분리되는 정도로 용해된다.

[0026] 약물의 약제학적 제형은 다양한 방식 및 다양한 용량 형태로 설계되어 당해 약물의 용해율을 개질시킬 수 있다. 예를 들어, 조절-방출 약제학적 제형의 한 유형은 서방출 약제학적 제형이다. 서방출 약제학적 제형은, 선택되고 제형 내 혼입되는, 다양한 부형제, 예를 들어 지연 부형제(또한 방출 개질제라 한다) 및/또는 충진제를 함유함으로써, 생체 내 조건에서 이의 비교대상인 속방출 제형에 비해 제형의 용해율을 지연(및 이로써 조니사미드의 용해 및/또는 방출을 지연시킴)시킬 수 있다. 따라서, "비교대상" 속방출 제형은, 이것이 실질적으로 동일한 조건 하에서 조절된 방출 대신 즉시-방출을 제공하도록 설계된 것 외에는, 조절-방출 제형과 실질적으로 동일하다.

[0027] 용어 "속방출(immediate-release)"은 본원에서 유효 성분(예: 조니사미드, 부프로피온, 날트렉손, 올란자핀, 펜터민, 토피라메이트, 멧포민, 플루옥세틴)의 용해 프로파일을 변경시키지 않도록 설계된 제형을 특정하기 위해 사용된다. 예를 들어, 속방출 약제학적 제형은 용해 프로파일을 개질시키기 위해 포함되는 성분을 함유하지 않는 약제학적 제형일 수 있다. 따라서, 속방출 제형은 표준 용해 테스트에서 30분 이내에 실질적으로 완벽하게 약물이 용해되는 약물 제형을 포함한다. 본원에서 사용된 용어 "표준 용해 테스트"는 미국 약전 24차 개정판(2000)(USP 24), pp. 1941-1943에 따라 실시하는 테스트로, 당해 테스트에서는 37℃에서 스핀들 회전 속도가 100rpm이고 용해 매질로 물을 이용하고 상기 문헌에 기술된 장치 2를 사용하거나, 이와 실질적으로 동등한 기타 테스트 조건을 사용한다. 용어 "조절-방출"은 이의 통상적 의미로 본원에서 사용되었으며, 따라서 이의 용해 프로파일을 변경시키는 성분과 배합된 약제학적 제형을 포함한다. "서방출(sustained-release)" 제형은 조절-방출 제형의 한 유형으로, 여기서 유효 성분의 용해 프로파일을 비교대상인 속방출 제형에 비해 더 오랜 기간 동안 연장시키도록 하는 성분들을 약제학적 제형에 첨가한다. 따라서, 조절-방출 제형은 표준 용해 테스트, 즉, 생체 내 방출 프로파일을 대표하는 조건에서, 실질적으로 완벽한 약물 용해 시간이 30분 이상 걸리는 약물 제형을 포함한다.

[0028] 약제학적 층은 다양한 방법으로 설계될 수 있다. 예를 들어, 특정 양태에서 층은 약제학적 제형의 평평부를 포함한다. 특정 양태에서 층은 약제학적 제형의 원형부를 포함한다. 특정 양태에서 층은 원뿔형부를 포함한다. 특정 양태에서 층은 약제학적 제형의 타원형부를 포함한다. 특정 양태에서 층은 약제학적 제형의 사이드웨이(sideway)부를 포함한다. 특정 양태에서 층은 약제학적 제형의 입방형부를 포함한다. 특정 양태에서 층은 약제학적 제형의 쐐기형부를 포함한다. 특정 양태에서 층은 약제학적 제형은 실질부를 포함한다. 실질부는 바람직하게는 약제학적 제형의 약 25% 이상이고 더욱 바람직하게는 약제학적 제형의 약 50% 이상이다.

[0029] 특정 양태에서 하나 이상의 약제학적 층은 층상의 약제학적 제형 내에서 다른 약제학적 층과 접촉할 때 반응한

다. 특정 양태에서 하나 이상의 약제학적 층은 다른 약제학적 층과 접촉할 때 반응하지 않는다.

[0030] 특정 양태에서 중간층은 생체내에서 용해되도록 설계된다. 용해는 용매화 반응으로, 여기서 용질은 용매에 용해되어 용액이 된다. 생체내에서 용해한다는 것은 유기체로부터 수득되거나 유기체의 일부인, 기관이나 살아있는 조직 내에서 용해가 발생함을 의미한다. 유기체는 살아 있는 동물, 식물, 박테리아 또는 진균이다. 바람직한 양태에서 유기체는 사람이다.

[0031] 특정 양태에서 용해되는 중간층은 2개 이상의 약제학적 층을 분리시킨다. 특정 양태에서 상기 2개의 약제학적 층은 상이한 약제학적 조성물을 함유한다. 특정 양태에서 중간층이 용해된 후, 약제학적 층은 약제학적 제형 내에서 더 이상 함께 붙어 있지 않다. 특정 양태에서 중간층이 용해된 후, 약제학적 층은 실질적으로 손상되지 않은 채로 존재한다. 하나 이상의 중간층이 용해된 후 단일 개체 내 약제학적 층이 이의 원 질량의 약 50% 이상을 보유할 때 약제학적 층은 실질적으로 손상되지 않은 채로 존재한다. 바람직한 양태에서 하나 이상의 중간층이 용해된 후, 약제학적 층이 원 질량의 약 75% 이상을 보유할 때 약제학적 층은 실질적으로 손상되지 않은 채로 존재한다. 보다 바람직한 양태에서 하나 이상의 중간층이 용해된 후, 약제학적 층이 원 질량의 약 85% 이상을 보유할 때 약제학적 층은 실질적으로 손상되지 않은 채로 존재한다. 특정 양태에서 각각의 약제학적 층은 상이한 용해도를 갖는다. 용해도는 단위 시간당 약제학적 층 용적의 용매화이다. 특정 양태에서 하나 이상의 약제학적 층은 유사한 용해도를 갖는다. 바람직하게는 하나 이상의 중간층은 2개 이상의 약제학적 층보다 더 높은 용해도를 갖는다.

[0032] 도 1a는 약제학적 제형(100)의 바람직한 양태를 도시한다. 상기 약제학적 제형(100)은 두 개의 약제학적 층(102A, 102B)을 포함한다. 약제학적 층(102A)은 약제학적 조성물을 포함한다. 약제학적 제형(100)의 특정 양태에서, 약제학적 층(102B)은 약제학적 층(102A)과 동일한 약제학적 조성물을 포함한다. 약제학적 제형(100)의 도시된 양태에서, 약제학적 층(102A)은 약제학적 층(102B)과는 상이한 약제학적 조성물을 포함한다. 약제학적 제형(100)은 또한 중간층(106)을 포함한다. 도시된 양태에서 상기 중간층(106)은 생체내에서 용해되도록 설계된다.

[0033] 각각의 약제학적 층(102A, 102B)은 하나 이상의 약제학적 조성물을 포함한다. 약제학적 제형(100)에서 도시된 바와 같이, 각 약제학적 층(102A, 102B)의 투여량은 유사하다. 각 약제학적 층의 투여 강도(strength) 역시 유사할 수 있다. 다른 양태에서 한 약제학적 층의 투여량 및/또는 투여 강도는 다른 층 보다 훨씬 크다. 투여량 또는 투여 강도에 있어서 이러한 차이로 인해 다른 층의 투여를 유지하면서도 하나 이상의 약제학적 층의 용량을 증가시키거나 감소시킴으로써 증상의 개별적인 치료가 가능하게 된다. 약제학적 제형 내에 함유된 약물의 투여량 또는 투여 강도는 물론 치료 대상 환자, 환자의 체중, 통증의 중증도, 투여방법 및 처방하는 의사의 판단에 따라 달라질 것이다.

