

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-509367

(P2010-509367A)

(43) 公表日 平成22年3月25日 (2010.3.25)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 9/24 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/24	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 31/423 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/423	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/137 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/137	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
<b>A 6 1 K 31/485 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/485	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-536494 (P2009-536494)  
 (86) (22) 出願日 平成19年11月8日 (2007.11.8)  
 (85) 翻訳文提出日 平成21年6月30日 (2009.6.30)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/084177  
 (87) 国際公開番号 W02008/060963  
 (87) 国際公開日 平成20年5月22日 (2008.5.22)  
 (31) 優先権主張番号 60/865,157  
 (32) 優先日 平成18年11月9日 (2006.11.9)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

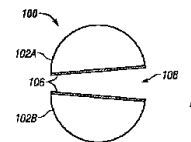
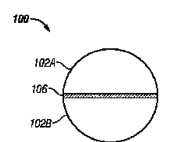
(71) 出願人 505401698  
 オレキシジェン・セラピューティクス・インコーポレーテッド  
 アメリカ合衆国・カリフォルニア・92037・ラ・ホヤ・ノース・トーリー・パインズ・コート・3344・スイート・200  
 (74) 代理人 100108453  
 弁理士 村山 靖彦  
 (74) 代理人 100064908  
 弁理士 志賀 正武  
 (74) 代理人 100089037  
 弁理士 渡邊 隆  
 (74) 代理人 100110364  
 弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 積層製剤

## (57) 【要約】

一実施形態において、積層製剤は、2つ以上の医薬層および2つ以上の医薬層の少なくとも2つの間に配置された中間層を含み、中間層は、インビゴで溶解することにより、2つ以上の医薬層が実質的にインタクトのままであるように構成されている。一実施形態において、医薬層の少なくとも1つに含まれる医薬品有効成分は、ブプロピオン、ゾニサミド、ナルトレキソン、トピラマート、フェンテルミン、メトホルミン、オランザピンおよびフルオキセチンから選択される。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

2つ以上の医薬品有効成分を投与するための積層製剤であって、  
第1の医薬品有効成分を含む第1の医薬層、  
第2の医薬品有効成分を含む第2の医薬層、および  
前記第1の医薬層と前記第2の医薬層の間に配置された中間層を含み、  
前記中間層は、インビボで急速に溶解することにより、前記第1の医薬層および前記第2の医薬層が実質的にインタクトのままであるが、物理的に分離されるように構成されている積層製剤。

**【請求項 2】**

前記第1の医薬層および前記第2の医薬層のそれぞれが、同様の組成物の単一圧縮錠と実質的に同様の溶解プロフィールを備える、請求項1に記載の積層製剤。

**【請求項 3】**

前記第1の医薬層および前記第2の医薬層のそれぞれが、異なる医薬組成物を含む、請求項1または2に記載の積層製剤。

**【請求項 4】**

前記第1の医薬層および前記第2の医薬層の少なくとも1つが、放出制御医薬組成物を含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の積層製剤。

**【請求項 5】**

前記放出制御医薬組成物が持続放出医薬組成物を含む、請求項4に記載の積層製剤。

**【請求項 6】**

前記第1の医薬層および前記第2の医薬層の少なくとも1つが、ゾニサミドを含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の積層製剤。

**【請求項 7】**

前記ゾニサミドが放出制御ゾニサミドを含む、請求項6に記載の積層製剤。

**【請求項 8】**

前記放出制御ゾニサミドが持続放出ゾニサミドを含む、請求項7に記載の積層製剤。

**【請求項 9】**

前記第1の医薬層および前記第2の医薬層の少なくとも1つが、ブプロピオンを含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の積層製剤。

**【請求項 10】**

前記ブプロピオンが放出制御ブプロピオンを含む、請求項9に記載の積層製剤。

**【請求項 11】**

前記放出制御ブプロピオンが持続放出ブプロピオンを含む、請求項10に記載の積層製剤。

**【請求項 12】**

前記第1の医薬層および前記第2の医薬層の少なくとも1つが、ナルトレキソンを含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の積層製剤。

**【請求項 13】**

前記ナルトレキソンが放出制御ナルトレキソンを含む、請求項12に記載の積層製剤。

**【請求項 14】**

前記放出制御ナルトレキソンが持続放出ナルトレキソンを含む、請求項13に記載の積層製剤。

**【請求項 15】**

前記第1の医薬層がゾニサミドを含み、前記第2の医薬層がブプロピオンを含む、請求項6から8のいずれか一項に記載の積層製剤。

**【請求項 16】**

前記第1の医薬層がナルトレキソンを含み、前記第2の医薬層がブプロピオンを含む、請求項12から14のいずれか一項に記載の積層製剤。

**【請求項 17】**

10

20

30

40

50

前記2つ以上の医薬層の少なくとも1つがフルオキセチンを含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の積層製剤。

【請求項 18】

前記第1の医薬層がナルトレキソンを含み、前記第2の医薬層がフルオキセチンを含む、請求項12から14のいずれか一項に記載の積層製剤。

【請求項 19】

前記フルオキセチンが放出制御フルオキセチンを含む、請求項17または18のいずれか一項に記載の積層製剤。

【請求項 20】

前記放出制御フルオキセチンが持続放出フルオキセチンを含む、請求項19に記載の積層製剤。

10

【請求項 21】

前記2つ以上の医薬層の少なくとも1つがオランザピンを含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の積層製剤。

【請求項 22】

前記第1の医薬層がゾニサミドを含み、前記第2の医薬層がオランザピンを含む、請求項6から8のいずれか一項に記載の積層製剤。

【請求項 23】

前記オランザピンが放出制御オランザピンを含む、請求項21または22のいずれか一項に記載の積層製剤。

20

【請求項 24】

前記放出制御オランザピンが持続放出オランザピンを含む、請求項23に記載の積層製剤。

【請求項 25】

前記2つ以上の医薬層の少なくとも1つが抗糖尿病薬を含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の積層製剤。

【請求項 26】

前記第1の医薬層がゾニサミドを含み、前記第2の医薬層が抗糖尿病薬を含む、請求項6から8のいずれか一項に記載の積層製剤。

【請求項 27】

前記抗糖尿病薬がメトホルミンを含む、請求項25または26のいずれか一項に記載の積層製剤。

30

【請求項 28】

前記メトホルミンが放出制御メトホルミンを含む、請求項27に記載の積層製剤。

【請求項 29】

前記放出制御メトホルミンが持続放出メトホルミンを含む、請求項28に記載の積層製剤。

【請求項 30】

前記2つ以上の医薬層の少なくとも1つがトピラマートを含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の積層製剤。

40

【請求項 31】

前記トピラマートが放出制御トピラマートを含む、請求項30に記載の積層製剤。

【請求項 32】

前記放出制御トピラマートが持続放出トピラマートを含む、請求項31に記載の積層製剤。

【請求項 33】

前記2つ以上の医薬層の少なくとも1つがフェンテルミンを含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の積層製剤。

【請求項 34】

前記第1の医薬層がトピラマートを含み、前記第2の医薬層がフェンテルミンを含む、請

50

求項30から32のいずれか一項に記載の積層製剤。

【請求項35】

前記フェンテルミンが放出制御フェンテルミンを含む、請求項33から34のいずれか一項に記載の積層製剤。

【請求項36】

前記放出制御フェンテルミンが持続放出フェンテルミンを含む、請求項35に記載の積層製剤。

【請求項37】

前記中間層が、単糖類、二糖類またはデンプンの少なくとも1つを含む、請求項1から36のいずれか一項に記載の積層製剤。

10

【請求項38】

前記中間層がラクトースを含む、請求項37に記載の積層製剤。

【請求項39】

減量を必要とする患者を特定するステップと、  
請求項15、16、18または22のいずれか一項に記載の積層製剤の初回投薬量を、それを必要とする患者に初日に提供するステップと、  
積層製剤の2回目の投薬量を、患者に2日目に提供するステップと  
を含む、患者において減量を実施する方法。

【請求項40】

前記初回投薬量が前記2回目の投薬量より多い、請求項39に記載の方法。

20

【請求項41】

前記2回目の投薬量が初回投薬量より多い、請求項39に記載の方法。

【請求項42】

肥満に関連する病態を患っているまたはその危険性のある患者を特定するステップと、  
請求項15、16、18または22のいずれか一項に記載の積層製剤の初回投薬量を、患者に初日に提供するステップと、  
積層製剤の2回目の投薬量を、患者に2日目に提供するステップと  
を含む、患者における肥満に関連する病態の治療方法。

【請求項43】

前記初回投薬量と前記2回目の投薬量が異なる、請求項42に記載の方法。

30

【請求項44】

前記2回目の投薬量が前記初回投薬量より多い、請求項42に記載の方法。

【請求項45】

減量の実施、食欲抑制または肥満に関連する病態の治療のための、請求項15、16、18または22のいずれか一項に記載の積層製剤を含む薬剤の調製における、第1の化合物および第2の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2006年11月9日提出の米国特許仮出願第60/865,157号の優先権を主張し、その全体を参照により本明細書に組み込む。

40

【0002】

本発明は、1つまたは複数の中間層の間に組み入れられている、二層以上の医薬層を有する製剤に関し、医薬層は、限定するものではないが、個体における減量の実施、食欲抑制および/または肥満に関連する病態の治療に有用な医薬組成物を含む。

【背景技術】

【0003】

医薬的応用において、ある種の積層錠剤が公知である。いくつかの医薬的応用では、相互作用を起こす可能性がある層を錠剤内でお互いに分離させる。例えば、米国特許第6,576,256号は、相互作用を起こす可能性がある化合物の、錠剤の分離平坦層、同心円層、コ

50

ーティングされたビーズまたは顆粒を使用した、および/またはバッファーを使用した相互分離を記載している。Thombre, A.G., L.E.Appel他(2004年)、「Osmotic drug delivery using swellable-core technology」J.Control Release 94(1):75~89頁は、タブレット-イン-タブレット(TNT)の二層および三層製剤を含む、様々なコア構造の薬剤および水膨潤性成分を有するコア錠剤ならびに1つまたは複数の送達ポートを記載している。米国特許第6,706,283号は、二層形状に組み込まれた浸透性送達デバイスを記載しており、このコアは2つの薬剤層に「サンドイッチ」された膨潤性層を含む。二層錠剤のコーティングは、水透過性膜を含むことができるが、実質的にはそれらに含まれる薬剤および/または賦形剤に対して不透過性である。米国特許第6,630,165号は、第1成分の薬剤層、第2成分の押圧層、および薬剤層と押圧層とを分離する第3成分のバリア層を有する三層圧縮コアを含む、徐放性レボキセチンを提供するための剤形および方法を記載している。バリア層は、薬剤および押圧層の成分が混合することを防ぐように、薬剤層の組成物に関して不活性であり、実質的に不透過性である。

