

發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96142297

A61K9/24 (2006.01)

※ 申請日期：96. 11. 8

※IPC 分類：A61K31/42 (2006.01)

A61K31/137 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K31/138 (2006.01)

層狀醫藥調配物

A61K31/485 (2006.01)

LAYERED PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

A61K31/55 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

A61K31/357 (2006.01)

姓名或名稱：(中文/英文)

A61P3/04 (2006.01)

美商歐瑞根治療有限公司

OREXIGEN THERAPEUTICS, INC.

代表人：(中文/英文)

安東尼 麥凱尼

MCKINNEY, ANTHONY

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加利福尼亞州聖地牙哥市第150區亥布路福大道12481號

12481 HIGH BLUFF DRIVE, SUITE 150, SAN DIEGO, CA 92130,

U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 安東尼 A 麥凱尼
MCKINNEY, ANTHONY A.
2. 蓋瑞 D 托勒森
TOLLEFSON, GARY D.
3. 伊卡德 威柏
WEBER, ECKARD
4. 瑞克 索特羅
SOLTERO, RICK

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年11月09日；60/865,157

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

在一個實施例中，本發明揭示一種層狀醫藥調配物，其包括(但不限於)兩或多個醫藥層及位於該兩或多個醫藥層中至少兩個層之間的中間層，該中間層係經組構，以便溶解在活體內，藉此使該兩或多個醫藥層實質上保留完好。在一個較佳實施例中，該等醫藥層中至少一層包含安非它酮(bupropion)。在另一較佳實施例中，該等醫藥層中至少一層包含唑尼沙胺(zonisamide)。在另一較佳實施例中，該等醫藥層中至少一層包含納曲酮(naltrexone)。在另一較佳實施例中，該等醫藥層中至少一層包含托吡酯(topiramate)。在另一較佳實施例中，該等醫藥層中至少一層包含芬特明(phentermine)。在另一較佳實施例中，該等醫藥層中至少一層包含二甲雙胍(metformin)。在另一較佳實施例中，該等醫藥層中至少一層包含奧氮平(olanzapine)。在另一較佳實施例中，該等醫藥層中至少一層包含氟西汀(floxetine)。

六、英文發明摘要：

In one embodiment a layered pharmaceutical formulation includes, but is not limited to two or more pharmaceutical layers and an intermediate layer disposed between at least two of the two or more pharmaceutical layers, the intermediate layer configured to dissolve *in vivo* to thereby leave the two or more pharmaceutical layers substantially intact. In one preferred embodiment at least one of the pharmaceutical layers comprises bupropion. In another preferred embodiment at least one of the pharmaceutical layers comprises zonisamide. In another preferred embodiment at least one of the pharmaceutical layers comprises naltrexone. In another preferred embodiment at least one of the pharmaceutical layers comprises topiramate. In another preferred embodiment at least one of the pharmaceutical layers comprises phentermine. In another preferred embodiment at least one of the pharmaceutical layers comprises metformin. In another preferred embodiment at least one of the pharmaceutical layers comprises olanzapine. In another preferred embodiment at least one of the pharmaceutical layers comprises fluoxetine.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1A、1B、1C)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

100	醫藥調配物
102A	醫藥層
102B	醫藥層
106	中間層
108	箭頭

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有兩或多個其間置有一或多個中間層之醫藥層的醫藥調配物，其中該等醫藥層包括但不限於用於在個體中影響減肥、抑制食欲及/或治療肥胖症相關性病況之醫藥組合物。

【先前技術】

某些類別之層狀錠劑為醫藥應用所知。某些醫藥應用可能需將錠劑內各相互作用層彼此分離。舉例而言，美國專利第6,576,256號揭示可藉助錠劑之獨立平面層、同心層、經塗覆珠粒或顆粒及/或藉助緩衝劑將相互作用化合物彼此分離。Thombre, A. G., L. E. Appel等人，(2004), "Osmotic drug delivery using swellable-core technology" J. Control Release 94(1): 75-89揭示一種含有藥物及水可溶脹組份之芯錠劑，且一或多個遞送孔位於不同芯構造(包括錠劑包錠劑(TNT)型雙層及三層形式)中。美國專利第6,706,283號揭示一種以雙層幾何形狀製作之滲透遞送裝置，其中芯包含位於兩個藥物層之間的溶脹層"三明治式"。雙層錠劑之包衣可包括水滲透性膜，但實質上不可滲透至其中所含藥物及/或賦形劑。美國專利第6,630,165號揭示用於提供包含三層經壓縮芯(第一組份藥物層、第二組份助推層及隔離該藥物層與該助推層之第三組份障壁層)之持續釋放瑞波西汀(reboxetine)的劑型及方法。該障壁層相對於該藥物層之組合物為惰性且實質上不可滲透以便於防

止該藥物與該助推層之組份混合。

在諸多層狀錠劑形式中，一種包括供即刻釋放藥物之第一層及供控制釋放該藥物之第二層。美國專利第6,514,531號揭示包含唑吡坦半酒石酸鹽(zolpidem hemitartrate)之包衣三層即刻/延遲釋放錠劑。美國專利第6,087,386號揭示一種具有依那普利(enalapril)層、洛沙坦(losartan potassium)層及第二依那普利馬來酸鹽層或賦形劑層之三層錠劑。美國專利第5,213,807號揭示一種具有包含非類固醇抗炎藥(NSAID)，布洛芬(ibuprofen)及布洛芬鹽之芯及包含實質不透性/不可滲透性(對於布洛芬通過而言)材料之中間包衣的口服三層錠劑。美國專利第6,926,907號揭示一種隔離薄膜包衣內所含法莫替丁(famotidine)與包含控制釋放萘普生(naproxen)(藉助控制該藥物釋放之賦形劑調配)之芯的三層錠劑。該薄膜包衣係一種經構造以延遲萘普生釋放直至該劑型到達其中pH大於4之環境中的腸溶包衣。

【發明內容】

一個實施例提供一種包含兩或多個醫藥層及位於該兩或多個醫藥層間之中間層的層狀醫藥調配物。在某些實施例中，該中間層係經組構，以便溶解在活體內，藉此使該兩或多個醫藥層保留基本完好。在某些實施例中，該等被隔離的兩或多個醫藥層中一層之溶解速率與包含相同醫藥組合物作為其醫藥層之單獨壓縮錠劑的溶解速率基本相同。