[0034] 도시된 약제학적 제형(100)은 이에 한정되는 것은 아니지만, 환자의 체중 감량, 식욕 억제 및/또는 비만-관련 상태 치료를 위한 약물을 포함한다. 특히, 도시된 약제학적 층(102A)은 조니사미드를 포함하고, 약제학적 층(102B)은 부프로피온을 포함한다. 중간층(106)은 락토스 또는 적합한 단당류 슈거, 이당류 슈거 또는 전분을 포함한다. 다른 양태에서, 하나 이상의 약제학적 층은 날트렉손을 포함하고, 하나 이상의 약제학적 층은 부프로피온으로 포함되며, 하나 이상의 중간층은 단당류 슈거, 이당류 슈거 또는 전분을 포함한다. 다른 양태에서, 하나 이상의 약제학적 층은 날트렉손을 포함하고, 하나 이상의 약제학적 층은 조니사미드를 포함하며, 하나 이상의 중간층은 단당류 슈거, 이당류 슈거 또는 전분을 포함한다. 다른 양태에서, 하나 이상의 약제학적 층은 날트렉손을 포함하고, 하나 이상의 약제학적 층은 플루옥세틴을 포함하며, 하나 이상의 중간층은 단당류 슈거, 이당류 슈거 또는 전분을 포함한다. 다른 양태에서, 하나 이상의 약제학적 층은 올란자핀을 포함하고, 하나 이상의 약제학적 층은 조니사미드로 포함되며, 하나 이상의 중간층은 단당류 슈거, 이당류 슈거 또는 전분을 포함한다. 다른 양태에서, 하나 이상의 약제학적 층은 멧포민을 포함하고, 하나 이상의 약제학적 층은 조니사미드로 포함되며, 하나 이상의 중간층은 단당류 슈거, 이당류 슈거 또는 전분을 포함한다. 다른 양태에서, 하나 이상의 약제학적 층은 펜터민을 포함하고, 하나 이상의 약제학적 층은 토피라메이트를 포함하며, 하나 이상의 중간층은 단당류 슈거, 이당류 슈거 또는 전분을 포함한다.

[0035] 특정 양태에서 약제학적 제형 내 한 약물의 존재로 인해 당해 약제학적 제형 내 하나 이상의 다른 약물의 목적하는 생리학적 효과를 증진시키고/증진시키거나 바람직하지 않는 생리학적 효과를 감소시킨다. 특정 양태에서, 약제학적 제형 내 하나 이상의 약물의 존재로, 약물들의 목적하는 생리학적 효과가 비교대상인 단독으로 투여시 별개의 약제학적 제형 내 하나 이상의 약물의 부가적 생리학적 효과보다 증대된다.

[0036] 도 1b는 화살표(arrow)(108)로 표시되는 유액이 중간층(106)을 용해시키기 시작할 때의, 도 1a의 약제학적 제형

(100)을 도시한다. 도시된 양태에서, 상기 유액은 침, 땀, 미즙, 점액 및 담즙으로부터 선택된 하나 이상의 신체 유액을 포함한다. 중간층(106)이 용해될 때, 약제학적 층(102A, 102B)이 도시된 바와 같이 분리되기 시작한다. 상술한 바와 같이, 특정 양태에서 각 약제학적 층은 동일한 약제학적 조성물을 포함한다. 그러나, 도시된 양태에서, 약제학적 층(102A, 102B)은 각각 상이한 약제학적 조성물을 포함한다. 특정 양태에서, 하나 이상의 약제학적 층은 조절 방출 제형을 포함한다. 특정 양태에서, 하나 이상의 조절 방출 제형은 서방출 제형을 포함한다.

[0037] 도 1c는 중간층(106)이 완전히 용해된 후에 도 1a의 층상의 약제학적 제형을 도시한다. 상기 약제학적 층(102A, 102B)은 분리되고 실질적으로 손상되지 않은 채로 존재한다.

[0038] 도 2a는 제2의 층상형 약제학적 제형(200)의 한 양태를 도시한다. 제2의 약제학적 제형(200)은 제2 약제학적 층(202A, 202B 및 202C)을 포함한다. 특정 양태에서 2개 이상의 제2 약제학적 층(202A, 202B 및 202C)은 동일한 약제학적 조성물을 포함한다. 도시된 양태에서 제2 약제학적 층(202A, 202B 및 202C)은 각각 상이한 약제학적 조성물을 포함한다. 제2 약제학적 제형(200)은 또한 생체내에서 용해되도록 설계된 중간층(106)을 포함한다.

[0040] 도 2b는 도 2a의 제2의 층상형 약제학적 제형(200)을 도시한다. 화살표(108)로 표시된 유액은 중간층(106)을 용해시키고, 제2 약제학적 층(202A, 202B 및 202C)은 분리되어 실질적으로 손상되지 않은 채 존재한다.

[0041] 도 3은 제3의 층상형 약제학적 제형(300)의 한 양태를 도시한다. 제3 약제학적 제형(300)은 중간층(106)에 의해 분리되는 제3 약제학적 층(302A, 302B 및 302C)을 포함한다. 상기 제3 약제학적 층(302A, 302B 및 302C) 각각은 하나 이상의 약제학적 조성물을 포함한다. 제3의 층상형 약제학적 제형(300)에서 도시된 바와 같이, 제3 약제학적 층(302A)은 제3 약제학적 층(302B)와 유사한 용량 부피를 포함한다. 그러나, 제3 약제학적 층(302C)은 제3 약제학적 층(302A 또는 302B)에 비해 더 큰 용량 부피를 차지한다. 도 1에서 상술한 바와 같이, 약제학적 제형 내 특정 약제학적 층의 다양한 투여량 또는 투여 강도는 특정 증상의 개별적 치료를 가능하게 한다.

[0042] 도 4는 제4의 층상형 약제학적 제형(400)의 한 양태를 도시한다. 제4 약제학적 제형(400)은 제4 약제학적 층(402A 및 402B) 및 중간층(106)을 포함하되, 그것에 한정되지 않는다. 제4 약제학적 층(402A)은 제1 약물(404A) 및 제2 약물(404B)을 포함한다. 제1 약물(404A) 및 제2 약물(404B)은 제4 약제학적 층(402A) 내부에 위치하여 서로 물리적으로 접촉되며, 층(402A) 내 제1 약물(404A)과 제2 약물(404B)을 분리시키는 중간층(106)을 포함하고 있지 않다. 유사하게, 제4 약제학적 층(402B)은 제3 약물(404C) 및 제4 약물(404D)을 포함하며, 제3 약물(404C) 및 제4 약물(404D)을 분리시키는 중간층(106)을 포함하고 있지 않다.

[0043] 제4 약제학적 제형(400)에서 중간층(106)은 제4 약제학적 층(402C 및 402D) 사이에 배치된다. 당해 양태에서, 중간층(106)의 가장자리는 제4 약제학적 층(402C 및 402B)과 일직선으로 정렬되지 않는다. 스페이스(408)는 유액이 중간층(106)과 상호 반응하며 이를 용해시키도록 한다. 따라서, 중간층(106)이 제4 약제학적 제형(400)의 바깥쪽 가장자리와 동일 평면은 아니지만, 중간층(106)은 신체 유액과 접촉시 노출되어 용해된다.

[0044] 도 5는 분리가 일어난 후 도시된 제5의 층상형 약제학적 제형(500)의 한 양태를 도시한다. 상기 제5 약제학적 제형(500)은 제5 약제학적 층(502A 및 502B)을 포함하며, 이에 한정되지 않는다. 제5 약제학적 층(502A 및 502B)은 각각 하나 이상의 약제학적 조성물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0045] 제5 약제학적 제형(500)은 제1 중간층(506A) 및 제2 중간층(506B)을 추가로 포함한다. 특정 양태에서 제1 중간층(506A)은 제5 약제학적 층(502A 및 502B)을 물리적 및 화학적으로 분리시키도록 설계된다. 특정 양태에서 제2 중간층(506B)은 제5 약제학적 층(502A 및 502B)을 물리적 및 화학적으로 분리시키도록 설계된다. 제1 중간층(506A) 및 제2 중간층(506B)는 각각 생체내에서 용해되도록 설계된 하나 이상의 제형을 포함한다.

[0046] 도 6은 제6의 층상형 약제학적 제형(600)의 한 양태를 도시한다. 제6 약제학적 제형(600)은 제6 약제학적 층(602A 및 602B) 및 중간층(106)을 포함하되, 이에 한정되지 않는다. 제6 약제학적 제형(600)은 렌즈 모양으로 설계되는데, 여기서 각 약제학적 층(602A 및 602B)은 하나의 볼록 형상을 포함한다.