10

20

30

40

50

#### 【0004】

多層錠剤形態の中で、1種は、薬剤の即時放出を提供するための第1層および薬剤の放出制御を提供するための第2層を含む。米国特許第6,514,531号は、酒石酸ゾルピデムを含む、コーティングされた三層の即時放出性/徐放性錠剤を記載している。米国特許第6,087,386号は、エナラプリル層、ロサルタンカリウム層および第2のエナラプリルマレイン酸層または賦形剤の層を有する三層錠を記載している。米国特許第5,213,807号は、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)のイブプロフェンおよびイブプロフェン塩を含むコアならびにイブプロフェンの通過に対して実質的に不浸透性/不透過性の材料を含む中間コーティングを有する経口三層錠を記載している。米国特許第6,926,907号は、フィルムコーティングに含まれたファモチジンを、薬剤放出を制御する賦形剤を使用して処方された放出制御ナプロキセンを含むコアから分離する三層錠を記載している。フィルムコーティングは、剤形がpH4を超える環境に達するまで、ナプロキセンの放出を遅らせるために構成された腸溶コーティングである。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0005】

- 【特許文献1】米国特許仮出願第60/865,157号
- 【特許文献2】米国特許第6,576,256号
- 【特許文献3】米国特許第6,706,283号
- 【特許文献4】米国特許第6,630,165号
- 【特許文献5】米国特許第6,514,531号
- 【特許文献6】米国特許第6,087,386号
- 【特許文献7】米国特許第5,213,807号
- 【特許文献8】米国特許第6,926,907号
- 【特許文献9】米国特許出願公開第2004/0033965号
- 【特許文献10】米国特許出願公開第2004/0198668号
- 【特許文献11】米国特許出願公開第2004/0254208号
- 【特許文献12】米国特許出願公開第2005/0137144号
- 【特許文献13】米国特許出願公開第2005/0143322号
- 【特許文献14】米国特許出願公開第2005/0181070号
- 【特許文献15】米国特許出願公開第2005/0215552号
- 【特許文献16】米国特許出願公開第2005/0277579号
- 【特許文献17】米国特許出願公開第2006/0009514号
- 【特許文献18】米国特許出願公開第2006/0142290号
- 【特許文献19】米国特許出願公開第2006/0160750号
- 【特許文献20】米国特許出願公開第2006/0079501号
- 【特許文献21】米国特許仮出願第60/740,034号

【特許文献 2 2】米国特許仮出願第60/832,110号

【特許文献 2 3】米国特許仮出願第60/835,564号

【特許文献 2 4】米国特許出願第11/194,201号

【特許文献 2 5】米国特許第6,905,708号

【特許文献 2 6】米国特許仮出願第60/740034号

【特許文献 2 7】米国特許出願第11/194202号

【特許文献 2 8】米国特許仮出願第60/811,251号

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献 1】Thombre, A.G.; L.E.Appel 他(2004年)、「Osmotic drug delivery using swellable-core technology」J.Control Release 94(1):75 ~ 89頁 10

【非特許文献 2】米国薬局方(United States Pharmacopeia)第24版(2000年)(USP 24)、1941 ~ 1943頁

【非特許文献 3】Fava、J.Clin.Psych.61(suppl.11):37 ~ 41(2000年)

【非特許文献 4】Carpenter 他、J.Clin.Psych.60:45 ~ 49(1999年)

【非特許文献 5】Aronne 他、J.Clin.Psych.64(suppl.8):22 ~ 29(2003年)

【非特許文献 6】Glass, M.J.; Billington, C.J.; Levine, A.S. Neuropeptides 1999年、33、350

【非特許文献 7】Reneric, J.P.; Bouvard, M.P. CNS Drugs 1998年、10、365

【発明の概要】 20

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

ある実施形態は、2つ以上の医薬層および2つ以上の医薬層の少なくとも2つの間に配置された中間層を含む、積層製剤を提供する。いくつかの実施形態において、中間層は、インビボで溶解することにより、2つ以上の医薬層が実質的にインタクトのままであるが、物理的に分離され、本質的に2種の異なるピルを形成するように構成されている。いくつかの実施形態において、分離された2つ以上の医薬層の1つの溶解速度は、医薬層の医薬組成物と同じ医薬組成物を含む単一圧縮錠の溶解速度と実質的に同様である。

【0008】

減量の実施、食欲抑制および/または肥満に関連する病態の治療のための、本発明の積層製剤を含む薬剤の調製における、第1の化合物および第2の化合物の使用。 30

【課題を解決するための手段】

【0009】

本開示の他の態様は、以下の説明および添付の図面より容易に明らかになると思われる、同じ参照番号は全体を通して類似の部分を指し、これらは例示を意味し、本開示を限定するものではない。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1A】積層製剤のある実施形態を例示した図である。

【図1B】中間層が溶解する進行段階にある、図1Aの積層製剤を例示した図である。 40

【図1C】中間層が溶解する進行段階にある、図1Aの積層製剤を例示した図である。

【図2A】積層製剤の第2の実施形態を例示した図である。

【図2B】中間層が溶解した後の、図2Aの第2の実施形態を例示した図である

【図3】積層製剤の第3の実施形態を例示した図である。

【図4】積層製剤の第4の実施形態を例示した図である。

【図5】複数の中間層を有する積層製剤の第5の実施形態を例示した図である。

【図6】レンズ型の層を有する積層製剤の第6の実施形態を例示した図である。

【図7】積層製剤の第7の実施形態を例示した図である。

【発明を実施するための形態】

【0011】 40

本開示の実施形態は、多層錠技術の著しい改善を提供する。ある実施形態において、積層製剤は、2つ以上の医薬層および2つ以上の医薬層の少なくとも2つの間に配置された少なくとも1つの中間層を含む。少なくとも1つの中間層は、インビボで溶解することにより、2つ以上の医薬層は実質的にインタクトのままであるように構成されている。いくつかの実施形態において、分離された1つまたは複数の医薬層の溶解速度は、医薬層の医薬組成物と同じ医薬組成物を含む単一圧縮錠の溶解速度と実質的に同様である。したがって、分離された医薬層は、独立し、かつ予測可能な溶解プロファイルを有する。

#### 【0012】

薬剤の溶解プロファイルは、薬剤の公知の溶解速度および特有の溶解特性を含む。特定の薬剤に関する予測可能な溶解プロファイルは、所与の症状のより正確な治療を可能にする。多層錠内の異なる薬剤に関する予測可能な溶解プロファイルは、単独の製剤による、複数の症状の治療の統合を可能にする。

10

#### 【0013】

一般的に、多層製剤は、予測可能な溶解プロファイルの維持において課題を提示する。例えば、インビボの状態により、多くの場合、他の多層錠の予測可能な溶解プロファイルが混乱する。多層錠は、公知の溶解プロファイルの薬剤を用いて製造できる。しかし、多層錠が患者に摂取されると、それぞれの薬剤が、その個別の溶解プロファイルにより予測されたように溶解する保証はない。錠剤内の薬剤の構成、錠剤の形状、錠剤内の賦形剤または充填剤、錠剤のコーティングおよびインビボ状態は、すべて溶解プロファイルに影響を与え得る。その上に、多層錠内の異なる薬剤間の相互作用は、多層錠内の1つまたは複数の組成物に関する溶解プロファイルに変化を起こし得る。

20

#### 【0014】

さらに、インビボ状態における1つの可能性として、多層錠が胃の内側に付着した場合、錠剤の一部分のみが胃液にさらされる。錠剤のさらされた部分の溶解は、予測可能な速度より早く起こり、一方胃液から遮断された多層錠のさらされていない部分は、同一の組成を有する単一圧縮錠から予測されるより長い溶解プロファイルを有する。上記のように、多層錠を用いることは、単独の錠剤内の複数の医薬組成物の投与を簡単にするために望ましい。それ故に、各医薬層が予測可能な溶解プロファイルを有するように多層製剤を構成することが望ましい。

#### 【0015】

30

本明細書において、2つ以上の医薬層と、インビボで溶解することにより、2つ以上の医薬層が実質的にインタクトのままであるように構成された少なくとも1つの中間層とを含む製剤を開示する。好ましい実施形態において、1つまたは複数の分離された医薬層の溶解速度は、医薬層の医薬組成物と同じ医薬組成物を含む単一圧縮錠の溶解速度と実質的に同様である。いくつかの実施形態において、医薬層は、単一の医薬的に活性な組成物または薬剤を含む。他の実施形態において、医薬層は医薬組成物を含む。「医薬組成物」という用語は、1つまたは複数の化合物(例えば、1つまたは複数の薬剤)と、希釈剤または担体などの追加の医薬成分との混合物を指す。本明細書中において、「薬剤」という用語は、「医薬有効成分」という用語と同義語である。医薬組成物は、生物への薬剤の投与を容易にする。医薬組成物はまた、薬剤化合物を、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などの無機または有機の酸と反応させることによって、医薬として許容可能な塩の形態で得ることができる。

40

#### 【0016】

いくつかの実施形態において、2つ以上の医薬層は、1つまたは複数の即時放出製剤を含む。「即時放出」という用語は、本明細書中において、即時放出製剤は、医薬層の溶解プロファイルを改変するように構成されないことを明記するために使用する。例えば、即時放出医薬層は、溶解プロファイルを改変する目的のために含まれる成分を含まない医薬組成物であり得る。いくつかの実施形態において、2つ以上の医薬層は、1つまたは複数の放出制御製剤を含む。「放出制御」という用語は、本明細書中において、その通常の意味で

50

使用し、それ故に、医薬組成物を、それらの溶解プロファイルを改変するための成分と組み合わせて含む。「持続放出」製剤は、放出制御製剤の一種であり、同様の医薬組成物を含む即時放出製剤の溶解プロファイルより溶解プロファイルが長く延長されるような成分を医薬組成物に加えてある。

#### 【0017】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つの中間層は、少なくとも2つの医薬層を分離する、平坦な層である。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの中間層は、露出端を有する。露出端は、液体が少なくとも1つの中間層に接触し、これを溶解することを可能にする。いくつかの実施形態において、製剤は、2つ以上の医薬層および少なくとも1つの中間層を覆うコーティングを含む。コーティングは、2つ以上の医薬層および少なくとも1つの中間層の全体にわたりインピボで多かれ少なかれ均一に溶解することにより、少なくとも1つの中間層が、少なくとも1つの中間層をインピボで溶解する液体にさらされるように構成されている。

10

#### 【0018】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つの中間層は、不透過性膜である、または不透過性膜を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの中間層は、医薬層の少なくとも1つの層よりも溶解速度が実質的に速い。いくつかの好ましい実施形態において、少なくとも1つの中間層は、医薬層の少なくとも1つの溶解に対してほぼ即時的に溶解する。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの中間層は、単糖類または二糖類、デンプン(例えばトウモロコシまたはジャガイモのデンプン)あるいは当分野において公知の他の錠剤成分の少なくとも1つを含む。いくつかの好ましい実施形態において、少なくとも1つの中間層は、ラクトースを含む。いくつかの好ましい実施形態において、中間層は、それぞれの医薬層の溶解速度と比較してほぼ即時的に、例えば、中間層が溶解することにより、2つの医薬層それぞれの表面積の実質的にすべてがさらされるように溶解する。それ故に、一実施形態において、標準溶解試験において、即時放出層は、製剤に存在する少なくとも2つの医薬層が、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または30分未満で分離する程度で溶解する。