【實施方式】

本揭示內容之實施例提供多層錠劑技術之明顯改良。在

一實施例中，一種層狀醫藥調配物包括兩或多個醫藥層及至少一個位於該兩或多個醫藥層之間的中間層。該至少一個中間層經組構，以便溶解在活體內，藉此使該兩或多個醫藥層保留基本完好。在某些實施例中，一或多個隔離醫藥層之溶解速率與包含相同醫藥組合物作為其醫藥層之單獨壓縮錠劑的溶解速率基本相同。因此，隔離醫藥層具有獨立且可預測之溶解特性曲線。

藥物之溶解特性曲線包括該藥物之已知溶解速率及特殊溶解特性。特定藥物之可預測溶解特性曲線可用於更精確地治療既定症狀。多層錠劑內不同藥物之可預測溶解特性曲線可用於藉助單一醫藥調配物協調治療多種症狀。

一般而言，多層醫藥調配物在維持可預測溶解特性曲線方面存在困難。舉例而言，活體內條件經常會破壞原本可預測的多層醫藥調配物溶解特性曲線。可使用具有已知溶解特性曲線之藥物來製造多層錠劑。然而，在患者攝入該多層錠劑後，並不可擔保每種藥物會按照其個體溶解特性曲線所預測之方式溶解。錠劑內之藥物構造、錠劑形狀、存於錠劑中之賦形劑或填充劑、錠劑包衣及活體內條件均會影響溶解特性曲線。另外，多層錠劑內不同藥物間之相互作用可造成該多層錠劑內一或多種組合物之溶解特性曲線變化。

而且，在一種可能的活體內條件下，倘若該多層錠劑與胃之裏層黏連，則僅有一部分錠劑會暴露於胃流體。錠劑暴露部分之溶解可以更具預測性之速率發生，而受胃流體

遮蔽之多層錠劑的未暴露部分可能具有較原本可自相同組成之單獨壓縮錠劑預計之溶解特性曲線更長的溶解特性曲線。如上文所述，人們需要一種多層錠劑以方便地投予存於單一錠劑內之多種醫藥組合物。因此，需要構造一種可使每個醫藥層具有可預測溶解特性曲線之多層醫藥調配物。

本文揭示一種包含兩或多個醫藥層及至少一個經結構以便溶解在活體內(由此使該兩或多個醫藥層保留基本完好)之中間層的醫藥調配物。在較佳實施例中，一或多個隔離醫藥層之溶解速率與包含相同醫藥組合物作為其醫藥層之單獨壓縮錠劑的溶解速率基本相同。在某些實施例中，該醫藥層包含單一醫藥活性化合物或藥物。在其他實施例中，該醫藥層包含醫藥組合物。術語"醫藥組合物"係指一或多種化學化合物(例如，一或多種藥物)與額外醫藥組份(例如，稀釋劑或載劑)之混合物。該醫藥組合物有利於將該藥物投予有機體。亦可藉由使藥物化合物與無機酸或有機酸(例如，氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及諸如此類)反應來獲得呈醫藥上可接受之鹽形式的醫藥組合物。

在某些實施例中，該兩或多個醫藥層包含一或多種即刻釋放調配物。術語"即刻釋放"在本文中用於特指即刻釋放調配物之構造不會改變醫藥層之溶解特性曲線。舉例而言，即刻釋放醫藥層可為不含有出於改變溶解特性曲線之目的而納入的成份之醫藥組合物。在某些實施例中，該兩

或更多個醫藥層包含一或多種控制釋放調配物。術語"控制釋放"係以其常用含義在本文中使用的，且因此包括與可改變其溶解特性曲線之成份組合的醫藥組合物。"持續釋放"調配物係一種控制釋放調配物，其中向醫藥組合物中添加各種成份以便於溶解特性曲線在較包含類似醫藥組合物之即刻釋放調配物之時間為長的時間內伸展。

在某些實施例中，該至少一個中間層係隔離至少兩個醫藥層之平面層。在某些實施例中，該至少一個中間層具有暴露邊緣。暴露邊緣有利於流體接觸並溶解該至少一個中間層。在某些實施例中，該等醫藥調配物包含覆蓋該兩或多個醫藥層及該至少一個中間層之包衣。該包衣構造為在兩或多個醫藥層及該至少一個中間層之上於活體內大致均勻地溶解進而使該至少一個中間層暴露於可在活體內溶解該至少一個中間層之流體。

在某些實施例中，該至少一個中間層係或包含不可滲透性膜。在某些實施例中，該至少一個中間層具有較至少一個醫藥層實質為高之溶解速率。在某些較佳實施例中，相對於至少一個醫藥層之溶解，該至少一個中間層以近乎即刻方式溶解。在某些實施例中，該至少一個中間層包含單糖類糖或二糖類糖、澱粉(例如，玉米澱粉或馬鈴薯澱粉)中的至少一種，或任一業內已知其他適宜錠劑成份。在某些較佳實施例中，該至少一個中間層包含乳糖。在某些較佳實施例中，與對應醫藥層之溶解速率相比，該中間層以近乎即刻方式溶解以致於(例如)在該中間層溶解時可暴露

兩個醫藥層各自之實質全部表面區域。

可以各種方式及各種劑型來構造藥物之醫藥調配物以改良該藥物之溶解速率。舉例而言，一種控制釋放醫藥調配物係持續釋放醫藥調配物。持續釋放醫藥調配物可含有多種經選擇賦形劑(例如，緩釋賦形劑，亦稱作釋放改良劑)及/或填充劑且該等係以與其他相當即刻釋放調配物相比可減緩該調配物在活體內條件下溶解速率(並進而減緩唑尼沙胺之溶解及/或釋放)之方式併入該調配物中。因此，一"相當"即刻釋放調配物係一種實質等同於控制釋放調配物但其構造為在實質等同條件下提供即刻釋放而非控制釋放之調配物。