[0047] 약제학적 층은 다양한 형상으로 설계될 수 있다. 예를 들어, 약제학적 층은 타원형, 구형, 장방형, 정사각형, 또는 평평(flat)형 형태로 설계될 수 있다. 특정 양태에서 약제학적 제형은 충전제 또는 부형제와 배합되어 이후 투여를 위해 정제, 과립 또는 캡슐 내 위치된다. 특정 양태에서 정제는 구, 타원, 렌즈 또는 캡슐 형태로 설계된다.

[0048] 도 7은 제7의 층상형 약제학적 제형(700)의 다른 양태를 도시한다. 제7 약제학적 제형(700)은 제7 약제학적 층

(702A, 702B, 702C, 702D, 702E 및 702F)을 포함하며, 이에 한정되지 않는다. 제7 약제학적 층(702A, 702B, 702C, 702D, 702E 및 702F) 각각은 하나 이상의 약제학적 조성물을 포함한다. 제7 약제학적 층(702A, 702B, 702C, 702D, 702E 및 702F) 각각은 쐐기(wedge) 모양이다. 제7 약제학적 제형(700)은 제7 약제학적 층(702B, 702C 및 702D) 및 또한 제7 약제학적 층(702A, 702F 및 702E) 사이에 배치되는 중간층(106)을 추가로 포함한다. 상술한 바와 같이 중간층(106)은 특정 유형의 생체 유액과 접촉시 생체내에서 용해되도록 설계된다. 제7 약제학적 제형(700)은 추가로 제7 약제학적 층(702A 및 702B) 및 제7 약제학적 층(702D 및 702E) 사이에 배치된 특별 중간층(706)을 포함한다. 상기 특별 중간층(706)은 중간층(106)을 용해시키는 조건과는 상이한 신체 조건하에서 용해되도록 설계된다. 상기 특별 중간층(706)이 용해됨에 따라, 제7 약제학적 층(702A 및 702B) 및 제7 약제학적 층(702D 및 702E)는 실질적으로 손상되지 않은 채로 존재한다.

[0049] 예를 들어, 중간층(106)이 사람 환자 위의 산성 조건하에서 용해되도록 설계된 경우, 특별 중간층(706)은 약제학적 제형(700)이 십이지장에 도달한 후에만 용해되도록 설계될 수 있다. 특정 양태에서 하나 이상의 약제학적 층은 장용성 코팅을 포함한다.

[0051] <u>약제학적 제형의 제조</u>

[0052] 상술한 바와 같이, 약제학적 제형은 환자에게 용이하게 투여되도록 다양한 모양과 크기로 설계될 수 있다. 정제에 설계된 약제학적 제형의 제조는 당업자에게 공지된 단계를 포함한다. 예를 들어, 정제는 습식 과립화, 건식 과립화 또는 직접 압축법을 통해 제조될 수 있다. 층상의 약제학적 제형은 유사한 방법으로 정제 형태로 설계될 수 있다. 각 약제학적 층을 제조하기 위하여, 하나 이상의 약물은, 예를 들어, 결정, 무정형 또는 분말 형태로 수득되고, 임의 성분인 희석제 및/또는 부형제와 혼합되어 압력을 가해 고체 형태가 된다. 상기 고체 약제학적 층은 다른 약제학적 층 및/또는 중간층과 함께 첨가되고 압력을 가해 목적하는 정제 형상으로 설계된다.

[0053] 특정 양태에서 약제학적 제형은 하나 이상의 폴리비닐피롤리딘(폴리비닐피롤리돈), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 하이드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC), 메틸 셀룰로스(MC), 비닐 아세테이트/크로톤산 공중합체, 메타크릴산 공중합체(Eudragit), 말레 무수물/메틸 비닐 에테르 공중합체를 포함하며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0054] 특정 양태에서 약제학적 제형은 조절 방출 제형을 포함하며, 이에 한정되지 않는다. 특정 양태에서 상기 조절 방출 제형은 서방출 제형을 포함하되, 이에 한정되지 않는다.

[0056] <u>비만 치료를 위한 약제학적 제형</u>

[0057] 특정 양태에서 층상의 약제학적 제형은 비만 치료에 사용될 수 있다. 비만은 체내 과다한 지방의 축적이 특징인 장애이다. 비만은 질환의 주요 원인 중 하나로 인식되어져 있으며 전 세계적 문제로 대두되고 있다. 고혈압, 인슐린 비의존성 당뇨병, 동맥경화증, 이상지질혈증, 특정 형태의 암, 수면무호흡증 및 골관절염과 같은, 비만의 합병증 사례의 증가는 전체 인구 중 비만 사례 증가와 관련이 있다.

[0058] 1994년 전에, 비만은 일반적으로 정신적인 문제로 간주되었다. 1994년에 지방조절(adipostatic) 호르몬인 렙틴의 발견으로 특정 경우에 있어서 비만이 생화학적 근간을 가질 수 있음을 깨닫게 되었다. 이러한 깨달음의 결과로, 비만이 화학적 접근으로 치료될 수 있다는 생각을 하게 되었다. 이후, 다수의 그러한 화학적 치료제가 시장에 도입되었다.

[0059] 환자의 체중 감량, 식욕 억제 및/또는 비만 관련 상태의 치료를 위한 다양한 방법은 특정 약물 또는 이의 배합물을 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 다수의 참조 문헌에서는 체중 감량을 위해, 항경련제, 오피오이드 길항제 및/또는 노르에피네프린 재흡수 억제제(NRI)를 포함하는 특정 체중 감량 제형을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 개시한다[참조예: 미국 특허 출원 공개 번호 2004/0033965; 2004/0198668; 2004/0254208; 2005/0137144; 2005/0143322; 2005/0181070; 2005/0215552; 2005/0277579; 2006/0009514; 2006/0142290; 2006/0160750 및 2006/0079501, 상기 문헌 모두는 참조에 의해 전체가 본원에 혼입된다]. 체중 증가는 특정 새로운 항우울제, 특히, 파록세틴(PAXIL® PAXIL CR®) 및 미르타자핀[Fava, J. Clin. Psych. 61(suppl. 11):37-41(2000); Carpenter et al, J. Clin. Psych. 60:45-49(1999); Aronne et al, J. Clin. Psych. 64(suppl. 8):22-29(2003), 상기 문헌 모두는 참조에 의해 전체가 본원에 혼입된다]과 관련하여 주요 관심사이다.

[0060] 부프로피온, 조니사미드, 조절 방출 조니사미드 및 이의 배합물에 대한 다른 설명이, 2005년 11월 28일 출원된 미국 특허 가출원 번호 제60/740,034호; 2006년 7월 19일에 출원된 제60/832,110호; 2006년 8월 4일에 출원된 제60/835,564호; 및 2005년 8월 1일에 출원된, 발명의 명칭이 "체중 감량을 위한 부프로피온과 제2 화합물의 배합"인, 미국 특허 출원 제11/194,201호에 기재되어 있으며, 상기 문헌 모두는 참조에 의해 그 전체 내용이 본원

에 혼입된다.

[0061] 개인의 체중 감량, 식욕 억제 및/또는 비만-관련 상태 치료에 유용한 약제학적 조성물의 투여 방법에서, 조절 방출 제형은 당해 약물 투여로 발생할 수 있는 모든 부정적 부작용을 억제하지는 못하더라도 어느 정도 부작용을 억제하는 데 도움이 된다. 그러나, 조절 방출 제형이라 하더라도, 특정 항경련제 또는 오피오이드 수용체 길항제를 유지 용량(full dosage)으로 투여함으로써 초기에 심각한 부정적 부작용을 초래할 수 있다. 따라서, 적어도 초기에 환자들은 처방된 약물, 예를 들어 이에 제한되는 것은 아니지만 항경련제 또는 오피오이드 수용체 길항제의 유지 용량에 견딜 수 없을 지도 모른다. 이렇게 견디지 못함(intolerance)으로 인해, 보다 심각한 부작용에 이르고/이르거나, 유효 투여량 및/또는 치료 프로그램을 조급하게 포기할 수 있다.