20

#### 【0019】

薬剤の製剤は、薬剤の溶解速度を修正するために、様々な方法および様々な剤形で構成され得る。例えば、放出制御製剤の1種は、持続放出製剤である。持続放出製剤は、遅延性賦形剤(放出調節剤とも称する)などの様々な賦形剤および/または他の同様の即時放出製剤と比較して、インピボ状態で製剤の溶解速度を遅くする(その結果、ゾニサミドの溶解および/または放出が遅くなる)ような方法で選択され、製剤に組み込まれる充填剤を含み得る。それ故に、「同様の」即時放出製剤は、実質的に同一の状態下で、制御放出の代わりに即時放出を提供するように構成されていることを除いて、放出制御製剤と実質的に同一な製剤である。

30

#### 【0020】

本明細書において、「即時放出」という用語は、有効成分(例えば、ゾニサミド、プロピオン、ナルトレキソン、オランザピン、フェンテルミン、トピラマート、メトホルミン、フルオキセチン)の溶解プロファイルを改変するようには構成されない製剤を特定するために使用する。例えば、即時放出製剤は、溶解プロファイルを改変する目的のために含まれている成分を含有していない製剤であり得る。それ故に、即時放出製剤は、標準溶解試験において、薬剤の実質的完全溶解に30分以上かからない製剤を含む。本明細書中で使用する「標準溶解試験」という用語は、米国薬局方(United States Pharmacopeia)第24版(2000年)(USP 24)、1941~1943頁に従って、そこに記載されている装置2を、スピンドル回転速度100rpmおよび溶解媒体である水が37℃あるいは実質的に等価の他の試験条件を使用して実施する試験である。「放出制御」という用語は、本明細書中において通常の意味で使用し、それ故に、それらの溶解プロファイルを改変する成分を組み込んだ製剤を含む。「持続放出」製剤は、放出制御製剤の1種であり、有効成分の溶解プロファイルが、別の同様の即時放出製剤の溶解プロファイルより長い時間に延長されるような成分を医薬組

40

50



成物に加えてある。それ故に、放出制御製剤は、標準溶解試験、インビボの放出プロフィールの代表的条件において、薬剤の実質的完全溶解に30分またはそれ以上かかる製剤を含む。

#### 【0021】

医薬層は、様々な様式で構成されてよい。例えば、いくつかの実施形態において、層は製剤の平坦部分を含む。いくつかの実施形態において、層は製剤の円形部分を含む。いくつかの実施形態において、層は製剤の円錐部分を含む。いくつかの実施形態において、層は製剤の楕円部分を含む。いくつかの実施形態において、層は製剤の横向き部分を含む。いくつかの実施形態において、層は製剤の立方体部分を含む。いくつかの実施形態において、層は製剤のくさび形を含む。いくつかの実施形態において、層は製剤の大部分を含む。大部分は、好ましくは製剤の少なくとも約25%、より好ましくは製剤の少なくとも約50%である。

10

#### 【0022】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つの医薬層は、積層製剤内で別の医薬層と接触した場合に反応する。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの医薬層は別の医薬層と接触した場合に反応しない。

#### 【0023】

いくつかの実施形態において、中間層は、インビボで溶解するように構成されている。溶解は、溶媒和の作用であり、溶質が溶媒に溶解して、溶液を作製する。インビボの溶解は、溶解が、生物体内、あるいは生物から採取した、または生物の一部である生きた組織内において起こることを意味する。生物は、任意の生きた動物、植物、細菌または真菌である。好ましい実施形態において、生物はヒトである。

20

#### 【0024】

いくつかの実施形態において、溶解する中間層は、少なくとも2つの医薬層を分離する。いくつかの実施形態において、2つの医薬層は、異なる医薬組成物を含む。いくつかの実施形態において、中間層が溶解した後で、医薬層は、製剤内でもはや1つにまとまってはいない。いくつかの実施形態において、中間層が溶解した後で、医薬層は実質的にインタクトのままである。1つまたは複数の中間層の溶解後の単一体において元の質量の少なくとも約50%を保持している場合、医薬層は、実質的にインタクトのままである。好ましい実施形態において、1つまたは複数の中間層の溶解後に元の質量の少なくとも約75%を保持している場合、医薬層は、実質的にインタクトのままである。より好ましい実施形態において、1つまたは複数の中間層の溶解後に、元の質量の少なくとも約85%を保持している場合、医薬層は、実質的にインタクトのままである。いくつかの実施形態において、それぞれの医薬層は、異なる溶解速度を有する。溶解速度は、単位時間当たりの医薬層容量の溶媒和である。いくつかの実施形態において、1つまたは複数の医薬層は、同様の溶解速度を有する。好ましくは、1つまたは複数の中間層は、2つ以上の医薬層より速い溶解速度を有する。

30

#### 【0025】

図1Aは、製剤100の好ましい実施形態を例示する。製剤100は、2つの医薬層102Aおよび102Bを含む。医薬層102Aは、医薬組成物を含む。製剤100のいくつかの実施形態において、医薬層102Bは、医薬層102Aの医薬組成物と同じ医薬組成物を含む。製剤100の例示的实施形態において、医薬層102Aは、医薬層102Bの医薬組成物と異なる医薬組成物を含む。製剤100はさらに、中間層106を含む。例示的实施形態において、中間層106はインビボで溶解するように構成されている。

40

#### 【0026】

医薬層102Aおよび102Bはそれぞれ、1つまたは複数の医薬組成物を含む。製剤100において例示したように、医薬層102Aおよび102Bそれぞれの投薬量は同様である。各医薬層の投薬強度もまた、同様であってよい。他の実施形態において、1つの医薬層の投薬量および/または投薬強度は、別の層よりもはるかに多い。投薬量または投薬強度のこの差は、他の層の投薬量を維持しながら1つまたは複数の医薬層の投薬量を増加または減少することに

50

よって、対処される症状の個々に応じた治療を可能にする。製剤内に含まれる薬剤の投薬の量または強度は、当然のことながら、治療される対象、対象の体重、苦痛の重篤度、投与方法および処方する医師の判断に依存するであろう。

【0027】

例示した製剤100は、限定するものではないが、患者における、減量の実施、食欲抑制および/または肥満に関連する病態の治療のための薬剤を含む。具体的には、例示した医薬層102Aは、ゾニサミドを含み、医薬層102Bはプロピオンを含む。中間層106は、ラクトースあるいは適切な単糖類、二糖類またはデンプンを含む。別の実施形態において、医薬層の1つまたは複数はナルトレキソンを含み、医薬層の1つまたは複数はプロピオンを含み、少なくとも1つの中間層は単糖類、二糖類またはデンプンを含む。別の実施形態において、医薬層の1つまたは複数はナルトレキソンを含み、医薬層の1つまたは複数はゾニサミドを含み、少なくとも1つの中間層は単糖類、二糖類またはデンプンを含む。別の実施形態において、医薬層の1つまたは複数はナルトレキソンを含み、医薬層の1つまたは複数はフルオキセチンを含み、少なくとも1つの中間層は単糖類、二糖類またはデンプンを含む。別の実施形態において、医薬層の1つまたは複数はオランザピンを含み、医薬層の1つまたは複数はゾニサミドを含み、少なくとも1つの中間層は単糖類、二糖類またはデンプンを含む。別の実施形態において、医薬層の1つまたは複数はメトホルミンを含み、医薬層の1つまたは複数はゾニサミドを含み、少なくとも1つの中間層は単糖類、二糖類またはデンプンを含む。別の実施形態において、医薬層の1つまたは複数はフェンテルミンを含み、医薬層の1つまたは複数はトピラマートを含み、少なくとも1つの中間層は単糖類、二糖類またはデンプンを含む。

10

20

【0028】

いくつかの実施形態において、製剤中に1つの薬剤が存在することにより、製剤内の1つまたは複数の他の薬剤の、望ましい生理作用が強化される、および/または望ましくない生理作用が縮小される。いくつかの実施形態において、製剤中に1つまたは複数の薬剤が存在することにより、個々の製剤が単独で投与される場合の、1つまたは複数の同様の薬剤の相加的生理作用を上回り、薬剤の望ましい生理作用が強化される。

【0029】

図1Bは、矢印108で表されるように、液体が中間層106を溶解し始める際の図1Aの製剤100を例示する。例示された実施形態において、液体は、唾液、汗、糜粥、粘液および胆汁から選択される少なくとも1つの体液を含む。中間層106が溶解するため、示されるように医薬層102Aおよび102Bが分離し始める。上記のように、いくつかの実施形態において、各医薬層は同じ医薬組成物を含む。しかし、例示された実施形態において、医薬層102Aおよび102Bは、それぞれ異なる医薬組成物を含む。いくつかの実施形態において、医薬層の1つまたは複数放出制御製剤を含む。いくつかの実施形態において、放出制御製剤の1つまたは複数は、持続放出製剤を含む。

30

【0030】

図1Cは、中間層106が完全に溶解した後の、図1Aの積層製剤100を例示する。医薬層102Aおよび102Bは分離され、実質的にインタクトのままである。

【0031】

図2Aは、第2の積層製剤200の実施形態を例示する。第2の製剤200は、第2の医薬層202A、202Bおよび202Cを含む。いくつかの実施形態において、第2の医薬層202A、202Bおよび202Cの2つ以上は同じ医薬組成物を含む。例示された実施形態において、医薬層202A、202Bおよび202Cはそれぞれ、異なる医薬組成物を含む。第2の製剤200はさらに、インビボで溶解するように構成された中間層106を含む。

40

【0032】

図2Bは、図2Aの第2の積層製剤200を例示する。矢印108により表されるように、体液が中間層106を溶解し、第2の医薬層202A、202Bおよび202Cが分離され、実質的にインタクトのままである。

【0033】

50

図3は、第3の積層製剤300の実施形態を例示する。第3の製剤300は、中間層106に隔てられた第3の医薬層302A、302Bおよび302Cを含む。第3の医薬層302A、302Bおよび302Cのそれぞれは、1つまたは複数の医薬組成物を含む。第3の積層製剤300に例示するように、第3の医薬層302Aは、第3の医薬層302Bと同様の投薬容量を含む。しかし、第3の医薬層302Cは、第3の医薬層302Aまたは302Bより多くの投薬容量を含む。図1に関して上で述べたように、製剤内の特定の医薬層の投薬量または投薬強度を変化させることにより、特定の症状の個々に応じた治療が可能となる。

【0034】

図4は、第4の積層製剤400の実施形態を例示する。第4の製剤400は、限定するものではないが、第4の医薬層である402Aおよび402Bならびに中間層106を含む。第4の医薬層402Aは、第1の薬剤404Aおよび第2の薬剤404Bを含む。第1の薬剤404Aおよび第2の薬剤404Bは、他と物理的に接触するように第4の医薬層402A内に位置し、層402A内において、第2の薬剤404Bから第1の薬剤404Aを分離する中間層106はない。同様に、第4の医薬層402Bは、第3の薬剤404Cおよび第4の薬剤404Dを含み、第3の薬剤404Cと第4の薬剤404Dとを分離する中間層106はない。