術語"即刻釋放"在本文中用於特指一種構造為不會改變活性成份(例如，唑尼沙胺、安非它酮、納曲酮、奧氮平、芬特明、托吡酯、二甲雙胍、氟西汀)之溶解特性曲線的調配物。舉例而言，即刻釋放醫藥調配物可為不含有出於改變溶解特性曲線之目的而納入的成份之醫藥調配物。因此，即刻釋放調配物包括在標準溶解測試中實質完全溶解該藥物需不足30分鐘之藥物調配物。本文所用術語"標準溶解測試"係按照美國藥典第24版(2000) (USP 24)(第1941-1943頁)實施之測試，該測試使用其中所述裝置2處於100 rpm轉軸轉速下及37°C水溶解介質或實質等同於該等之其他測試條件。術語"控制釋放"係以其常用含義在本文中使用，且因此包括與可改變其溶解特性曲線之成份組合的醫藥調配物。"持續釋放"調配物係一種控制釋放調配

物，其中向醫藥調配物中加入與其他相當即刻釋放調配物之活性成份溶解特性曲線相比可使活性成份溶解特性曲線在更長時間內伸展之成份。因此，控制釋放調配物包括在標準溶解測試中及代表活體內釋放特性曲線之條件下實質完全溶解該藥物需30分鐘或更長時間之藥物調配物。

可以各種方式構造醫藥層。舉例而言，在某些實施例中，層包含醫藥調配物之平面部分。在某些實施例中，層包含醫藥調配物之圓形部分。在某些實施例中，層包含醫藥調配物之圓錐形區段。在某些實施例中，層包含醫藥調配物之橢圓形區段。在某些實施例中，層包含醫藥調配物之側向區段。在某些實施例中，層包含醫藥調配物之立方體形區段。在某些實施例中，層包含醫藥調配物之楔形體。在某些實施例中，層包含醫藥調配物之主要部分。主要部分較佳為至少約25%之醫藥調配物且更佳為至少約50%之醫藥調配物。

在某些實施例中，至少一個醫藥層在與該層狀醫藥調配物內之另一醫藥層接觸時會反應。在某些實施例中，至少一個醫藥層在與另一醫藥層接觸時不會反應。

在某些實施例中，構造中間層以在活體內溶解。溶解係其中溶質溶於溶劑以形成溶液之溶劑化作用。在活體內溶解意指該溶解發生於有機體內或發生於取自有機體或作為有機體一部分之活組織內。有機體係任一活的動物、植物、細菌或真菌。在較佳實施例中，該有機體係人類。

在某些實施例中，溶解中間層隔離至少兩個醫藥層。在

某些實施例中，該兩個醫藥層含有不同的醫藥組合物。在某些實施例中，在該中間層溶解之後，該等醫藥層不再一起固定於醫藥調配物內。在某些實施例中，在該中間層溶解之後，該等醫藥層保持基本完好。在醫藥層於一或多個中間層溶解之後在單一實體中保留至少約50%之其最初質量時，該醫藥層保持基本完好。在較佳實施例中，在醫藥層於一或多個中間層溶解之後保留至少約75%之其最初質量時，該醫藥層保持基本完好。在更佳實施例中，在醫藥層於一或多個中間層溶解之後保留至少約85%之其最初質量時，該醫藥層保持基本完好。在某些實施例中，各醫藥層具有不同的溶解速率。溶解速率係每單位時間內醫藥層之溶劑化。在某些實施例中，一或多個醫藥層具有類似溶解速率。較佳地，與兩或多個醫藥層相比，該一或多個中間層具有更高之溶解速率。

圖1A表明醫藥調配物100之較佳實施例。該醫藥調配物100包括兩個醫藥層102A及102B。醫藥層102A包含一種醫藥組合物。在醫藥調配物100之某些實施例中，醫藥層102B包含與醫藥層102A之醫藥組合成相同的醫藥組合物。在醫藥調配物100之說明性實施例中，醫藥層102A包含與醫藥層102B之醫藥組合物不同的醫藥組合物。該醫藥調配物100亦包含中間層106。在該說明性實施例中，中間層106構造為在活體內溶解。

醫藥層102A及102B各自包含一或多種醫藥組合物。如在醫藥調配物100中所示，醫藥層102A及102B各自之劑量

量係類似的。各醫藥層之劑量強度亦可為類似的。在其他實施例中，一個醫藥層之劑量及/或強度遠大於另一層之劑量及/或強度。此劑量或強度之差別允許對各症狀實施個體化治療，此藉由增加或減少一或多個醫藥層之劑量同時保持其他層之劑量而達成。當然，醫藥調配物內所含藥物之劑量或強度應取決於所治療受試者、受試者重量、痛苦之嚴重程度、投藥方式及處方醫師之判斷。

所示醫藥調配物100包括但不限於用於在患者中影響減肥、抑制食欲及/或治療肥胖症相關性病況之藥物。具體而言，所示醫藥層102A包含唑尼沙胺且醫藥層102B包含安非它酮。中間層106包含乳糖或適宜單糖類糖、二糖類糖或澱粉。在另一實施例中，一或多個醫藥層包含納曲酮，一或多個醫藥層包含安非它酮，且至少一個中間層包含單糖類糖、二糖類糖或澱粉。在另一實施例中，一或多個醫藥層包含納曲酮，一或多個醫藥層包含唑尼沙胺，且至少一個中間層包含單糖類糖、二糖類糖或澱粉。在另一實施例中，一或多個醫藥層包含納曲酮，一或多個醫藥層包含氟西汀，且至少一個中間層包含單糖類糖、二糖類糖或澱粉。在另一實施例中，一或多個醫藥層包含奧氮平，一或多個醫藥層包含唑尼沙胺，且至少一個中間層包含單糖類糖、二糖類糖或澱粉。在另一實施例中，一或多個醫藥層包含二甲雙胍，一或多個醫藥層包含唑尼沙胺，且至少一個中間層包含單糖類糖、二糖類糖或澱粉。在另一實施例中，一或多個醫藥層包含芬特明，一或多個醫藥層包

含托吡酯，且至少一個中間層包含單糖類糖、二糖類糖或澱粉。

在某些實施例中，一種存於醫藥調配物中之藥物可增強一或多種存於該醫藥調配物中之其他藥物的期望生理效果及/或降低該等其他藥物之不期望生理效果。在某些實施例中，與一或多種藥物在以相當但獨立的醫藥調配物形式單獨投予時之額外生理效果相比，該一或多種藥物於醫藥調配物中之存在可增強該等藥物之期望生理效果。