[0062] 약물들의 배합 투여, 예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니지만, 항우울제와 병용하여 항경련제 또는 오피오이드 수용체 길항제의 투여로 상기 항경련제의 체중 감량 효과를 증강시킬 수 있으나, 상기 항경련제 또는 오피오이드 수용체 길항제의 투여로 인해 수반될 수 있는 초기 부작용이 반드시 감소되거나 제거되는 것은 아니다. 특정 양태에서, 시스템은 비만 치료 중 부작용을 최소화시키는 층상의 약제를 포함한다. 특정 양태에서 본 방법은 환자에게서 초기 부정적 부작용을 최소화하거나 제거하면서 체중 감량에 작용하는 항경련제 또는 오피오이드 수용체 길항제를 포함하는 층상의 약제학적 제형을 투여하는 단계를 포함한다.

[0063] 따라서, 특정 바람직한 양태에서, 층상의 약제학적 제형은 비만을 치료하고/치료하거나 체중 감량에 효과적이다. 특정의 바람직한 양태는 항우울제 및 항경련제 중 적어도 어느 하나를 포함한다. 기타 바람직한 양태는 항우울제 및 오피오이드 수용체 길항제 중 적어도 어느 하나를 포함한다. 기타 바람직한 양태는 항경련제 및 오피오이드 수용체 길항제 중 적어도 어느 하나를 포함한다. 기타 바람직한 양태는 항경련제 및 항당뇨병제 중 적어도 어느 하나를 포함한다.

[0065] <u>항우울제 및 정신치료제</u>

[0066] 특정 양태에서, 항우울제는 도파민 재흡수 억제제 또는 수용체 길항제를 포함한다. 도파민 재흡수 억제제의 예는 펜터민, 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭을 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다. 도파민 수용체 길항제의 예는 할로페리돌, 오카페리돈, 리스페리돈, 올란자핀, 퀘티아핀, 아미설프리드 및 피모자이드, 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭을 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 양태에서, 항우울제는 노르에피네프린 재흡수 억제제를 포함한다. 노르에피네프린 재흡수 억제제의 예는 부프로피온, 티온이속세틴, 아토목세틴, 레복세틴, 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭을 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다. 기타 양태는 상기 항우울제가 도파민 효능제인 것을 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다. 시판되는 도파민 효능제는 카버골린, 아만타딘, 리슈라이드(lisuride), 퍼골라이드, 로피니롤, 프라미펙솔 및 브로모크립틴을 포함한다. 특정 양태에서, 항우울제는 세로토닌 재흡수 억제제를 포함한다. 세로토닌 재흡수 억제제의 예는 플루옥세틴, 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭을 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0067] 본 명세서 전반에 걸쳐 용어 '약제학적으로 허용되는 염'은 투여 대상이 되는 유기체에 유의한 자극을 초래하지 않으면서 화학물의 생물학적 활성 및 특성을 소멸시키지 않는 화합물의 제형을 말한다. 약제학적 염은, 본원의 화합물을, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등과 같은 무기산과 반응시켜 수득될 수 있다. 약제학적 염은 또한 본 화합물을 염기와 반응시켜 염, 예를 들어, 암모늄염, 알칼리금속염(예: 나트륨염 또는 칼륨염), 알칼리토금속염(예: 칼슘염 또는 마그네슘염), 유기 염기 염(예: 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민) 및 아미노산염(예: 아르기닌, 리신 등)을 형성시켜 수득될 수 있다.

[0068] 용어 '프로드럭'은 생체 내에서 모 약물로 변환되는 약물을 말한다. 프로드럭은 특정 경우에 모 약물에 비해 투여가 더 용이하기 때문에 빈번히 유용하다. 예를 들어, 모 약물은 경구 투여가 불가능하지만, 프로드럭은 경구 투여로 생체이용이 가능할 수 있다. 프로드럭은 모 약물에 비해 약제학적 조성물 중 용해도가 높거나 감촉성(palpability)이 증가하거나 제형화가 더 용이할 수 있다.

[0069] 제한없이 프로드럭의 예는, 수 용해성이 이동에 해로운 세포 막의 통과는 용이하게 하면서도, 이후 수-용해성이 이로운 세포 내에서는 대사적으로 가수분해되어 카복실산의 활성 성분이 되는 에스테르(프로드럭)으로 투여되는 본원에 기술된 화합물일 수 있다. 프로드럭의 추가적 예는 산성기에 결합된 짧은 펩티드(폴리아미노산)일 수 있으며, 여기서 상기 펩티드는 대사되어 활성 잔기를 제공한다.

[0070] 화학명이 (±)-1-(3-클로로페닐)-2-[(1,1-디메틸에틸)아미노]-1-프로판온인 부프로피온은 ZYBAN® 및

WELLBUTRIN®으로 판매되는 약물들의 유효 성분이며 대체로 염산염으로 투여된다. 본원 명세서 전체에 걸쳐, 용어 '부프로피온'이 사용되는 경우, 상기 용어는 이의 유리 염기, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 또는 부프로피온 대사체 또는 이의 염을 포함하는 것으로 이해된다.

[0071] 본원에서 기술하는 방법 및 조성물에 포함되기에 적당한 부프로피온의 대사체는 부프로피온의 에리쓰로- 및 쓰레오-아미노 알콜, 부프로피온의 에리쓰로-아미노 디올 및 부프로피온의 모폴리놀 대사체를 포함한다. 특정 양태에서, 부프로피온의 대사체는 (±)-(2R*,3R*)-2-(3-클로로페닐)-3,5,5-트리메틸-2-모폴리놀이다. 특정 양태에서, 상기 대사체는 (-)-(2R*,3R*)-2-(3-클로로페닐)-3,5,5-트리메틸-2-모폴리놀이며, 다른 양태에서 상기 대사체는 (+)-(2S,3S)-2-(3-클로로페닐)-3,5,5-트리메틸-2-모폴리놀이다. 바람직하게는, 부프로피온의 대사체는 (+)-(2S,3S)-2-(3-클로로페닐)-3,5,5-트리메틸-2-모폴리놀이며, 이는 일반명 라다팍신으로 공지되어 있다. 본 발명의 범위는 상기 언급된 부프로피온의 대사체의 유리 염기 또는 생리학적으로 허용되는 이의 염을 포함한다. 부프로피온의 조절-방출성 부프로피온 제형이 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 제6,905,708호는 6 내지 12시간 기간에 걸쳐 생체 내에서 부프로피온을 전달하도록 설계된 1일 1회 용량을 개시한다.

[0072] 화학명이 2-메틸-4-(4-메틸-1-피페라지닐)-10H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀인 올란자핀은, 정신분열증 치료, 양극성 장애에서의 급성 증증성 에피소드 치료, 양극성 장애에서 유지 치료, 이들 장애 모두와 관련된 흥분 치료에 있어서 일차적 정신치료제로 사용된다. 본원 명세서 전체에 걸쳐, 용어 '올란자핀'이 사용되는 경우, 상기 용어는 올란자핀의 유리 염기 또는 생리학적으로 허용되는 이의 염, 또는 올란자핀 대사체 또는 이의 염을 포함하는 것으로 이해된다.

[0073] 올란자핀은 선형 동력학(linear kinetics)을 나타낸다. 이의 배설 반감기는 21시간 내지 54시간이다. 유지 상태(steady state)의 혈장 농도는 약 1주일 내에 도달한다. 올란자핀은 광범위한 초회 통과 효과를 겪으며, 생체이용률은 음식에 의해 영향을 받지 않는다.

[0074] 정신치료제는 미르타자핀, 세팁틸린, 파록세틴, 벤라팍신, 올란자핀, 부프로피온, 리스페리돈, 라모트로긴, 리스페리돈, 리튬염, 발프로산, 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 프로드럭으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 특정 양태에서, 상기 정신치료제는 항우울제, 항편두통제, 항양극성제, 항조증제, 기분안정제 또는 항간질제이다. 항우울제의 예는 파록세틴, 미르타자핀 및 부프로피온을 포함한다. 항양극성제의 예는 리튬, 발프로에이트, 카바마제핀, 옥시카바메제핀, 라모트로긴, 티아가빈, 올란자핀, 클로자핀, 리스페리돈, 퀘티아핀, 아리피프라졸, 지프라시돈 및 벤조디아제핀을 포함한다. 또한, 상기 약물들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭, 또는 상기 약물들의 연장 방출 또는 조절 방출 제형, 또는 이들의 배합물이 포함된다.