10

【0035】

第4の製剤400において、中間層106は、第4の医薬層402Cと402Bとの間に配置される。この実施形態において、中間層106の端は、第4の医薬層402Cおよび402Bと並んでいない。スペース408により、体液は相互作用が可能になり、中間層106は溶解される。それ故に、中間層106は第4の製剤400の外側の端とぴったり重なっていないが、中間層106は、接触による溶解の目的のために、体液にさらされる。

20

【0036】

図5は、分離が起こった後を描いた、第5の積層製剤500の実施形態を例示する。第5の製剤500は、限定するものではないが、第5の医薬層502Aおよび502Bを含む。第5の医薬層502Aおよび502Bは、限定するものではないが、それぞれ1つまたは複数の医薬組成物を含む。

【0037】

第5の製剤500は、第1の中間層506Aおよび第2の中間層506Bをさらに含む。いくつかの実施形態において、第1の中間層506Aは、第5の医薬層502Aおよび502Bを物理的かつ化学的に分離するように構成されている。いくつかの実施形態において、第2の中間層506Bは、第5の医薬層502Aおよび502Bを物理的かつ化学的に分離するように構成されている。第1の中間層506Aおよび第2の中間層506Bはインピボで溶解するように構成された1つまたは複数の製剤を、それぞれ含む。

30

【0038】

図6は、第6の積層製剤600の実施形態を例示する。第6の製剤600は、限定するものではないが、第6の医薬層602Aおよび602Bならびに中間層106を含む。第6の製剤600は、レンズ型に構成され、それぞれの医薬層602Aおよび602Bは、単一の凸面型を含む。

【0039】

医薬層は、様々な形状で構成され得る。例えば、医薬層は、楕円型、球形、長方形、正方形、または扁平な形に構成され得る。いくつかの実施形態において、製剤は、充填剤または賦形剤を組み合わせ、後の投与のために、錠剤、顆粒またはカプセル中に配置される。いくつかの実施形態において、錠剤は、球形、楕円形、レンズ型、またはカプセル型に構成される。

40

【0040】

図7は、第7の積層製剤700の別の実施形態を例示する。第7の製剤700は、限定するものではないが、第7の医薬層702A、702B、702C、702D、702Eおよび702Fを含む。第7の医薬層702A、702B、702C、702D、702Eおよび702Fは、1つまたは複数の医薬組成物をそれぞれ含む。第7の医薬層702A、702B、702C、702D、702Eおよび702Fは、それぞれくさび形である。第7の製剤700は、第7の医薬層702B、702Cおよび702Dの間、ならびにまた第7の医薬層702A、702Fおよび702Eの間に配置された中間層106をさらに含む。上記のように、中間層106は、ある種の体液に接触することによりインピボで溶解するように構成されている。第7

50

の製剤700は、第7の医薬層702Aおよび702Bの間、ならびに第7の医薬層702Dおよび702Eの間に配置された特有の中間層706をさらに含む。特有の中間層706は、中間層106を溶解する身体的状態と異なる身体的状態下で溶解するように構成されている。特有の中間層706の溶解において、第7の医薬層702Aおよび702Bならびに第7の医薬層702Dおよび702Eは、実質的にインタクトのままである。

【0041】

例えば、中間層106が、ヒト患者において、胃の酸性状態下で溶解するように構成された場合、特有の中間層706は、製剤700が十二指腸に達した後でのみ溶解するように構成され得る。いくつかの実施形態において、医薬層の少なくとも1つは、腸溶性コーティングを含む。

10

【0042】

製剤の製造

上記のように、製剤は、患者への投与を容易にするために様々な形状および大きさで構成され得る。錠剤に構成される製剤の製造は、当分野において公知のステップを含む。例えば、錠剤は、湿式造粒、乾式造粒または直接圧縮を介して調製され得る。積層製剤は、同様の方法で錠剤形態に構成され得る。それぞれの医薬層を製造するために、1つまたは複数の薬剤を、例えば、結晶、非晶質または粉末形態で得、希釈剤および/または賦形剤と混合し、または混合せずに、圧力で固体にする。固体医薬層を他の医薬層および/または中間層と合わせ、望ましい錠剤配列に、圧力を用いて構成する。

20

【0043】

いくつかの実施形態において、製剤は、限定するものではないが、ポリビニルピロリジン(ポリビニルピロリドン)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、メチルセルロース(MC)、酢酸ビニル/クロトン酸コポリマー、メタクリル酸コポリマー(Eudragit)、無水マレイン酸/メチルビニルエーテルコポリマーの1つまたは複数を含む。

【0044】

いくつかの実施形態において、製剤は、限定するものではないが、放出制御製剤を含む。いくつかの実施形態において、この放出制御製剤は、限定するものではないが、持続放出製剤を含む。

30

【0045】

肥満治療のための製剤

いくつかの実施形態において、積層製剤は、肥満の治療のために使用できる。肥満は、体内に過剰な脂肪が蓄積されることを特徴とする障害である。肥満は、疾患の主原因の1つとして認識されており、世界的な問題として浮上している。高血圧、非インスリン依存性糖尿病、動脈硬化、脂質異常症、ある種の癌、睡眠時無呼吸および変形性関節炎などの、肥満からの合併症の増加事実は、一般集団における肥満の増加事実と関連がある。

【0046】

1994年以前は、肥満は、一般的に心理的問題であると考えられていた。1994年に肥満ホルモンであるレプチンが発見されると、ある場合において、肥満は生化学的基盤を有するという認識が提出された。この認識に対する推論は、肥満の治療は化学的取組みによって達成できるという考えであった。このときから、このような化学的治療の多くが市場に参入してきた。

40

【0047】

患者における減量の実施、食欲抑制および/または肥満に関連する病態の治療の様々な方法は、特定の薬剤またはその組合せを投与するステップを含む。例えば、多くの文献が、減量を実施するための、抗いれん薬、オピオイド拮抗薬および/またはノレピネフリン再摂取阻害剤(NRI)を含む特定の減量用製剤の、それを必要とする患者への投与を記載している。例えば、米国特許出願公開第2004/0033965号、第2004/0198668号、第2004/0254208号、第2005/0137144号、第2005/0143322号、第2005/0181070号、第2005/0215552号、第2005/0277579号、第2006/0009514号、第2006/0142290号、第2006/0160750号および第20

50

06/0079501号を参照されたい。すべてこれらを、その全体を参照により本明細書に組み込む。体重の増加は、ある最新の抗鬱剤、特にパロキセチン(PAXIL(登録商標)、PAXIL CR(登録商標))およびミルタザピンに伴う主要な懸念事項になっている(Fava、J.Clin.Psych. 61(suppl.11):37~41(2000年)、Carpenter他、J.Clin.Psych.60:45~49(1999年)、Aronne他、J.Clin.Psych.64(suppl.8):22~29(2003年)、これら両方を、参照によりその全体を本明細書に組み込む)。

#### 【0048】

ブプロピオン、ゾニサミド、放出制御ゾニサミドおよびそれらの併用に関する他の記述は、2005年11月28日提出の米国特許仮出願第60/740,034号、2006年7月19日提出の第60/832,110号、2006年8月4日提出の第60/835,564号および「COMBINATION OF BUPROPION AND A SECOND COMPOUND FOR AFFECTING WEIGHT LOSS」と題した、2005年8月1日提出の米国特許出願第11/194,201号に記載されており、これらすべてを、その全体を参照により本明細書に組み込む。

10

#### 【0049】

個体における減量の実施、食欲抑制および/または肥満に関連する病態の治療に有用な医薬組成物の投与方法に関して、放出制御製剤が、このような薬物の投与により起こり得るマイナスの副作用のすべてではないが一部の抑制に役に立つ。しかし、放出制御製剤であっても、特定の抗けいれん剤またはオピオイド受容体拮抗薬を全量で投与することにより、初期に重度の有害な副作用を被ることがある。それ故に、少なくとも初期には、患者は、限定するものではないが、抗けいれん剤またはオピオイド受容体拮抗薬を含み得る所定の薬剤を全量投与することには耐えられないと思われる。この不耐容は、より重度の副作用ならびに/あるいは薬物治療および/または治療プログラムの早すぎる放棄をもたらし得る。

20

#### 【0050】

薬剤の併用投与、例えば、限定するものではないが、抗けいれん薬またはオピオイド受容体拮抗薬と、抗鬱薬との組合せを含む併用は、抗けいれん薬の減量効果を強化することができるが、抗けいれん薬またはオピオイド受容体拮抗薬の投与に付随することのある初期の有害な副作用を必ずしも排除しない。いくつかの実施形態において、ある系は、肥満治療の期間に副作用を最小にするための積層医薬品を含む。いくつかの実施形態において、ある方法は、抗けいれん薬またはオピオイド受容体拮抗薬を含む積層製剤を投与し、患者の初期の有害な副作用を最小にする、または排除しながら減量を実施するステップを含む。

30

#### 【0051】

それ故に、いくつかの好ましい実施形態において、積層製剤は肥満の治療および/または減量の実施に有用である。いくつかの好ましい実施形態は、抗鬱薬および抗けいれん薬の少なくとも1つを含む。他の好ましい実施形態は、抗鬱薬およびオピオイド受容体拮抗薬の少なくとも1つを含む。他の好ましい実施形態は、抗けいれん薬およびオピオイド受容体拮抗薬の少なくとも1つを含む。他の好ましい実施形態は、抗けいれん薬および抗糖尿病薬の少なくとも1つを含む。

#### 【0052】

40

##### 抗鬱薬および心理療法

いくつかの実施形態において、抗鬱薬は、ドーパミン再摂取阻害剤またはドーパミン受容体拮抗薬を含む。ドーパミン再摂取阻害剤の例は、限定するものではないが、フェンテルミンおよびその医薬として許容し得る塩またはプロドラッグを含む。ドーパミン受容体拮抗薬の例は、限定するものではないが、ハロペリドール、オカペリドン、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、アミスルプリドおよびピモジドならびにそれらの医薬として許容可能な塩およびプロドラッグを含む。いくつかの実施形態において、抗鬱薬はノルエピネフリン再摂取阻害剤を含む。ノルエピネフリン再摂取阻害剤の例は、限定するものではないが、ブプロピオン、チオニソキセチン、アトモキセチンおよびレボキセチンならびにそれらの医薬として許容可能な塩およびプロドラッグを含む。他の実施形態は、限

50

定するものではないが、抗鬱薬がドーパミン作動薬であるものを含む。市販のドーパミン作動薬は、カベルゴリン、アマンタジン、リスリド、ベルゴリド、ロピニロール、プラミペキソールおよびプロモクリプチンを含む。いくつかの実施形態において、抗鬱薬は、セロトニン再摂取阻害剤を含む。セロトニン再摂取阻害剤の例は、限定するものではないが、フルオキセチンおよびその医薬として許容可能な塩およびプロドラッグを含む。