圖1B表明圖1A之醫藥調配物100在流體(由箭頭108表示)經過時開始溶解中間層106。在所示實施例中，該流體包括至少一種選自唾液、汗、食糜、黏液及膽汁之體液。當中間層106溶解時，醫藥層102A及102B開始分離，如圖中所示。如上文所述，在某些實施例中，各醫藥層包含相同的醫藥組合物。然而，在所示實施例中，醫藥層102A及102B各自包含不同的醫藥組合物。在某些實施例中，一或多個醫藥層包含控制釋放調配物。在某些實施例中，一或多種控制釋放調配物包括持續釋放調配物。

圖1C表明在中間層106完全溶解之後圖1A之層狀醫藥調配物100。醫藥層102A和102B已分離並保持基本完好。

圖2A表明第二層狀醫藥調配物200之實施例。第二醫藥調配物200包含第二醫藥層202A、202B及202C。在某些實施例中，第二醫藥層202A、202B及202C之兩或多個包含相同的醫藥組合物。在所示實施例中，醫藥層202A、202B及202C各自包含不同的醫藥組合物。第二醫藥調配

物200亦包含經構造以在活體內溶解之中間層106。

圖2B表明圖2A之第二層狀醫藥調配物200。流體(如由箭頭108所表示)溶解中間層106且第二醫藥層202A、202B及202C分離並保留基本完好。

圖3表明第三層狀醫藥調配物300之實施例。第三醫藥調配物300包含由中間層106隔離之第三醫藥層302A、302B及302C。第三醫藥層302A、302B及302C各自包含一或多種醫藥組合物。如在第三層狀醫藥調配物300中所示，第三醫藥層302A與第三醫藥層302B包含類似劑量體積。然而，與第三醫藥層302A或302B相比，第三醫藥層302C包含更大的劑量體積。如上文參照圖1所述，改變醫藥調配物內特殊醫藥層之劑量量或強度可用於特殊症狀之個體化治療。

圖4表明第四層狀醫藥調配物400之實施例。第四醫藥調配物400包括但不限於第四醫藥層402A和402B及中間層106。第四醫藥層402A包含第一藥物404A及第二藥物404B。第一藥物404A及第二藥物404B位於第四醫藥層402A內以便於彼此間之實體接觸；在層402A內沒有隔離第一藥物404A與第二藥物404B之中間層106。類似地，第四醫藥層402B包含第三藥物404C及第四藥物404D；沒有中間層106隔離第三藥物404C與第四藥物404D。

在第四醫藥調配物400中，中間層106位於第四醫藥層402C與402B之間。在此實施例中，中間層106之邊緣並不與第四醫藥層402C和402B對齊。空間408有利於流體接觸

並溶解中間層106。因此，儘管中間層106並不會填滿第四醫藥調配物400之外邊緣，但出於溶解目的中間層106在與體液接觸時會溶解。

圖5表明在發生分離之後所繪示第五層狀醫藥調配物500之實施例。第五醫藥調配物500包括但不限於第五醫藥層502A及502B。第五醫藥層502A及502B各自包括但不限於一或多種醫藥組合物。

第五醫藥調配物500進一步包括第一中間層506A及第二中間層506B。在某些實施例中，第一中間層506A構造為在物理上及化學上隔離第五醫藥層502A和502B。在某些實施例中，第二中間層506B構造為在物理上及化學上隔離第五醫藥層502A及502B。第一中間層506A及第二中間層506B各自包含一或多種經構造以在活體內溶解之調配物。

圖6表明第六層狀醫藥調配物600之實施例。第六醫藥調配物600包括但不限於第六醫藥層602A和602B及中間層106。以雙凸透鏡形狀構造第六醫藥調配物600，其中醫藥層602A及602B各自包括單一凸透鏡形狀。

可以各種形狀構造各醫藥層。舉例而言，可以橢圓形、球形、矩形、正方形或平面形狀構造醫藥層。在某些實施例中，可將醫藥調配物與填充劑或賦形劑組合並置於供稍後投藥用之錠劑、顆粒或膠囊中。在某些實施例中，可以球形、橢圓形、雙凸透鏡形狀或膠囊形狀構造錠劑。

圖7表明第七層狀醫藥調配物700之另一實施例。該第七醫藥調配物700包括但不限於第七醫藥層702A、702B、

702C、702D、702E及702F。第七醫藥層702A、702B、702C、702D、702E及702F各自包含一或多種醫藥組合物。第七醫藥層702A、702B、702C、702D、702E及702F各自係呈楔形。第七醫藥調配物700另外包含位於第七醫藥層702B、702C及702D之間以及位於第七醫藥層702A、702F及702E之間的中間層106。如上文所述，構造中間層106以在與某一種體液接觸時在活體內溶解。第七醫藥調配物700另外包括位於第七醫藥層702A與702B之間及位於第七醫藥層702D與702E之間的特殊中間層706。構造特殊中間層706以使其在不同於彼等可溶解中間層106之條件的體內條件下溶解。在特殊中間層706溶解時，第七醫藥層702A和702B及第七醫藥層702D和702E均保持基本完好。

舉例而言，倘若中間層106構造為在人類受試者之胃部酸性條件下溶解，則特殊中間層706可構造為僅在醫藥調配物700到達十二指腸之後溶解。

醫藥調配物之製造

如上文所述，可以各種方便對患者投藥之形狀或尺寸構造醫藥調配物。以錠劑形式構造之醫藥調配物的製造包括若干為此項技術所知的步驟。舉例而言，錠劑可藉由濕法製粒、乾法製粒或直接壓縮來製備。可以錠劑形式以類似方式構造層狀醫藥調配物。為了製造每一醫藥層，可以(例如)晶體、非晶形或粉末形式獲得一或多種藥物並藉助壓力將該等藥物與或不與稀釋劑及/或賦形劑混合形成固體。將該固體醫藥層與其他醫藥層及/或中間層疊加並藉

助壓力以期望錠劑幾何形狀構造之。

在某些實施例中，醫藥調配物包括但不限於下列物質中的一或多種：聚乙烯吡咯啉(聚乙烯吡咯啉酮)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、甲基纖維素(MC)、乙酸乙烯基酯/巴豆酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物(Eudragit)、馬來酸酐/甲基乙烯基醚共聚物。