[0075] 화학명이 N-메틸-3-페닐-3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]-프로판-1-아민이고 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)인, 플루옥세틴은 우울증(소아기 우울 포함), 강박 반응성 장애(성인 및 소아 집단 모두의), 신경성 폭식증, 공황 장애, 월경전 불쾌 장애, 건강염려증 및 신체 변형 장애에 일차 치료제로 사용된다. 본원에서 용어 "플루옥세틴"이 사용되는 경우, 당해 용어는 유리 염기 또는 생리학적으로 허용되는 이의 염으로서의 플루옥세틴, 또는 플루옥세틴 대사체 또는 이의 염을 포함하는 것으로 이해된다.

[0076] 플루옥세틴의 생체이용률은 대략 72%이며, 6 내지 8시간 안에 최고 혈장 농도에 도달한다. 플루옥세틴은 혈장 단백질, 주로 알부민에 강하게 결합한다. 이의 배설 반감기는 건강한 성인에서 단일 용량 투여 후 1일 내지 3일이고, 장기간 사용 후에는 4 내지 6일이며, 간 장애가 있는 환자의 경우에서는 더욱 연장된다. 노르플루옥세틴의 반감기는 더 길다(장기간 사용 후 16시간). 당해 약물의 완전한 배설에는 수주가 걸릴 수 있다.

[0077] SSRI는 플루옥세틴, 플루복사민, 세트랄린, 파록세틴, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 시부트라민, 둘록세틴 및 벨라팍신, 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 프로드럭으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 특정 양태에서, 상기 SSRI는 플루옥세틴 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭이다.

[0078] 플루옥세틴은 약 24시간의 생리학적 반감기를 갖는 반면, 날트렉손은 약 1.5시간이다. 그러나, 이들의 대사체가 24 시간을 초과한 반감기를 나타낼 수 있다. 따라서, 특정 경우에서, 1일 1개 용량의 플루옥세틴을 하룻 동안 2개 또는 3개 이상의 날트렉손과 함께 투여하는 것이 유리할 수 있다. 날트렉손은 또한 시간 조절 제형 내 존재할 수 있으며, 여기서 당해 용량은 1일 1회 투여되나 날트렉손은 하룻동안 또는 12시간의 기간 동안 혈류 내로 점진적으로 도입된다.

[0079] 강박적 반응성 장애의 증상은 플루옥세틴과 날트렉손을 투여받은 개인에서 억제된다. 강박적 반응성 장애와 관련된 해로운 사건들은 플루옥세틴과 날트렉손을 투여받은 개인에서 감소한다. 플루옥세틴과 날트렉손 모두의

강박적 반응성 장애에 대한 투여 효과는 플루옥세틴과 날트렉손을 단독으로 투여하여 예상되는 효과에 비해 상승적이다.

[0080] 새로운 세대의 항우울제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(예: 플루옥세틴, 플루복사민, 세트랄린, 파록세틴, 시탈로프람, 에스시탈로프람), 벤라팍신, 둘록세틴, 네파조돈, 미안세린 세틉틸린, 비쿠알린 트라조돈, 시아노프라민 및 미르타자핀을 포함한다.

[0081] 펜터민은 화학명 2-메틸-1-페닐프로판-2-아민 및 2-메틸-암페타민인 도파민 재흡수 억제제의 한 예이다. 본원에서, 용어 "펜터민"이 사용되는 경우, 당해 용어는 유리 염기 또는 생리학적으로 허용되는 이의 염으로서의 펜터민, 또는 펜터민 대사체 또는 이의 염을 포함하는 것으로 이해된다.

[0083] 항당뇨병제

[0084] 특정 양태에서, 항당뇨병제는 비구아니드, 글루코시다제 억제제, 인슐린, 메글리티니드, 설포닐우레아 또는 티아졸리딘디온을 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 양태에서, 비구아니드는 멧포민 하이드로클로라이드를 포함한다. 특정 양태에서, 글루코시다제 억제제는 아카보스 및 미글리톨을 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다. 인슐린의 예는 사람 인슐린, 돼지 인슐린, 소 인슐린, 소-돼지 인슐린, 상이한 출처(sources)의 인슐린(예: 재조합 DNA 및 동물 출처 인슐린), 속효성(regular), NPH 및 LENTE® 타입의 인슐린을 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다. 인슐린의 기타 예는 다양한 형태의 인슐린의 혼합물(예: NPH 및 속효성 사람 및 돼지 인슐린)을 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다. 인슐린의 기타 예는 인슐린 리스프로 프라타민과 인슐린 주사액(rDNA 오리진)의 혼합물, 사람 인슐린 이소판 현탁액과 사람 인슐린 주사액의 50/50(또는 70/30) 혼합물, NPH 사람 인슐린 이소판 현탁액과 사람 인슐린 주사액의 70/30 혼합물, 인슐린 글라진, 인슐린 리스프로, 인슐린 아스파르트, 아연 결정과 같은 다른 성분과 혼합된 인슐린 또는 인산염 완충액 중의 인슐린을 포함한다. 인슐린은 사카로마이세스 세레비시아에(*Saccharomyces cerevisiae*) 또는 다른 출처로부터 수득될 수 있다. 메글리티니드의 예는 나테글리니드 및 레파글리니드를 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다. 설포닐우레아의 예는 글리메피리드, 글리부리드, 글리벤클라미드, 글리퀴돈, 글리클라지드, 클로르프로파미드, 톨부타미드, 톨라자미드 및 글리피지드를 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다. 티아졸리딘디온의 예는 로시글리타존 및 피오글리타존을 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한 상기 약물들의 연장 방출형 제형, 상기 약물들의 배합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 프로드럭이 포함된다.

[0085] 앞에서 언급한 바와 같이, 특정 양태에서, 항당뇨병제는 멧포민이다. 화학명이 1-(디아미노메틸리덴)-3,3-디메틸-구아니딘인 멧포민은 특히 비만과 인슐린 저항성을 수반하는 2형 당뇨병 치료에 빈번하게 사용된다. 멧포민은 당뇨병의 심혈관계 합병증을 감소시키는 것으로 입증되었다.

[0087] 항경련제

[0088] 특정 양태에서, 항경련제는 조니사미드, 토피라메이트, 넴부탈, 로라제팜, 클로나제팜, 클로라제페이트, 티아가빈, 가바펜틴, 포스페니토인, 페니토인, 카바마제핀, 발프로에이트, 펠바메이트, 레베티라세탐, 옥스카바제핀, 라모트리진, 메쓰석시미드 및 에쏘석시미드로 이루어진 그룹에서 선택되며, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0089] 조니사미드는 부분성 간질의 성인 환자를 위한 보조 요법제로 사용되는 시판중인 항경련제이다. 어떠한 특별한 이론에 얽매임없이, 항발작 활성의 메카니즘은 (1) 나트륨-채널 차단; (2) 내부의 T-타입 칼슘 발생의 감소인 것으로 여겨진다. 추가로, 조니사미드는 염소 유량을 변화시키지 않으면서 GABA/벤조디아제핀 수용체 복합체에 결합한다. 추가로, 조니사미드는 세로토닌성 및 도파민성 신경전달을 촉진하고 탄산탈수효소에 약한 억제 효과를 나타낸다.

[0090] 조니사미드는 원발성 비만 환자의 유의한 체중 감소(시판되는 체중 감소 약물과 유사한)를 일으키는 것으로 보고되었다. 세로토닌, 도파민 및 탄산탈수효소의 CNS 농도에 대한 조니사미드의 영향이 이 효과의 원인이 되는 것으로 추정된다. 조니사미드가 세로토닌 및 도파민 합성율을 증가시킨다는 증거가 있다. 조니사미드가 도파민 D_2 수용체를 자극시킴을 시사하는 추가적 증거가 있다.