【0053】

本明細書の開示を通して、「医薬として許容可能な塩」という用語は、投与される生物に著しい刺激を起こさず、生物活性および化合物の特性を無効にしない化合物の製剤を指す。医薬としての塩は、この開示の化合物を、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などの無機酸と反応させることによって得られる。医薬としての塩はまた、この開示の化合物を、塩基と反応させ、アンモニウム塩などの塩、ナトリウム塩またはカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩またはマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、トリ(ヒドロキシメチル)メチルアミンなどの有機塩基の塩ならびにそれらとアルギニン、リシンなどのアミノ酸との塩を形成させることによって得られる。

10

【0054】

「プロドラッグ」という用語は、インビボで親薬剤に転換する医薬品を指す。プロドラッグは、多くの場合、ある状況において、親薬剤より投与しやすいので有用である。例えば、プロドラッグは、親薬剤が経口投与不可であるのに対して、経口投与可能である。プロドラッグはまた、医薬組成物の溶解性が親薬剤より改善され、または触知性の増加を示し、またはより容易に処方することができる。

20

【0055】

プロドラッグの限定されない例は、水溶性であることが移動性に不利である細胞膜の通過を容易にするためにエステルとして(「プロドラッグ」)投与されるが、その後、水溶性であることが有益である細胞内では、活動エンティティであるカルボン酸に代謝的に加水分解される、本開示の化合物である。プロドラッグのさらなる例は、ペプチドが代謝され活性部分が提供される、酸性基に結合した短鎖ペプチド(ポリアミノ酸)であり得る。

【0056】

化学名が、(±)-1-(3-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]-1-プロパノンであるブプロピオンは、ZYBAN(登録商標)およびWELLBUTRIN(登録商標)として市販されている薬剤の有効成分であり、普通は塩酸塩として投与される。本開示を通して、「ブプロピオン」という用語を使用する時はいつも、この用語が、遊離塩基としての、またはその生理的に許容可能な塩としての、またはブプロピオンの代謝産物またはその塩としてのブプロピオンを含むことを理解されたい。

30

【0057】

本明細書中に記載の方法および組成物に包含されるのに適したブプロピオンの代謝産物は、ブプロピオンのエリトロ-およびトレオ-アミノアルコール、ブプロピオンのエリトロアミノジオールおよびブプロピオンのモルホリノール代謝産物を含む。いくつかの実施形態において、ブプロピオンの代謝産物は、(±)-(2R\*,3R\*)-2-(3-クロロフェニル)-3,5,5-トリメチル-2-モルホリノールである。いくつかの実施形態において、代謝産物は、(-)-(2R\*,3R\*)-2-(3-クロロフェニル)-3,5,5-トリメチル-2-モルホリノールであり、一方、他の実施形態において、代謝産物は、(+)-(2S,3S)-2-(3-クロロフェニル)-3,5,5-トリメチル-2-モルホリノールである。好ましくは、ブプロピオンの代謝産物は、ラダファキシンの一般名により公知である(+)-(2S,3S)-2-(3-クロロフェニル)-3,5,5-トリメチル-2-モルホリノールである。本開示の範囲は、遊離塩基としての、またはその生理的に許容可能な塩としての、上記のブプロピオンの代謝産物を含む。ブプロピオンの放出制御ブプロピオン製剤は、当分野において公知である。例えば、米国特許第6,905,708号は、6から12時間の期間にわたってインビボでブプロピオンを送達するように構成された、1日に1回の投薬量を開示している。

40

50

## 【 0 0 5 8 】

化学名が、2-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-10H-チエノ[2,3-b][1,5]ベンゾジアゼピンであるオランザピンは、統合失調症、急性の双極性障害における急性躁病エピソード、双極性障害における維持治療およびこれらの障害両方に伴う興奮の治療のための主な精神治療薬として使用される。本開示を通して、「オランザピン」という用語を使用する時はいつも、この用語が、遊離塩基としての、またはその生理的に許容可能な塩としての、またはオランザピンの代謝産物またはその塩としてのオランザピンを含むことを理解されたい。

## 【 0 0 5 9 】

オランザピンは、線形の動態を表す。その排泄半減期は、21から54時間の範囲である。定常状態の血漿中濃度には約1週間で達する。オランザピンは、初回通過代謝が多く、生体利用率は食物により影響を受けない。

10

## 【 0 0 6 0 】

精神治療薬は、ミルタザピン、セチプチリン、パロキセチン、ベンラファクシン、オランザピン、ブプロピオン、リスペリドン、ラモトロジン(lamotrogine)、リスペリドン、リチウム塩、バルプロ酸およびそれらの医薬として許容可能な塩またはプロドラッグからなる群から選択できる。いくつかの実施形態において、精神治療薬は、抗鬱薬、片頭痛治療薬、双極性障害治療薬、躁病治療薬、気分安定剤または抗てんかん薬である。抗鬱薬の例は、パロキセチン、ミルタザピンおよびブプロピオンを含む。双極性障害治療薬の例は、リチウム、バルプロエート、カルバメゼピン(carbamezepine)、オキシカルバメゼピン(oxycarbamezepine)、ラモトロジン(lamotrogine)、チアガビン、オランザピン、クロザピン、リスペリドン、クエチアピン、アリピプラゾール、ジブラシドンおよびベンゾジアゼピンを含む。さらに、これらの薬剤の医薬として許容し得る塩またはプロドラッグ、上記の薬剤の持続放出製剤または放出制御製剤ならびに上記の薬剤の組合せもまた含む。

20

## 【 0 0 6 1 】

フルオキセチンは選択的セロトニン再摂取阻害剤(SSRI)であり、その化学名は、N-メチル-3-フェニル-3-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-プロパン-1-アミンであり、鬱病(小児鬱病を含む)、強迫性障害(成人および小児両方の集団において)、神経性過食症、パニック障害、月経前不快気分障害、心気症および身体醜形障害の治療に主に使用される。本開示を通して、「フルオキセチン」という用語を使用する時はいつも、この用語が、遊離塩基としての、またはその生理的に許容可能な塩としての、またはフルオキセチンの代謝産物またはその塩としてのフルオキセチンを含むことを理解されたい。

30

## 【 0 0 6 2 】

フルオキセチンは、およそ72%の生体利用率を有し、血漿中濃度のピークに、6から8時間で達する。フルオキセチンは、血漿タンパク質、大部分はアルブミンと高度に結合する。その排泄半減期は、健康な成人において単回投与後1~3日から4~6日(長期使用後)までの範囲であり、肝臓疾患を有する成人においてはさらに長い。ノルフルオキセチンの半減期はさらに長い(長期使用後16日)。薬剤の完全な排泄には、数週間かかると思われる。

## 【 0 0 6 3 】

SSRIは、フルオキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、パロキセチン、シタロプラム、エスシタロプラム、シブトラミン、デュロキセチンおよびベンラファクシンならびにそれらの医薬として許容可能な塩またはプロドラッグから選択できる。いくつかの実施形態において、SSRIは、フルオキセチンあるいはその医薬として許容可能な塩またはプロドラッグである。

40

## 【 0 0 6 4 】

フルオキセチンは、約24時間の生理学的半減期を有し、一方ナルトレキソンの生理学的半減期は約1.5時間である。しかし、それらの代謝産物は、半減期が24時間を超えることが実証できる。それ故に、ある場合において、1日にフルオキセチンを1回投与し、併せて1日の間に2回または3回以上ナルトレキソンを投与することが有益であり得る。ナルトレキソンは、投薬量を1日に1回投与する場合、徐放性製剤であってもよいが、ナルトレキソ

50

ンは、1日の間に、または12時間の間に徐々に血流の中に入って行く。

【0065】

強迫性障害の症状は、フルオキセチンおよびナルトレキソンを投与された固体において阻害できる。強迫性障害に伴う有害事象は、フルオキセチンおよびナルトレキソンを投与された個体において減少される。強迫性障害に関してフルオキセチンおよびナルトレキシンの両方を投与する効果は、フルオキセチンおよびナルトレキソンを単独で投与することにより期待されるそれらの効果と比較して、相乗的である。

【0066】

最新世代の抗鬱薬は、選択的セロトニン再摂取阻害剤(例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、パロキセチン、シタロプラム、およびエスシタロプラム)、ベンラファクシン、デュロキセチン、ネファゾドン、ミアンセリン、セチプチリン、ピカリン、トラゾドン、シアノプラミンおよびミルタザピンを含む。

【0067】

フェンテルミンは、化学名2-メチル-1-フェニルプロパン-2-アミンおよび2-メチル-アンフェタミンを有する、ドーパミン再摂取阻害剤の例である。本開示を通して、「フェンテルミン」という用語を使用する時はいつも、この用語が、遊離塩基としての、またはその生理的に許容可能な塩としての、またはフェンテルミンの代謝産物またはその塩としてのフェンテルミンを含むことを理解されたい。

【0068】

抗糖尿病薬

いくつかの実施形態において、抗糖尿病薬は、限定するものではないが、ビッグアニド、グルコシダーゼ阻害剤、インスリン、メグリチニド、スルホニル尿素またはチアゾリジンジオンを含む。いくつかの実施形態において、ビッグアニドは、塩酸メトホルミンを含む。いくつかの実施形態において、グルコシダーゼ阻害剤は、限定するものではないが、アカルボースおよびミグリトールを含む。インスリンの例は、限定するものではないが、ヒトインスリン、ブタインスリン、ウシインスリン、ウシ-ブタインスリン、組換えDNAおよび動物源などの異なる供給源からのインスリン、ならびにレギュラー型、NPH型およびLENTE(登録商標)型のインスリンを、含む。インスリンの他の例は、限定するものではないが、様々な型のインスリン(例えば、NPHおよびレギュラーのヒトおよびブタのインスリン)の混合物を含む。インスリンの他の例は、Insulin Lispro ProtamineおよびInsulin Injection(rDNA起源)の混合物、Human Insulin Isophane SuspensionおよびHuman Insulin Injectionの50/50(または70/30)混合物、NPH Human Insulin Isophane SuspensionおよびHuman Insulin Injection(rDNA)の70/30混合物、インスリングルルギン、インスリンリスプロ、インスリンアスパルトならびに亜鉛結晶またはリン酸バッファーなどの他の成分と混合したインスリンを含む。インスリンは、サッカロミセス・セレビシエ(*Saccharomyces cerevisiae*)または他の供給源からであってよい。メグリチニドの例は、限定するものではないが、ナテグリニドおよびレパグリニドを含む。スルホニル尿素の例は、限定するものではないが、グリメピリド、グリブリド、グリベンクラミド、グリキドン、グリクラジド、クロルプロパミド、トルブタミド、トラザミドおよびグリビジドを含む。チアゾリジンジオンの例は、限定するものではないが、ロジグリタゾンおよびピオグリタゾンを含む。さらに、上記の薬剤の持続放出製剤ならびに上記の薬剤の組合せおよびそれらの医薬として許容可能な塩またはプロドラッグもまた含む。