在某些實施例中，醫藥調配物包括但不限於控制釋放調配物。在某些實施例中，該等控制釋放調配物包括但不限於持續釋放調配物。

治療肥胖症之醫藥調配物

在某些實施例中，該層狀醫藥調配物可用於治療肥胖症。肥胖症係一種以過量脂肪蓄積於體內為特徵的病症。肥胖症已被視為一個造成疾病之主導原因且其作為全球性問題出現。由肥胖症引發的併發症(例如，高血壓、非胰島素依賴性糖尿病、動脈硬化、脂質代謝障礙、某些形式之癌症、睡眠性呼吸暫停及骨關節炎)之病例增加係與肥胖症在一般人群中之病例增加相關。

在1994年之前，肥胖症通常被視為心理問題。在1994年脂肪靜態激素來普汀(leptin)之發現使人們認識到在某些情況下肥胖症可具有生物化學基礎。由此認識所得出推論係如下觀念：可藉由化學方法實現肥胖症治療。自彼時起，許多此類化學治療進入市場。

在患者中影響減肥、抑制食欲及/或治療肥胖症相關性病況之各種方法涉及投予某些藥物或其組合。舉例而言，

許多參考文獻揭示對需要其之患者投予某些減肥調配物(包含抗痙攣劑、類鴉片拮抗劑及/或去甲腎上腺素再攝取抑制劑(NRI))以影響減肥。參見(例如)美國專利公開申請案第2004/0033965號、第2004/0198668號、第2004/0254208號、第2005/0137144號、第2005/0143322號、第2005/0181070號、第2005/0215552號、第2005/0277579號、第2006/0009514號、第2006/0142290號、第2006/0160750號及第2006/0079501號,所有該等案件之全文均以引用方式併入本文中。重量增加已成為某些新穎抗抑鬱劑之主要關注問題,具體而言,該等抗抑鬱劑為帕羅西汀(paroxetine)(PAXIL® PAXIL CR®)及米氮平(mirtazapine)(Fava, J. Clin. Psych. 61 (增刊11):37-41 (2000); Carpenter等人, J. Clin. Psych. 60:45-49 (1999); Aronne等人, J. Clin. Psych. 64 (增刊8):22-29 (2003),這兩篇文獻之全文以引用方式併入本文中)。

關於安非它酮、唑尼沙胺、控制釋放唑尼沙胺及其組合之其他說明揭示於美國臨時專利申請案第60/740,034號(在2005年11月28日提出申請);第60/832,110號(在2006年7月19日提出申請);第60/835,564號(在2006年8月4日提出申請);及標題為COMBINATION OF BUPROPION AND A SECOND COMPOUND FOR AFFECTING WEIGHT LOSS之美國專利申請案第11/194,201號(在2005年8月1日提出申請)中;該等案件之全文均以引用方式併入本文中。

對於投予用於在個體中影響減肥、抑制食欲及/或治療

肥胖症相關性病況之醫藥組合物的方法而言，控制釋放調配物有助於抑制某些(若非全部)可能由此藥物投予產生的不良副作用。然而，即使在控制釋放調配物中，以全劑量投予某些抗癮攣劑或類鴉片受體拮抗劑開始可能會招致嚴重的不良副作用。因此，至少在開始時，患者不能夠耐受全劑量之處方藥物，其可包括但不限於抗癮攣劑或類鴉片受體拮抗劑。此不耐性可導致更嚴重的副作用及/或過早地廢棄該藥物及/或治療程序。

投予若干藥物之組合，舉例而言，包括但不限於抗癮攣劑或類鴉片受體拮抗劑以及抗抑鬱劑之組合可增強抗癮攣劑影響減肥之能力，但不一定會消除可伴隨該抗癮攣劑或類鴉片受體拮抗劑投予之初始不良副作用。在某些實施例中，一種系統包含用於在治療肥胖症期間最小化副作用之層狀醫藥。在某些實施例中，一種方法包括投予包含抗癮攣劑或類鴉片受體拮抗劑之層狀醫藥調配物以影響減肥同時可最小化或消除對患者之初始不良副作用。

因此，在某些較佳實施例中，該層狀醫藥調配物用於治療肥胖症及/或影響減肥。某些較佳實施例包括抗抑鬱劑及抗癮攣劑中至少一種。其他較佳實施例包括抗抑鬱劑及類鴉片受體拮抗劑中至少一種。其他較佳實施例包括抗癮攣劑及類鴉片受體拮抗劑中至少一種。其他較佳實施例包括抗癮攣劑及抗糖尿病劑中至少一種。

抗抑鬱劑及精神病治療劑

在某些實施例中，抗抑鬱劑包括多巴胺重攝取抑制劑或

受體拮抗劑。多巴胺重攝取抑制劑之實例包括但不限於芬特明及其醫藥上可接受之鹽或前藥。多巴胺受體拮抗劑之實例包括但不限於氟哌啶醇(haloperidol)、奧卡哌酮(ocaperidone)、維思通(risperidone)、奧氮平、喹硫平(quetiapine)、胺磺必利(amisulpride)、及匹莫齊特(pimozide)及其醫藥上可接受之鹽或前藥。在某些實施例中，該抗抑鬱劑包括去甲腎上腺素重攝取抑制劑。去甲腎上腺素重攝取抑制劑之實例包括但不限於安非它酮、thionisoxetine、阿托西汀(atomoxetine)及瑞波西汀及其醫藥上可接受之鹽或前藥。其他實施例包括但不限於彼等其中抗抑鬱劑係多巴胺激動劑者。可在市面上獲得的若干多巴胺激動劑包括卡麥角林(cabergoline)、金剛烷胺(amantadine)、麥角乙脲(lisuride)、培高利特(pergolide)、羅匹尼羅(ropinirole)、普拉克索(pramipexole)、及溴麥角環肽(bromocriptine)。在某些實施例中，該抗抑鬱劑包括羥色胺重攝取抑制劑。羥色胺重攝取抑制劑之實例包括但不限於氟西汀及其醫藥上可接受之鹽或前藥。