[0091] 조니사미드는 조절 방출 또는 지연 방출 정제 또는 겔 형태로 제형화될 수 있다. 이로써 환자들은 조니사미드의 용량 수준을 수일의 기간 동안 증가시키는 새로운 처방을 받게 된다. 이러한 용량 형태에서의 증가로 환자들은 조니사미드를 환자에게 초기 투여시 나타나는 특정 부정적 부작용을 피할 수 있다. 상기 초기 부작용의 예는 신체에의 쇼크를 포함한다. 비록 유지 용량의 조니사미드를 초기 투여받은 환자가 시간의 기간 동안 용량

에 익숙해지게 되더라도, 신체에의 초기 쇼크를 동반하는 부정적 부작용은 수일 기간에 걸쳐 용량을 증가시키는 방법으로 피할 수 있다.

[0092] 부프로피온과 같은 약물을 함유한 약제학적 제형에서, 층상 정제 내 서방출 조니사미드를 투여하는 방법은 생체이용률을 최대화시키면서 신체에 대한 충격을 감소시켜, 이로써 체중 증가 방지 및/또는 비만 치료에 최대 효과를 나타낼 수 있다.

[0093] 비록 정확한 용량은 약물에 따라 달리 결정되나, 대부분의 경우에서, 용량에 대한 특정 일반화가 이루어질 수 있다. 부프로피온, 조니사미드, 조절 방출형 조니사미드 및 이의 배합물의 적합한 단위 용량에 대한 특정 설명이, 2005년 11월 28일 출원되고 발명의 명칭이 "조니사미드의 조절 방출 제형"인, 미국 특허 가출원 번호 제60/740,034호; 2005년 8월 1일에 출원된, 발명의 명칭이 "체중 감량을 위한 부프로피온과 제2 화합물의 배합"인, 미국 특허 출원 제11/194,202호; 앞서 언급한미국 특허 공개 번호 제2005/0215552호; 및 제2006/0079501호에 기재되어 있으며, 상기 문헌 모두는 참조에 의해 그 전체 내용이 본원에 혼입된다.

[0094] 특정 양태에서, 항경련제는 γ-아미노 부티르산(GABA) 억제제, GABA 수용체 길항제 또는 GABA 채널 조절제이다. "GABA 억제제"는, GABA 수용체로의 GABA의 결합을 방해하거나 그러한 결합으로 인한 효과를 최소화시킴으로써, 세포 내에서 GABA의 생산을 감소시키거나, 세포로부터 GABA의 방출을 감소시키거나, 이의 수용체 상에서 GABA 활성을 감소시키는 화합물을 말한다. GABA 억제제는 5-HT1b 효능제이거나 NPY/AgRP/GABA 뉴런의 활성을 억제하는 기타 약물일 수 있다. 추가로, GABA 억제제는 AgRP 유전자의 발현을 억제하거나, AgRP의 생성이나 방출을 억제할 수 있다. 그러나, 5-HT1b 효능제는 GABA 경로의 억제제로 작용하지 않으면서 NPY/AgRP/GABA 뉴런을 억제(그리고 이로써 프로-오피오멜라노코르틴(POMC) 뉴런을 활성화)할 수 있는 것으로 이해된다.

[0095] 특정 다른 양태에서, 상기 GABA 억제제는 POMC 유전자 발현을 증가시킨다. 이러한 특정 양태에서, 상기 GABA 억제제는 POMC 단백질의 생산이나 방출을 증가시킨다. 이러한 특정 기타 양태에서, 상기 GABA 억제제는 POMC 발현 뉴런에 대한 활성을 증가시킨다.

[0096] 특정 양태에서, GABA 억제제는 토피라메이트이다. 화학명이 2,3:4,5-비스-O-(1-메틸에틸리덴)-베타-D-프럭토피라노스 설파메이트인 토피라메이트는, 발작, 레녹스-가스토 증후군(발작과 발달 지연을 일으키는 장애), 신경병성 통증, 양극성 장애, 폭식(binge eating) 감소를 포함하는 비만, 알콜리즘, 외상후 스트레스 장애, 영아 연축, 신경성 거식증 또는 강박적 반응성 장애를 치료하거나, 금연 보조 또는 편두통 방지에 빈번히 사용된다. 일반적으로, 토피라메이트의 초기 용량은 낮으며, 느린 속도로 증가한다. 통상적인 초기 용량은 1일 2회의 단일 용량으로 25 내지 50mg이다. 권장되는 증가량은 달라질 수 있으나, 일반적으로 1 또는 2주 마다 25mg 내지 50mg이다. 유지 치료를 위한 통상적인 용량은 1일 100 내지 200mg을 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0098] <u>오피오이드 수용체 길항제</u>

[0099] 특정 양태에서, 오피오이드 길항제는 포유류에서 μ-오피오이드 수용체(MOP-R)를 길항한다. 상기 포유류는 마우스, 랫트, 토끼, 기니아 피그, 개, 고양이, 양, 염소, 소, 영장류(예: 원숭이, 침팬지 및 유인원) 및 사람으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0100] 특정 양태에서, 오피오이드 길항제는 알비모판, 노르비날토피민, 날메펜, 날록손, 날트렉손, 메틸날트렉손 및 날로핀, 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 프로드럭으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0101] 다른 양태에서, 오피오이드 길항제는 부분적 오피오이드 효능제이다. 이러한 부류의 화합물들은 오피오이드 수용체에서 약간의 효능제 활성을 가진다. 그러나, 약한 효능제이기 때문에, 사실상(de-facto) 길항제로 작용한다. 부분적 오피오이드 효능제의 예는 펜타코진, 부프레노핀, 날로핀, 프로피람 및 로펙시딘을 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0102] 날트렉손, (17-시클로프로필메틸)-4,5α-에폭시-3,14-디하이드록시모피난-6-온은 알코올 의존성 및 오피오이드 의존성의 관리에 일차적으로 사용되는 오피오이드 수용체 길항제이다. 날트렉손과 같은 μ-서브타입 선택적 오피오이드 길항제는 또한 비만 치료제[참조: Glass, M. J.; Billington, C. J.; Levine, A. S. Neuropeptides 1999, 33, 350] 및 CNS 장애 치료제[참조: Reneric, J. P.; Bouvard, M. P. CNS Drugs 1998, 10, 365]로서 현재 상당한 주목을 받고 있다.

[0103] 날트렉손은 상품명 REVIA™으로 이의 하이드로클로라이드 염, 날트렉손 하이드로클로라이드로 시판되고 있다.

REVIA™은 100mg 강도의 날트렉손의 속방출 제형이다. 속방출 날트렉손의 최대 혈청 농도는 매우 빠르게 도달되며, 일반적으로 T_{max}는 대략 1 시간이다. 속방출 날트렉손은 오심과 같은 부작용을 포함할 수 있으며, 이러한 부작용은 최대 혈장 농도 수준(C_{max})에서 관찰된 것이다.

[0104] 날트렉손의 부작용을 개선시키기에 충분한 정도로 방출 속도를 지연시키면서 동시에 양호한 생체이용률을 얻기에 충분할 정도로 빠르게 방출될 수 있는 날트렉손의 경구 용량 형태는, 복약 순응도 및 편리성에서 유의한 개선을 제공할 수 있다. 유사하게, 위장관 부작용 발현율이 저하된, 개선된 용량 형태가 또한 상당한 가치가 있다.

[0105] 특정 양태에서, 날트렉손의 경구 투여 형태가 속방출 날트렉손 정제 50mg의 약 75% 내지 약 125%의 AUC를 제공하는 데 효과적이다. 특정 양태에서, 날트렉손의 경구 투여 형태는 속방출 날트렉손 정제 50mg의 C_{max}의 약 80% 이하인 C_{max}를 제공하는 데 효과적인 지연 부형제 양을 제공한다.

[0106] 조절 또는 지연-방출 날트렉손 제형이 2006년 6월 5일 출원된 미국 특허 가출원 시리얼 번호 제60/811,251호에 기술되어 있으며, 상기 문헌은 참조에 의해 본원에 혼입된다. 특정 양태에서 날트렉손의 경구 투여 형태가 속방출 날트렉손 정제 50mg의 약 75% 내지 약 125%의 AUC를 제공하는 데 효과적이다. 특정 양태에서, 날트렉손의 경구 투여 형태는 속방출 날트렉손 정제 50mg의 C_{max}의 약 80% 이하인 C_{max}를 제공하는 데 효과적인 지연 부형제 양을 제공한다.