【0069】

上記のように、ある実施形態において、抗糖尿病薬はメトホルミンである。化学名が、1-(ジアミノメチリデン)-3,3-ジメチル-グアニジンであるメトホルミンは、2型糖尿病、特に肥満およびインスリン耐性に伴う場合の治療に多く使用される。メトホルミンは、糖尿病の心臓血管系の合併症を減少させることが証明されている。

【0070】

抗けいれん薬

いくつかの実施形態において、抗けいれん薬は、限定するものではないが、ゾニサミド



、トピラマート、ネムブタル、ロラゼパム、クロナゼパム、クロラゼブ酸、チアガビン、ガバペンチン、フォスフェニトイン、フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸、フェルバメート、レベチラセタム、オキシカルバゼピン、ラモトリジン、メトスクシミドおよびエトスクシミドを含む群から選択される。

【 0 0 7 1 】

ゾニサミドは、部分発作起始の成人のための補助療法として指示される市販の抗けいれん薬である。いずれの特定の理論にも縛られるものではないが、抗てんかん活性の機序は、(1)ナトリウムチャネル遮断および(2)内部T型カルシウム発現の減少であろうと考えられている。さらに、ゾニサミドは、塩化物の流動を変えることなく、GABA/ベンゾジアゼピン受容体複合体に結合する。さらに、ゾニサミドは、セロトニン作動性神経伝達およびドーパミン作動性神経伝達を容易にし、炭酸脱水酵素に対して弱い阻害効果を示す。

10

【 0 0 7 2 】

ゾニサミドは、一次性肥満を示す患者において、(市販の減量薬と比較して)有意な減量を起こすことが示されている。セロトニン、ドーパミンおよび炭酸脱水酵素のCNS濃度に対するゾニサミドの作用は、この効果に関与すると仮定されている。ゾニサミドがセロトニンおよびドーパミンの合成速度を上昇させることは、本明細書中において証明されている。さらに、ゾニサミドがドーパミンD2受容体を刺激するという提唱も証明されている。

【 0 0 7 3 】

ゾニサミドは、放出制御または持続性放出の錠剤またはゲル形態に処方できる。このことは、ゾニサミドを新たに処方された患者が、数日間にわたって投与量レベルを上げることが可能にする。剤形によるこの上昇は、患者が、患者に対するゾニサミドの初回投与の際に示されているマイナスの副作用のいくつかを避けることを可能にする。これらの初回副作用のいくつかは、体に対するショックを含む。全量のゾニサミドを用いて開始した患者は、ある期間にわたって投薬量に順応するであろうが、体に対する初回ショックを伴うマイナスの副作用は、数日にわたって投薬量を増加する方法により避けることができる。

20

【 0 0 7 4 】

ブプロピオンなどの薬剤を用いた医薬組成物において、積層錠剤で持続放出ゾニサミドを投与する方法は、生体利用率を最大にしながら体に対するショックを減少させることができ、それ故に、体重増加の防止および/または肥満の治療のための最大の効果を有する。

30

【 0 0 7 5 】

正確な投薬量は薬剤ごとに決定されるであろうが、ほとんどの場合、投薬量に関したいくつかの一般化が可能である。限定するものではないが、ブプロピオン、ゾニサミド、放出制御ゾニサミドおよびそれらの組合せを含む薬剤の適切な単位投薬量のいくつかの記述が、CONTROLLED RELEASE FORMULATION OF ZONISTMTDEと題した、2005年11月28日提出の米国仮特許出願第60/740034号およびCOMBINATION OF BUPROPION AND A SECOND COMPOUND FOR AFFECTING WEIGHT LOSSと題した、2005年8月1日提出の米国特許出願第11/194202号(これらを、参照によりその全体を本明細書に組み込む)、および前述の米国特許公開第2005/0215552号および第2006/0079501号に記載されている。

【 0 0 7 6 】

40

いくつかの実施形態において、抗けいれん薬は、 $\gamma$ -アミノ酪酸(GABA)阻害剤、GABA受容体拮抗薬またはGABAチャネル調節因子である。「GABA阻害剤」は、GABAのGABA受容体への結合を妨げることによって、またはこのような結合の効果を最小にすることによってのいずれかで、細胞内におけるGABAの産生を減少させる、細胞からのGABAの放出を減少させる、またはその受容体においてGABAの活性を減少させる化合物を意味する。GABA阻害剤は、5-HT<sub>1b</sub>作動薬またはNPY/AgRP/GABAニューロンの活性を阻害する別の薬剤であってよい。さらに、GABA阻害剤は、AgRP遺伝子の発現を抑制できる、またはGABA阻害剤は、AgRPの産生および放出を抑制できる。しかし、5-HT<sub>1b</sub>作動薬は、GABA経路の阻害剤として作用することなくNPY/AgRP/GABAニューロンを阻害できる(したがって、プロオピオメラノコルチン(POMC)ニューロンを活性化する)。

50

## 【0077】

他のある実施形態において、GABA阻害剤は、POMC遺伝子の発現を増加させる。これらの実施形態のいくつかにおいて、GABA阻害剤は、POMCタンパク質の産生または放出を増加させる。ある他のこれらの実施形態において、GABA阻害剤は、POMC発現ニューロンに関する活性を増加させる。

## 【0078】

いくつかの実施形態において、GABA阻害剤はトピラマートである。化学名が2,3:4,5-Bis-O-(1-メチルエチリデン)- $\beta$ -D-フルクトピラノーススルファメートであるトピラマートは、てんかん、レノックス・ガストー症候群(発作および発育遅延を起こす障害)、神経障害性疼痛、双極性障害、過食症の減少を含む肥満、アルコール依存症、心的外傷後ストレス障害、乳児けいれん、神経性過食症または強迫性障害の治療のために、あるいは禁煙を支援する、または片頭痛を防止するために多く使用される。一般的に、トピラマートの初回投与量は低く、ゆっくりとしたステップで増加する。普通の初回投与は、2回の単回投与で、1日に25から50mgである。推奨される増加分は様々であるが、1または2週間ごとに普通25mgと50mgの間である。治療を維持するための通常投与は、限定するものではないが、およそ1日に100から200mgである。

## 【0079】

## オピオイド受容体拮抗薬

ある実施形態において、オピオイド拮抗薬は、哺乳動物において $\mu$ -オピオイド受容体(MOP-R)に拮抗する。哺乳動物は、限定するものではないが、マウス、ラット、ラビット、モルモット、イヌ、ネコ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、サル、チンパンジーおよび類人猿などの霊長類ならびにヒトを含む群から選択できる。

## 【0080】

いくつかの実施形態において、オピオイド拮抗薬は、限定するものではないが、アルビモパン、ノルビナルトルフィミン、ナルメフェン、ナロキソン、ナルトレキソン、メチルナルトレキソン、およびナロルフィンならびにそれらの医薬として許容可能な塩およびプロドラッグを含む群から選択される。

## 【0081】

他の実施形態において、オピオイド拮抗薬は、部分オピオイド作動薬である。この種の化合物は、オピオイド受容体においていくつかの作動薬活性を有する。しかし、それらは弱い作動薬であるため、事実上の拮抗薬として機能する。部分オピオイド作動薬の例は、限定するものではないが、ペンタコジン、ブプレノルフィン、ナロルフィン、プロピラムおよび、ロフェキシジンを含む。

## 【0082】

以下に示したナルトレキソン、(17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルフィナン-6-オン)は、アルコール依存症およびオピオイド依存症の管理に主に使用されるオピオイド受容体拮抗薬である。ナルトレキソンなどの $\mu$ -亜型選択的オピオイド拮抗薬は、肥満(Glass, M.J.; Billington, C.J.; Levine, A.S. *Neuropeptides* 1999年、33、350)およびCNS障害(Reneric, J.P.; Bouvard, M.P. *CNS Drugs* 1998年、10、365)の治療のための薬剤として、現在関心を集めている。

## 【0083】

ナルトレキソンは、その塩酸塩、塩酸ナルトレキソンとしてREVIA(商標)の商標で市販されている。REVIA(商標)は、100mgの強度を有するナルトレキシンの即時放出製剤である。即時放出ナルトレキソンは非常に速く最高血漿中濃度に達し、通常 $T_{max}$ はおよそ1時間である。即時放出ナルトレキソンは、吐き気などの副作用を誘導する可能性があり、それは最高血漿中濃度( $C_{max}$ )に起因している。

## 【0084】

副作用を改善するために十分緩慢であるが、優れた生体利用率を達成するために十分速い速度のナルトレキシンの放出をもたらすことのできるナルトレキシンの経口投与量は、投与の順守および利便性に有意な改善を提供する。同様に、胃腸の副作用の発生を低減す

10

20

30

40

50

る改善された剤形が、重要であると思われる。

【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態において、ナルトレキソンの経口剤形は、50mgの即時放出ナルトレキソン錠剤の約75%から約125%の間のAUCを提供するために有効である。いくつかの実施形態において、ナルトレキソンの経口剤形は、50mgの即時放出ナルトレキソン錠剤の $C_{max}$ の約80%以下である $C_{max}$ を提供するために有効な量の遅延性賦形剤を提供する。

【 0 0 8 6 】

放出制御または持続放出性のナルトレキソン製剤は、本明細書中にその全体を参照により組み込まれた、2006年6月5日提出の米国特許仮出願第60/811,251号に記載されている。いくつかの実施形態において、ナルトレキソンの経口剤形は、50mgの即時放出ナルトレキソン錠剤の約75%から約125%の間のAUCを提供するために有効である。いくつかの実施形態において、ナルトレキソンの経口剤形は、50mgの即時放出ナルトレキソン錠剤の $C_{max}$ の約80%以下である $C_{max}$ を提供するために有効な量の遅延性賦形剤を含む。

【 0 0 8 7 】

本明細書中に提供されたガイダンスにより情報提供された当業者は、本明細書中に記載された経口剤形を処方できる。例えば、当業者は、限定するものではないが、50mgの即時放出ナルトレキソン錠剤の約75%から約125%の間のAUCを提供するために有効な量のナルトレキソンおよび50mgの即時放出ナルトレキソン錠剤の $C_{max}$ の約80%以下である $C_{max}$ を提供するために有効な量の適切な遅延性賦形剤を含む経口剤形を処方できる。さらに、本明細書中に提供されたガイダンスにより、当業者は、視床下部におけるオピオイド受容体の80%以上を守ることを特徴とする薬学的プロファイルを有する経口剤形を処方できる。

【 実施例 】

【 0 0 8 8 】

以下は、本開示の積層製剤に形成され得る医薬組成物として見出された具体例である。

【 0 0 8 9 】

【 表 1 】

表1:ブプロピオンを含む持続放出(SR)錠剤の処方

成分	ブプロピオン SR量70mg/錠	ブプロピオン SR量90mg/錠
ブプロピオン HCL、USP	70.0 mg	90.0 mg
微結晶セルロース、NF(Avicel PH 101)	173.3 mg	153.3 mg
ヒドロキシプロピルセルロース、NF(Klucel HXF)	56.7 mg	56.7 mg
システイン HCL、NF	12.5 mg	12.5 mg
ステアリン酸マグネシウム、NF	2.5 mg	2.5 mg
錠剤重量	315.0 mg	315.0 mg