在本說明書之整個揭示內容中，術語"醫藥上可接受之鹽"係指不會對其投予之有機體造成明顯刺激且不會消除該化合物之生物活性及特性的化合物之調配物。醫藥鹽可藉由使本揭示內容之化合物與無機酸(例如，氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及諸如此類)反應來獲得。醫藥鹽亦可藉由使本揭示內容之化合物與鹼反應以形成諸如下列等鹽來獲

得：銨鹽；鹼金屬鹽，例如，鈉鹽或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如，鈣鹽或鎂鹽；諸如二環己基胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、三(羥甲基)甲胺等有機鹼之鹽及該等有機鹼與諸如精胺酸、離胺酸及諸如此類等胺基酸所形成之鹽。

術語"前藥"係指可在活體內轉化成母體藥物之藥劑。經常使用前藥，此乃因在某些情形中其較母體藥物可更容易地投予。舉例而言，前藥可藉由經口投予供生物利用，而母體藥物則不行。前藥在醫藥組合物中亦會具有優於母體藥物之改良溶解性，或者可展現增強可觸知性或更易於調配。

前藥之非限制性實例可為可以酯("前藥")形式投予以促進跨細胞膜傳送(其中水溶性對於流動性係有害的)但隨後進入細胞後可代謝水解成羧酸即活性實體(其中水溶性係有益的)之本發明化合物。前藥之另一實例可為與酸基團連結之短肽(聚胺基酸)，其中該肽可經代謝以提供活性部分。

安非它酮(其化學名稱為(±)-1-(3-氯苯基)-2-[(1,1-二甲基乙基)胺基]-1-丙酮)係作為ZYBAN[®]及WELLBUTRIN[®]出售之藥物的活性成份且其通常以鹽酸鹽形式投予。在整個本揭示內容中，每當使用術語"安非它酮"時，應理解：該術語涵蓋呈游離鹼形式或呈其生理學上可接受之鹽形式、或呈安非它酮代謝產物或其鹽形式之安非它酮。

適於納入本文所述方法及組合物之安非它酮的代謝產物包括：安非它酮之赤型-及蘇型-胺基醇、安非它酮之赤型-

胺基二醇及安非它酮之嗎啉醇代謝產物。在某些實施例中，該安非它酮之代謝產物係 $(\pm)$ -(2R*,3R*)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎啉醇。在某些實施例中，該代謝產物係 $(-)$ -(2R*,3R*)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎啉醇；而在其他實施例中，該代謝產物係 $(+)$ -(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎啉醇。較佳地，安非它酮之代謝產物係 $(+)$ -(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎啉醇，其以其常用名稱瑞大法新(radafaxine)著稱。本揭示內容之範圍包括呈游離鹼形式或呈其生理學上可接受之鹽形式之安非它酮的上述代謝產物。安非它酮之控制釋放安非它酮調配物為此項技術所知。例如，美國專利第6,905,708號揭示一種構造為在活體內經6至12小時時間遞送安非它酮之每日一次劑量。

奧氮平(其化學名稱為2-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]苯并二氮呋)可用作主要用於治療精神分裂症、急性雙相性精神障礙之急性狂躁性發作，維持治療雙相性精神障礙及與此等病症相關之焦慮不安的精神病治療劑。在整個本揭示內容中，每當使用術語"奧氮平"時，應理解：該術語涵蓋呈游離鹼形式或呈其生理學上可接受之鹽形式、或呈奧氮平代謝產物或其鹽形式之奧氮平。

奧氮平展現直線型動力學。其消除半衰期係介於21小時至54小時之間。在約一週內獲得穩態血漿濃度。奧氮平可經歷第一遍強新陳代謝且生物利用度不會受到食物影響。

該精神病治療劑可選自由下列組成之群：米氮平、司普替林 (setiptiline)、帕羅西汀 (帕羅西汀)、萬拉法新 (venlafaxine)、奧氮平、安非它酮、維思通、拉莫三嗪 (lamotrogine)、維思通、鋰鹽、丙戊酸、及其醫藥上可接受之鹽或前藥。在某些實施例中，該精神病治療劑係抗抑鬱劑、抗偏頭痛藥、抗雙相性精神障礙藥、抗狂躁藥、情緒穩定劑、或抗癲癇劑。抗抑鬱劑之實例包括帕羅西汀、米氮平、及安非它酮。抗雙相性精神障礙藥之實例包括鋰、丙戊酸鹽、卡馬西平 (carbamazepine)、氧化卡馬西平 (oxycarbamazepine)、拉莫三嗪、噻加賓 (tiagabine)、奧氮平、氯氮平 (clozapine)、維思通、喹硫平 (quetiapine)、阿立哌唑 (aripiprazole)、齊拉西酮 (ziprasidone)、及苯并二氮平。亦包括此等藥物之醫藥上可接受之鹽或前藥、上述藥物之延遲釋放或控制釋放調配物以及上述藥物之組合。

氟西汀係選擇性羥色胺重攝取抑制劑 (SSRI) (其化學名稱為 N-甲基-3-苯基-3-[4-(三氟甲基)苯氧基]-丙-1-胺) 主要用於治療抑鬱 (包括兒童抑鬱)、強迫症 (成人及兒童群體)、神經性貪食症、恐慌症、月經前焦慮障礙、臆想症及身體變形性精神障礙。在整個本揭示內容中，每當使用術語 "氟西汀" 時，應理解：該術語涵蓋呈游離鹼形式形式、或呈其生理學上可接受之鹽形式或呈氟西汀代謝產物或其鹽形式的氟西汀。

氟西汀具有約 72% 之生物利用度且在 6 小時至 8 小時內達峰值血漿濃度。其高度結合血漿蛋白質，主要是白蛋白。

其在健康成年人中之消除半衰期係介於1天至3天—在單一劑量之後—到4天至6天(在長期使用後)之間且在彼等患有肝臟疾病者中會延長。諾氟西汀(norfluoxetine)之半衰期係更長(在長期使用後16天)。該藥物之完全排除可能需要若干周。

該SSRI可選自氟西汀、氟甲沙明(flvoxamine)、舍曲林(sertraline)、帕羅西汀、西酞普蘭(citalopram)、依他普侖(escitalopram)、西布曲明(sibutramine)、度洛西汀(duloxetine)、及萬拉法新、及其醫藥上可接受之鹽或前藥。在某些實施例中，該SSRI係氟西汀或其醫藥上可接受之鹽或前藥。