[0107] 본원에 기술된 설명을 숙지한 당업자는 본원에 기술된 경구 투여 형태를 제형화할 수 있다. 예를 들어, 당업자는 이에 제한되는 것은 아니지만, 속방출 날트렉손 정제 50mg의 약 75% 내지 약 125% AUC를 제공하는 데 효과적인 날트렉손 양과, 속방출 날트렉손 정제 50mg의 C_{max}의 약 80% 이하인 C_{max}를 제공하는 데 효과적인 적합한 지연 부형제 양을 함유하는 경구 용량 형태를 제형화할 수 있다. 추가로, 본원에 기술된 설명을 숙지한 당업자는 약물동력학적 프로파일이 시상하부의 오피오이드 수용체의 약 80% 이상의 적용 범위를 갖는 것을 특징으로 하는 경구 투여 형태를 제형화할 수 있다.

[0109] 실시예

[0110] 본 발명의 층상의 약제학적 제형을 형성할 수 있는 약제학적 조성물의 특정 예가 아래 기재되어 있다.

표 1

부프로피온을 함유하는 서방형(SR)정제 제형

성분	정제 당 부프로피온 SR 70mg	정제 당 부프로피온 SR 90mg
부프로피온HCL, USP	70.0 mg	90.0 mg
미결정질 셀룰로스, NF (Avicel PH 101)	173.3 mg	153.3 mg
하이드록시프로필 셀룰로스,NF (Klucel HXF)	56.7 mg	56.7 mg
시스테인HCL, NF	12.5 mg	12.5 mg
마그네슘스테아레이트, NF	2.5 mg	2.5 mg
정제 중량	315.0 mg	315.0 mg

[0112]

표 2

조니사미드를 함유하는 서방형(SR) 정제 제형

성분	정제 당 조니사미드 SR 30mg	정제 당 조니사미드 SR 60mg	정제 당 조니사미드 SR 90mg
조니사미드	30 mg	60 mg	90 mg
Klucel	110 mg	35 mg	35 mg
락토스	55 mg	70 mg	60 mg
콜로이드성 이산화규소	2 mg	2 mg	2 mg
교차 포비돈	20 mg	14 mg	14 mg
마그네슘 스테아레이트, NF	6 mg	6 mg	6 mg
미결정질 셀룰로스, NF	127 mg	163 mg	143 mg

[0113]

표 3

날트렉손을 함유하는 서방형(SR) 정제 제형

성분	정제 당 % "12.5% HPMC" SR-Fast	정제 당 % "30% HPMC" SR-Medium	정제 당 % "44% HPMC" SR- Slow
날트렉손 (5 mg)	6.667	6.667	6.667
하이드록시프로필메틸 셀룰로스 (Methocel K15 Premium)	10.000	30.000	44.333
Common QBQ01플라세보 과립	81.733	61.833	47.500
콜로이드성 이산화규소, NF (Cab-O-Sil M5P)	1.000	0.500	1.000
나트륨 에데테이트	0.1	-	-
마그네슘 스테아레이트, NF, Ph.Eur. (Vegetable Source) (Grade 905-G)	0.500	6.667	0.500
	100.000	100.000	100.000

[0114]

[0115] 따라서, 상기 표 1 내지 표 3에 도시된 바와 같이, 약제학적 제형의 한 양태는 조절 방출 제형의 부프로피온, 조니사미드 및/또는 날트렉손(예를 들어, 예시된 양태에서 서방형)을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 층상의 약제학적 제형은, 조절-방출 조니사미드를 포함하는 제1 층 및 부프로피온을 포함하는 제2 층을 포함하는 정제이다. 다른 실시예에서 층상의 약제학적 제형은 조절-방출 날트렉손을 포함하는 제1 층 및 조절-방출 부프로피온을 포함하는 제2 층을 포함하는 정제이다. 특정 양태에서 제1 층 및 제2 층은 락토오스 또는 기타 적합한 신속히 용해되는 성분을 포함하는 중간층에 의해 분리된다.

[0116] 약제학적 제형의 경구용 투여 형태는, 바람직하다면, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 용량 형태를 함유할 수 있는 단위 용량 팩키지(package) 내 존재할 수 있다. 상기 단위 용량 팩키지는 예를 들어 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 포함할 수 있다. 상기 단위 용량 팩키지는 투여 설명서(instruction)를 수반할 수 있다. 상기 단위 용량 팩키지는 또한 약제의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관이 정하는 형태의, 용기와 결합한 문구(notice)를 수반할 수 있으며, 상기 문구는 해당 약물 형태를 사람이나 가축에 투여하는 것이 상기 기관에 의해 승인된 것임을 반영한다. 그러한 문구는 예를 들어, 처방 약물 또는 승인된 제품 삽입물에 대해 미국 식약청이 승인한 라벨일 수 있다. 또한, 허용되는 약제학적 담체 내 제형화된 본원에 기술된 화합물을 포함하는 조성물이, 제조되어, 적합한 용기 내 위치되고, 적응증 상태 치료용으로 라벨링될 수 있다.

[0117] 체중 감량 약물을 투여하기 위한 신규한 방법 및 시스템이 본 출원과 동일한 날짜에 출원되어 함께 출원 중인, 발명의 명칭이 '체중 감량 약물의 투여 방법'인 출원에 기술되어 있으며, 당해 출원은 참조에 의해 전체가 본원에 혼입된다.

[0118] 특정 양태에서, 상기 체중 감량 약물은 한 세트 기간 동안 1일 적어도 1회, 2회 또는 3회 제공되며, 여기서 한 세트 기간은 연속적인, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30일, 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30일의 이상 또는 미만이거나, 이의 임의의 범위 내이거나; 연속적인, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30주, 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30주의 이상 또는 미만이거나, 이의 임의의 범위 내이거나; 연속적인, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개월, 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개월의 이상 또는 미만이거나, 이의 임의의 범위 내일 수 있다. 본원에 기술된 임의의 약제학적 제형에서 약물의 양은 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 또는 5000 mg; 또는 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 또는 5000 mg의 이상, 미만 또는 이들 사이의 임의 범위의 양을 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0119] 한 양태에서 2개 이상의 활성 약제학적 성분의 투여를 위한 층상의 약제학적 제형은 제1 활성 약제학적 성분을 포함하는 제1 약제학적 층, 제2 활성 약제학적 성분을 포함하는 제2 약제학적 층, 및 상기 제1 및 제2 약제학적 층 사이에 배치된 하나 이상의 중간층을 포함하며, 여기서 상기 하나 이상의 중간층은 생체내에서 용해되도록 설계되어 제1 및 제2 약제학적 층이 실질적으로 손상되지 않도록 한다.

[0120] 특정 양태에서 제1 및 제2 약제학적 층 각각은 유사한 조성물의 단일 압축 정제와 실질적으로 유사한 용해 프로파일을 포함한다. 특정 양태에서 제1 및 제2 약제학적 층 각각은 상이한 약제학적 조성물을 포함한다. 특정 양태에서 하나 이상의 제1 및 제2 약제학적 층은 조절 방출형 약제학적 조성물을 포함한다. 특정 양태에서 조절 방출형 약제학적 조성물은 서방형 약제학적 조성물을 포함한다.

[0121] 특정 양태에서 하나 이상의 제1 및 제2 약제학적 층은 조니사미드를 포함한다. 특정 양태에서 조니사미드는 조절 방출형 조니사미드를 포함한다. 특정 양태에서 상기 조절 방출형 조니사미드는 서방형 조니사미드를 포함한다. 특정 양태에서 하나 이상의 제1 및 제2 약제학적 층은 부프로피온을 포함한다. 특정 양태에서 상기 부프로피온은 조절 방출형 부프로피온을 포함한다. 특정 양태에서 상기 조절 방출형 부프로피온은 서방형 부프로피온을 포함한다. 특정 양태에서 하나 이상의 제1 및 제2 약제학적 층은 날트렉손을 포함한다. 특정 양태에서 하나 이상의 제1 및 제2 약제학적 층은 플루옥세틴을 포함한다.