【 0 0 9 0 】

【表 2】

表2:ゾニサミドを含む持続放出(SR)錠剤の処方

成分	ゾニサミド SR量30mg/錠	ゾニサミド SR量60mg/錠	ゾニサミド SR量90mg/錠	
ゾニサミド	30 mg	60 mg	90 mg	
Klucel	110 mg	35 mg	35 mg	10
ラクトース	55 mg	70 mg	60 mg	
コロイド状二酸化ケイ素、NF	2 mg	2 mg	2 mg	
クロスポビドン	20 mg	14 mg	14 mg	
ステアリン酸マグネシウム、NF	6 mg	6 mg	6 mg	20
微結晶セルロース、NF	127 mg	163 mg	143 mg	

【 0 0 9 1 】

【表 3】

表3:ナルトレキソンを含む持続放出(SR)錠剤の処方

成分	%/錠 「12.5%HPMC」 SR高速	%/錠 「30%HPMC」 SR中速	%/錠 「44%HPMC」 SR低速
ナルトレキソン (5 mg)	6.667	6.667	6.667
ヒドロキシプロピルメチル セルロース (Methocel K15 Premium)	10.000	30.000	44.333
一般的 QBQ01 プラセボ顆粒	81.733	61.833	47.500
コロイド状二酸化ケイ素、NF (Cab-O-Sil M5P)	1.000	0.500	1.000
エデト酸ナトリウム	0.1	.	.
ステアリン酸マグネシウム、 NF、Ph.Eur.(植物源) (Grade 905-G)	0.500	6.667	0.500
	100.000	100.000	100.000

10

20

30

## 【0092】

それ故に、上の表1～3に例示するように、製剤の実施形態は、ブプロピオン、ゾニサミドおよび/またはナルトレキシソンの放出制御製剤(例えば、例示した実施例における持続放出製剤)を含み得る。一実施形態において、積層製剤は、放出制御ゾニサミドを含む第1の層およびブプロピオンを含む第2の層を含む錠剤である。別の実施形態において、積層製剤は、放出制御ナルトレキソンを含む第1の層および放出制御ブプロピオンを含む第2の層を含む錠剤である。いくつかの実施形態において、第1の層および第2の層は、ラクトースまたは他の適切な速溶性成分を含む中間層によって分離されている。

## 【0093】

製剤の経口剤形は、所望であれば、有効成分を含有する1つまたは複数の単位剤形を含み得る単位剤形包装で提示できる。単位剤形包装は、例えば、プリスターバックなどの金属またはプラスチックのホイルを含み得る。単位剤形包装には、投与に関する指示書を添付できる。単位剤形包装はさらに、医薬品の製造、使用または販売を規制する行政機関によって規定された形態で、容器に関連する注意書きを添付でき、その注意書きはヒトまたは動物用を投与するための薬剤の形態の、この機関による承認を反映している。このような注意書きは、例えば、薬剤の処方に関して米国食品医薬品局によって承認されたラベルまたは承認された製品挿入物であってよい。適合する医薬担体に処方された、本開示の化合物を含む組成物はまた、調製され、適切な容器に入れられ、指示された病態の治療に関するラベルを貼られてよい。

40

## 【0094】

減量用医薬品を投与する新規な方法または系は、本出願と同じ日に提出された、「METH

50

ODS FOR ADMINISTERING WEIGHT LOSS MEDICATIONS」と題する同時係属出願に記載されており、その全体を本明細書中に参照により組み込む。

【0095】

いくつかの実施形態において、減量用医薬品は、設定期間の間、1日に少なくとも1回、2回または3回提供され、設定期間は、少なくとも、少なくとも約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、または30の連続した日の任意の範囲、それ未満、約それ未満、それと同じまたはその間、あるいは少なくとも、少なくとも約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、または30の連続した週の任意の範囲、それ未満、約それ未満、それと同じまたはその間、あるいは少なくとも、少なくとも約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、または30の連続した月の任意の範囲、それ未満、約それ未満、それと同じまたはその間であり得る。本明細書中に記載された任意の製剤における薬剤の量は、限定するものではないが、少なくとも、少なくとも約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または5000mgの任意の範囲、それ未満、約それ未満、それと同じまたはその間の量を含む。

10

20

【0096】

一実施形態において、2つ以上の医薬品有効成分を投与するための積層製剤は、第1の医薬品有効成分を含む第1の医薬層、第2の医薬品有効成分を含む第2の医薬層、および第1の医薬層と第2の医薬層との間に配置された少なくとも1つの中間層を含み、少なくとも1つの中間層は、インビボで溶解することにより、第1の医薬層および第2の医薬層が実質的にインタクトのままであるように構成されている。

【0097】

いくつかの実施形態において、第1の医薬層および第2の医薬層のそれぞれは、同様の組成物の単一圧縮錠と実質的に同様の溶解プロファイルを備える。いくつかの実施形態において、第1の医薬層および第2の医薬層のそれぞれは、異なる医薬組成物を含む。いくつかの実施形態において、第1の医薬層および第2の医薬層の少なくとも1つは、放出制御医薬組成物を含む。いくつかの実施形態において、放出制御医薬組成物は、持続放出医薬組成物を含む。

30

【0098】

いくつかの実施形態において、第1の医薬層および第2の医薬層の少なくとも1つは、ゾニサミドを含む。いくつかの実施形態において、ゾニサミドは放出制御ゾニサミドを含む。いくつかの実施形態において、放出制御ゾニサミドは、持続放出ゾニサミドを含む。いくつかの実施形態において、第1の医薬層および第2の医薬層の少なくとも1つは、ブプロピオンを含む。いくつかの実施形態において、ブプロピオンは放出制御ブプロピオンを含む。いくつかの実施形態において、放出制御ブプロピオンは、持続放出ブプロピオンを含む。いくつかの実施形態において、第1の医薬層および第2の医薬層の少なくとも1つは、ナルトレキソンを含む。いくつかの実施形態において、第1の医薬層および第2の医薬層の少なくとも1つは、フルオキセチンを含む。

40

【0099】

いくつかの実施形態において、第1の医薬層および第2の医薬層の少なくとも1つは、オランザピンを含む。いくつかの実施形態において、第1の医薬層および第2の医薬層の少なくとも1つは、抗糖尿病薬を含む。いくつかの実施形態において、抗糖尿病薬はメトホルミンを含む。いくつかの実施形態において、第1の医薬層および第2の医薬層の少なくとも1つは、トピラマートを含む。いくつかの実施形態において、第1の医薬層および第2の医薬層の少なくとも1つは、フェンテルミンを含む。いくつかの実施形態において、少なく

50

とも1つの中間層は単糖類、二糖類またはデンプンの少なくとも1つを含む。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの中間層は、ラクトースを含む。

【0100】

一実施形態において、患者における減量の実施、食欲抑制および/または肥満に関連する病態の治療のための方法は、積層製剤の初回投薬量を、それを必要とする患者に初日に提供するステップと、積層製剤の2回目の投薬量を、患者に2日目に提供するステップとを含む。いくつかの実施形態において、初回投薬量は2回目の投薬量より多い。いくつかの実施形態において、2回目の投薬量は初回投薬量より多い。

【0101】

一実施形態において、患者における肥満に関連する病態の治療のための方法は、請求項1に記載の積層製剤の初回投薬量を初日に患者に提供するステップと、積層製剤の2回目の投薬量を2日目に患者に提供するステップとを含む、肥満に関連する病態または肥満に関連する病態の危険性を有する患者を特定するステップを含む。いくつかの実施形態において、初回投薬量は、2回目の投薬量と異なる。いくつかの実施形態において、2回目の投薬量は初回投薬量より多い。

10

【0102】

一実施形態における、減量の実施、食欲抑制および/または肥満に関連する病態の治療のための、本発明の積層製剤を含む薬剤の処方における、第1の化合物および第2の化合物の使用。

【0103】

本開示の範囲を逸脱することなく、様々な改良および変形が可能なことは、当業者には理解されるであろう。このような改良および変形は、添付の特許請求の範囲により定義されるように、本開示の範囲内に収まる。

20

【符号の説明】

【0104】

- 100 製剤
- 102A 医薬層
- 102B 医薬層
- 106 中間層
- 108 矢印
- 200 第2の積層製剤
- 202A 第2の医薬層
- 202B 第2の医薬層
- 202C 第2の医薬層
- 300 第3の積層製剤
- 302A 第3の医薬層
- 302B 第3の医薬層
- 302C 第3の医薬層
- 400 第4の積層製剤
- 402A 第4の医薬層
- 402B 第4の医薬層
- 404A 第1の薬剤
- 404B 第2の薬剤
- 404C 第3の薬剤
- 404D 第4の薬剤
- 408 スペース
- 500 第5の積層製剤
- 502A 第5の医薬層
- 502B 第5の医薬層
- 506A 第1の中間層

30

40

50

506B 第2の中間層  
 600 第6の積層製剤  
 602A 第6の医薬層  
 602B 第6の医薬層  
 700 第7の積層製剤  
 702A 第7の医薬層  
 702B 第7の医薬層  
 702C 第7の医薬層  
 702D 第7の医薬層  
 702E 第7の医薬層  
 702F 第7の医薬層  
 706 特有の中間層