氟西汀具有約24小時之生理半衰期，而納曲酮之生理半衰期為約1.5小時。然而，其代謝產物可表現出超過24小時之半衰期。因此，在某些情形中，每日投予一劑量之氟西汀連同全天投予兩劑量或三劑量或更多劑量之納曲酮可為有利的。納曲酮亦可存於其中劑量每天投予一次之定時釋放調配物中，但納曲酮會在全天中或在12小時之時間過程內逐漸進入血流。

強迫症之症狀在投予氟西汀及納曲酮之個體中得到抑制。與強迫症有關之不良事件在投予氟西汀及納曲酮之個體中減少。投予氟西汀及納曲酮二者對強迫症之效果與單獨投予氟西汀及納曲酮所預計之效果相比具有協同作用。

新一代抗抑鬱劑包括選擇性羥色胺重攝取抑制劑(例如，氟西汀、氟伏沙明(flvoxamine)、舍曲林、帕羅西

汀、西酞普蘭、及依他普侖)、萬拉法新、度洛西汀、萘法唑酮(nefazodone)、米安色林(mianserin)、司普替林、維喹啉(viqualine)、曲唑酮(trazodone)、氰帕明(cianopramine)、及米氮平。

芬特明係具有化學名稱2-甲基-1-苯基丙-2-胺及2-甲基-安非他命之多巴胺重攝取抑制劑的實例。在整個本揭示內容中，每當使用術語"芬特明"時，應理解：該術語涵蓋呈游離鹼形式、或呈其生理學上可接受之鹽形式或呈芬特明代謝產物或其鹽形式之芬特明。

抗糖尿病劑

在某些實施例中，抗糖尿病劑包括但不限於雙胍、葡糖苷酶抑制劑、胰島素、美格替耐(meglitinide)、磺醯脲類或噻唑啉二酮。在某些實施例中，雙胍包括氫氯酸二甲雙胍。在某些實施例中，葡糖苷酶抑制劑包括但不限於糖祿及米格列醇(miglitol)。胰島素之實例包括但不限於人類胰島素、豬胰島素、牛胰島素、牛-豬胰島素、來自諸如重組DNA及動物來源等不同來源之胰島素、以及常規重組、NPH及LENTE®型胰島素。胰島素之其他實例包括但不限於各種形式之胰島素的混合物(例如，NPH及常規重組人類及豬胰島素)。胰島素之其他實例包括Insulin Lispro Protamine與Insulin Injection (rDNA來源)之若干混合物，Human Insulin Isophane Suspension與Human Insulin Injection之50/50 (或70/30)混合物、NPH Human Insulin Isophane Suspension與Human Insulin Injection (rDNA)之

70/30混合物、甘精胰島素(Insulin glargine)、賴脯胰島素(Insulin lispro)、天冬胰島素(Insulin aspart)、以及與諸如鋅晶體或磷酸鹽緩衝液等其他成份混合之胰島素。胰島素可來自釀酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)或其他來源。美格替耐(meglitinide)之實例包括但不限於那替格列(nateglinide)及瑞格列奈(repaglinide)。磺醯脲類之實例包括但不限於格列美脲(glimepiride)、降糖靈(glyburide)、格列胺脲(glibenclamide)、格列喹酮(gliquidone)、甲磺吡脲(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、妥拉磺脲(tolazamide)及格列吡嗪(glipizide)。噻唑啉二酮之實例包括但不限於羅格列酮(rosiglitazone)及吡格列酮(pioglitazone)。亦包含上述藥物之延遲釋放調配物以及若干上述藥物及其醫藥上可接受之鹽或前藥之組合。

如上文所述，在某些實施例中，該抗糖尿病劑係二甲雙胍。二甲雙胍(其化學名稱為1-(二胺基亞甲基)-3,3-二甲基-胍)經常用於治療2型糖尿病，尤其在伴隨肥胖症及胰島素抗性時。亦已經證實二甲雙胍可減少糖尿病之心血管併發症。

抗痙攣劑

在某些實施例中，抗痙攣劑可選自包含(但不限於)下列之群組：唑尼沙胺、托吡酯、耐波他(nembutal)、勞拉西泮(lorazepam)、氯硝西泮(clonazepam)、氯氮卓(clorazepate)、噻加賓、加巴噴丁(gabapentin)、磷苯妥英

(fosphenytoin)、苯妥英 (phenytoin)、卡馬西平 (carbamazepine)、balproate、非爾氯酯 (felbamate)、左乙拉西坦 (lebetiracetam)、奧卡西平 (oxcarbazepine)、拉莫三嗪 (lamotrigine)、甲琥胺 (methsuximide) 及愛蘇米德 (ethosuximide)。

唑尼沙胺係一種指定用作患有部分性癲癇發作之成人的輔助治療的市售抗癲癇劑。不受限於任一特定理論，吾人認為抗癲癇劑活性之作用機制似為：(1)鈉通道阻斷；及(2)減少內向T型鈣出現。另外，唑尼沙胺與GABA/苯并二氮呋受體複合體結合而不會改變氯離子流。而且，唑尼沙胺有利於羥色胺及多巴胺神經傳遞並對碳酸酐酶具有較弱抑制作用。

唑尼沙胺已經顯示可造成具有原發性肥胖症之患者的明顯重量減少(與市售減肥用藥物相比)。已經假定：唑尼沙胺對羥色胺、多巴胺及碳酸酐酶之CNS濃度的影響對此效果負責。有證據表明唑尼沙胺在本文中可增加羥色胺及多巴胺合成速率。有證據進一步表明唑尼沙胺可刺激多巴胺D₂受體。

唑尼沙胺可以控制釋放或持續釋放錠劑或凝膠形式調配。此使得剛剛接受唑尼沙胺處方之患者可經若干天時間升高劑量水平。此劑型增多有利於患者避免某些在對患者初始投予唑尼沙胺期間呈現的不良副作用。某些此等初始副作用包括對身體的衝擊。儘管以全劑量唑尼沙胺開始之患者會在一段時間內適應劑量，但使用其中劑量在若干天