[0122] 특정 양태에서 하나 이상의 제1 및 제2 약제학적 층은 올란자핀을 포함한다. 특정 양태에서 하나 이상의 제1 및 제2 약제학적 층은 항당뇨병제를 포함한다. 특정 양태에서 상기 항당뇨병제는 멧포민을 포함한다. 특정 양태에서 하나 이상의 제1 및 제2 약제학적 층은 토피라메이트를 포함한다. 특정 양태에서 하나 이상의 제1 및 제2 약제학적 층은 펜터민을 포함한다. 특정 양태에서 하나 이상의 중간층은 단당류 슈거, 이당류 슈거 또는 전분 중 적어도 어느 하나를 포함한다. 특정 양태에서 하나 이상의 중간층은 락토스를 포함한다.

[0123] 한 양태에서 환자의 체중 감량, 식욕 억제 및/또는 비만-관련 상태 치료 방법은 투여가 필요한 환자에게 제1일에 제1 용량의 층상의 약제학적 제형을 투여하고, 위 환자에게 제2일에 제2 용량의 층상의 약제학적 제형을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 양태에서 상기 제1 용량은 상기 제2 용량보다 더 많다. 특정 양태에서 제2 용량은 제1 용량보다 더 많다.

[0124] 한 양태에서 환자의 비만 관련 상태를 치료하는 방법은, 비만 관련 상태 환자 또는 비만 관련 상태의 위험이 있는 환자를 동정하는 단계, 당해 환자에게 제1일에 제1항에 따른 제1 용량의 층상의 약제학적 제형을 제공하는 단계, 및 당해 환자에게 제2일에 제2 용량의 층상의 약제학적 제형을 제공하는 단계를 포함한다. 특정 양태에

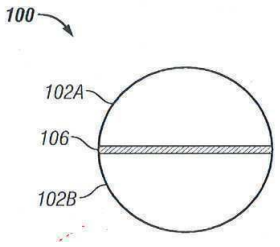
서 상기 제1 용량은 상기 제2 용량보다 더 많다. 특정 양태에서 상기 제2 용량은 상기 제1 용량보다 더 많다.

[0125] 한 양태에서, 체중 감량, 식욕 억제 또는 비만-관련 상태 치료를 위한 약제의 제형에서 제1 화합물 및 제2 화합물의 용도를 제공하며, 여기서 상기 약제는 본 발명의 층상의 약제학적 제형을 포함한다.

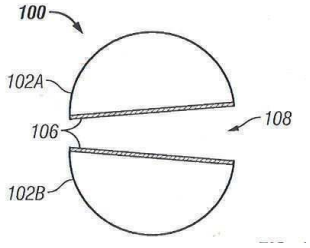
[0126] 본 발명의 범위를 벗어나지 않는 다양한 변형 및 변화가 있을 수 있음을 당업자는 이해할 수 있을 것이다. 그러한 변형 및 변화는 아래 특허청구범위에 의해 정의된 바와 같이 본 발명의 범위에 속한다.

도면

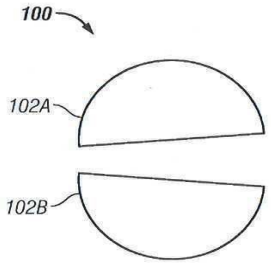
도면1a



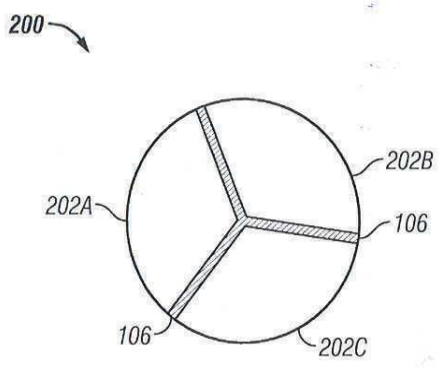
도면1b



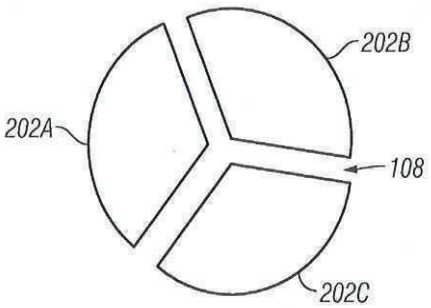
도면1c



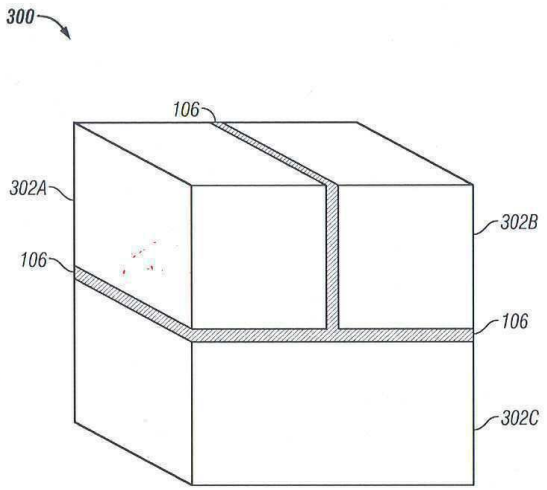
도면2a



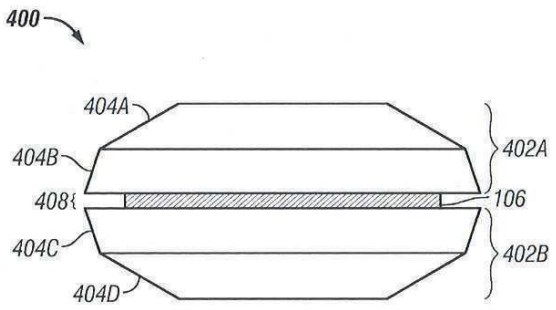
도면2b



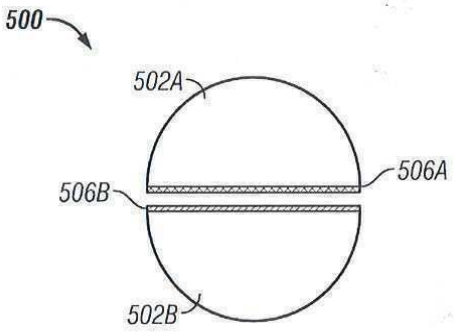
도면3



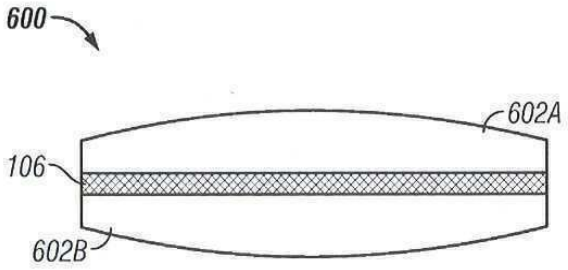
도면4


400
404A
404B
408
404C
404D
402A
106
402B

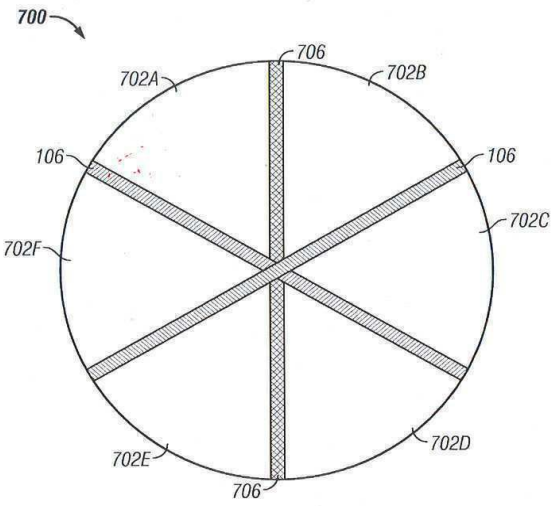
도면5


500
502A
506A
506B
502B

도면6


600
602A
106
602B

도면7



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 11

【변경전】

'상기 제1층', '상기 제2층'

【변경후】

'상기 제1 약제학적 층', '상기 제2 약제학적 층'