10

【図1A】

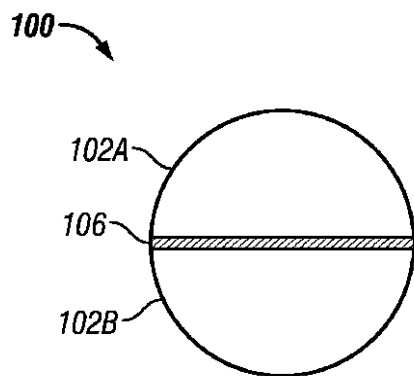


FIG. 1A

【図1B】

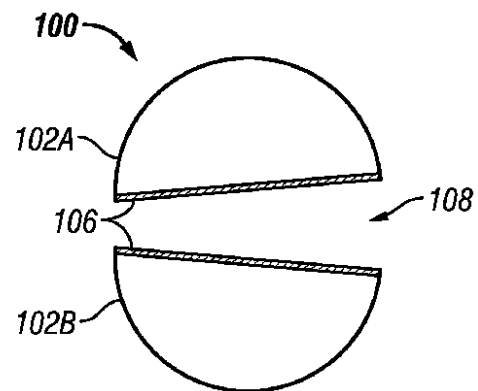


FIG. 1B



【 図 1 C 】

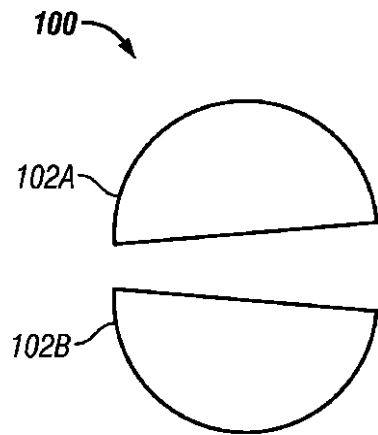


FIG. 1C

【 図 2 A 】

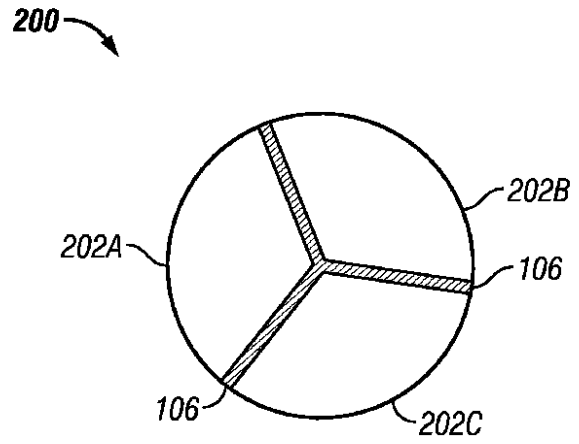


FIG. 2A

【 図 2 B 】

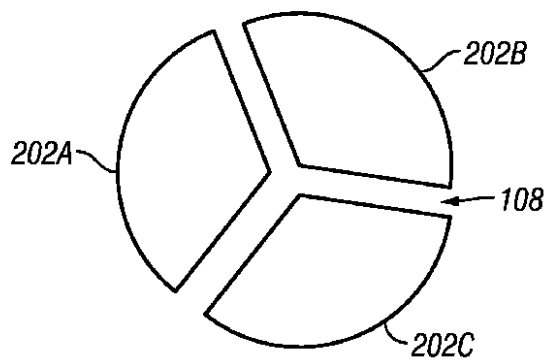


FIG. 2B

【 図 3 】

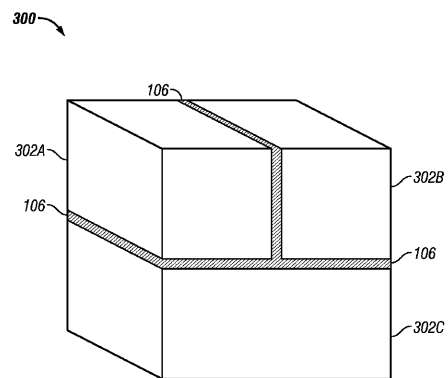


FIG. 3

【 図 4 】

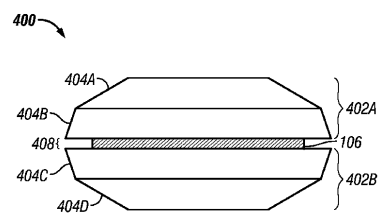


FIG. 4

【図 5】

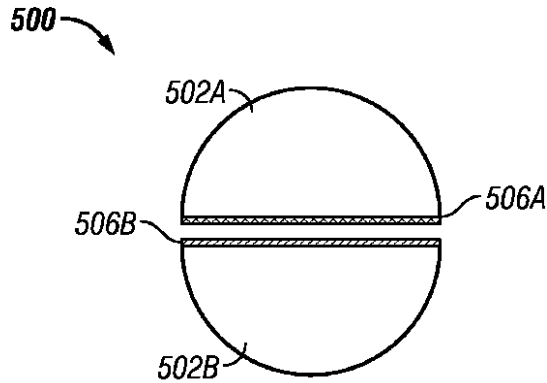


FIG. 5

【図 7】

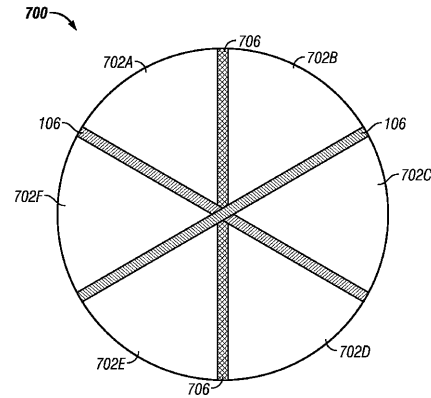


FIG. 7

【図 6】

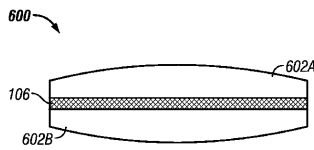


FIG. 6

## 【手続補正書】

【提出日】平成21年7月9日(2009.7.9)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2つ以上の医薬品有効成分を投与するための積層製剤であって、  
 第1の医薬品有効成分を含む第1の医薬層、  
 第2の医薬品有効成分を含む第2の医薬層、および  
 前記第1の医薬層と前記第2の医薬層の間に配置された急速放出中間層を含み、  
 前記急速放出中間層は、インビボで急速に溶解することにより、前記第1の医薬層および前記第2の医薬層が実質的にインタクトのままであるが、物理的に分離されるように構成されている積層製剤。

【請求項 2】

前記第1の医薬層が、同様の組成物の単一圧縮錠の溶解プロファイルと同様の溶解プロファイルを備え、前記第2の医薬層が、同様の組成物の単一圧縮錠の溶解プロファイルと同様の溶解プロファイルを備える、請求項1に記載の積層製剤。

【請求項 3】

前記第1の医薬層が、前記第2の医薬層と異なる医薬組成物を含む、請求項1または2に記載の積層製剤。

【請求項 4】

前記第1の医薬層が、前記第2の医薬層と異なる医薬品有効成分を含む、請求項1から3の

いずれか一項に記載の積層製剤。

【請求項 5】

前記第1の医薬層および前記第2の医薬層が同じ医薬品有効成分を含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の積層製剤。

【請求項 6】

前記第1の医薬層および前記第2の医薬層の少なくとも1つが、ブプロピオンを含む、請求項1から5のいずれか一項に記載の積層製剤。

【請求項 7】

前記第1の医薬層および前記第2の医薬層の少なくとも1つが、ゾニサミドを含む、請求項1から6のいずれか一項に記載の積層製剤。

【請求項 8】

前記第1の医薬層および前記第2の医薬層の少なくとも1つが、ナルトレキソンを含む、請求項1から6のいずれか一項に記載の積層製剤。

【請求項 9】

前記第1の医薬層がゾニサミドを含み、前記第2の医薬層がブプロピオンを含む、請求項1から4のいずれか一項に記載の積層製剤。

【請求項 10】

前記第1の医薬層がナルトレキソンを含み、前記第2の医薬層がブプロピオンを含む、請求項1から4のいずれか一項に記載の積層製剤。

【請求項 11】

前記第1の層および前記第2の層の少なくとも1つが、持続放出製剤を含む、請求項1から10のいずれか一項に記載の積層製剤。

【請求項 12】

前記急速放出中間層が、単糖類、二糖類またはデンプンの少なくとも1つを含む、請求項1から11のいずれか一項に記載の積層製剤。

【請求項 13】

前記急速放出中間層がラクトースを含む、請求項12に記載の積層製剤。

【請求項 14】

肥満に関連する病態を有する個体を特定するステップと、

請求項1から13のいずれか一項に記載の積層製剤において、第1の化合物および第2の化合物を個体に提供するステップと

を含む、減量の実施、食欲抑制および/または肥満に関連する病態の治療のための方法

。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2007/084177

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/24 A61K31/137 A61K31/138 A61K31/155 A61K31/35  
A61K31/423 A61K31/485 A61K31/5513

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2007/145863 A (OREXIGEN THERAPEUTICS INC [US]; MCKINNEY ANTHONY A [US]; TOLLEFSON GAR) 21 December 2007 (2007-12-21) example 3	1-45
A	WO 03/097046 A (UNIV DUKE [US]; GADDE KISHORE M [US]; KRISHNAN K RANGA R [US]) 27 November 2003 (2003-11-27) examples	1-45
A	WO 2006/088748 A (OREXIGEN THERAPEUTICS INC [US]; GADDE KISHORE M [US]; KRISHNAN RANGA R) 24 August 2006 (2006-08-24) examples	1-45

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 May 2008

Date of mailing of the international search report

20/05/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giménez Miralles, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/084177

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/76493 A (NAJARIAN THOMAS [US]) 21 December 2000 (2000-12-21) example 1	1-45
A	US 2004/254208 A1 (WEBER ECKARD [US] ET AL) 16 December 2004 (2004-12-16) example 1	1-45

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/US2007/084177**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **39-44**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210**
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2007/084177

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

Continuation of Box II.1

Although claims 39-44 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 39-44

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/084177

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007145863 A	21-12-2007	NONE	
WO 03097046 A	27-11-2003	AU 2003231788 A1 CA 2483464 A1 CN 1652778 A EP 1505967 A1 JP 2005530782 T MX PA04011203 A	02-12-2003 27-11-2003 10-08-2005 16-02-2005 13-10-2005 14-07-2005
WO 2006088748 A	24-08-2006	AR 053133 A1	25-04-2007
WO 0076493 A	21-12-2000	AT 369126 T AU 770068 B2 AU 5489600 A CA 2377330 A1 DK 1187603 T3 EP 1187603 A1 ES 2291215 T3	15-08-2007 12-02-2004 02-01-2001 21-12-2000 17-12-2007 20-03-2002 01-03-2008
US 2004254208 A1	16-12-2004	US 2006142290 A1 US 2007270450 A1 US 2007275970 A1	29-06-2006 22-11-2007 29-11-2007



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 47/26 (2006.01)</b>		A 6 1 K 47/26	
<b>A 6 1 K 47/36 (2006.01)</b>		A 6 1 K 47/36	
<b>A 6 1 P 3/04 (2006.01)</b>		A 6 1 P 3/04	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 アンソニー・エー・マッキンニー  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 2 1 3 0・サン・ディエゴ・ハーヴェスト・ラン・ドライヴ・5 4 5 7

(72)発明者 ゲイリー・トレフソン  
アメリカ合衆国・インディアナ・4 6 2 3 6・インディアナポリス・ダイヤモンド・ポイント・ドライヴ・9 0 5 2

(72)発明者 エカード・ウェバー  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 2 1 0 3・サン・ディエゴ・ミラー・ストリート・4 0 4 0

(72)発明者 リック・ソルテロ  
アメリカ合衆国・ノースカロライナ・2 7 5 4 0・ホーリー・スプリングス・ソロモン・シール・コート・5 5 0 9

F ターム(参考) 4C076 AA40 AA94 BB01 CC21 DD67 EE38 FF06 FF31 FF33 FF68  
FF70  
4C086 AA01 AA02 BC68 CB23 MA02 MA04 MA10 MA35 MA52 NA02  
NA05 NA10 NA12 NA14 ZA70 ZC75  
4C206 AA01 AA02 FA08 MA02 MA04 MA14 MA55 MA72 NA05 NA06  
NA10 NA12 NA14 ZA70 ZC75