時間內增加之方法可避免伴隨對身體初始衝擊之不良副作用。

在具有諸如安非它酮等藥物之醫藥組合物中，投予呈層狀錠劑形式之持續釋放唑尼沙胺之方法可減少對身體的衝擊同時可最大化生物利用度且因此獲得重量增加預防及/或肥胖症治療之最大效果。

儘管精確劑量需基於逐個藥物(drug-by-drug)來確定，但在大部分情形中，可對劑量進行某些概括。關於包括(但不限於)安非它酮、唑尼沙胺、控制釋放唑尼沙胺及其組合之藥物之適當單位劑量的某些說明揭示於標題為 CONTROLLED RELEASE FORMULATION OF ZONISIMIDE 之美國臨時專利申請案第 60/740034 號(在 2005 年 11 月 28 日提出申請)；及標題為 COMBINATION OF BUPROPION AND A SECOND COMPOUND FOR AFFECTING WEIGHT LOSS 之美國專利申請案第 11/194202 號(在 2005 年 8 月 1 日提出申請)中；該等案件之全文均以引用方式併入本文中；以及上文所述美國專利公開案第 2005/0215552 號及第 2006/0079501 號中。

在某些實施例中，該抗痙攣劑係 γ -氨基丁酸(GABA)抑制劑、GABA 受體拮抗劑或 GABA 通道調節劑。"GABA 抑制劑"意指可藉由防止 GABA 與 GABA 受體結合或藉由最小化此結合之效果來減少細胞中 GABA 之產生、減少 GABA 自細胞之釋放、或降低 GABA 對其受體之活性的化合物。該 GABA 抑制劑可為 5-HT_{1b} 激動劑或可抑制 NPY/AgRP/GABA

神經元之活性的另一藥劑。此外，該 GABA 抑制劑可抑制 AgRP 基因之表現，或該 GABA 抑制劑可抑制 AgRP 之產生或釋放。然而，應瞭解，5-HT_{1b} 激動劑可抑制 NPY/AgRP/GABA 神經元(且從而激活阿片黑皮質素前體(POMC)神經元)，而不作為 GABA 途徑之抑制劑起作用。

在某些其他實施例中，該 GABA 抑制劑可增加 POMC 基因之表現。在某些此等實施例中，該 GABA 抑制劑可增加 POMC 蛋白之產生或釋放。在某些其他此等實施例中，該 GABA 抑制劑可增加 POMC 表現神經元之活性。

在某些實施例中，該 GABA 抑制劑係托吡酯。托吡酯(其化學名稱為 2,3:4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)- β -D-吡喃果糖胺基磺酸酯)經常用於治療癲癇、Lennox-Gastaut 症候群(一種造成癲癇發作及發育延緩之病症)、神經性疼痛、雙相性精神障礙、涉及暴飲暴食減少之肥胖症、酒精中毒、創傷後應激性精神障礙、嬰兒痙攣、神經性貪食症或強迫症或者幫助戒煙或預防偏頭痛。一般而言，托吡酯之初始劑量較低且會逐步地緩慢增加。常用初始劑量為 25 毫克/日至 50 毫克/日，分成 2 個單一劑量。推薦增量可有所不同，但每 1 週或 2 週之增量通常介於 25 毫克與 50 毫克之間。維持治療之常用劑量包括(但不限於)約 100 毫克/日至 200 毫克/日之劑量。

類鴉片受體拮抗劑

在某些實施例中，類鴉片拮抗劑在哺乳動物中可對抗 μ -類鴉片受體(MOP-R)。該哺乳動物可選自包含(但不限於)

下列之群組：小鼠、大鼠、兔、豚鼠、狗、貓、綿羊、山羊、牛、靈長類動物(例如，猴子、黑猩猩及猿)、及人類。

在某些實施例中，該類鴉片拮抗劑係選自包含(但不限於)下列之群組：愛維莫潘(alvimopan)、腦比托非明(norbinaltorphimine)、納美芬(nalmefene)、納洛酮(naloxone)、納曲酮、甲基納曲酮、及烯丙嗎啡(nalorphine)、及其醫藥上可接受之鹽或前藥。

在其他實施例中，該類鴉片拮抗劑係部分類鴉片激動劑。此類化合物對類鴉片受體具有某種程度之激動劑活性。然而，由於其為弱激動劑，故該等化合物可作為事實上的拮抗劑起作用。部分類鴉片激動劑之實例包括但不限於噴他考嗉(pentacozine)、丁丙諾啡(buprenorphine)、納洛芬、丙吡蘭(propiram)、及洛非西定(lofexidine)。

下文所示納曲酮(17-(環丙基甲基)-4, 5 α -環氧基-3, 14-二羥基嗎啡喃-6-酮)係一種主要用於管控酒精依賴及類鴉片依賴之類鴉片受體拮抗劑。諸如納曲酮等 μ -亞型選擇性類鴉片拮抗劑目前亦可視為可作為用於治療肥胖症(Glass, M. J.; Billington, C. J.; Levine, A. S. *Neuropeptides* 1999, 33, 350)及CNS病症(Reneric, J. P.; Bouvard, M. P. *CNS Drugs* 1998, 10, 365)之藥劑。

納曲酮係以商品名稱REVIA™作為其氫氯酸鹽(氫氯酸納曲酮)出售。REVIA™係一種具有100毫克納曲酮含量之即刻釋放調配物。可非常迅速地達成即刻釋放納曲酮之最大

血清濃度， T_{max} 通常為約1小時。即刻釋放納曲酮可能導致諸如噁心等副作用，此係由最大血漿濃度水平(C_{max})引起的。

能夠以足夠降低至緩和副作用而且相當迅速地達成良好生物利用度之速率影響納曲酮釋放之納曲酮口服劑型可顯著地改良投藥順應性及方便性。同樣，可降低胃腸道副作用發生率之改良劑型亦可頗具價值。

在某些實施例中，口服劑型納曲酮可有效地提供介於約75%至125%間之50毫克即刻釋放納曲酮錠劑的AUC。在某些實施例中，口服劑型納曲酮可提供可有效地提供小於或等於50毫克即刻釋放納曲酮錠劑 C_{max} 之約80%的緩釋賦形劑量。

控制釋放或持續釋放納曲酮之調配物已揭示於在2006年6月5日提出申請之美國臨時專利申請案第60/811,251號中，該案之全文以引用方式併入本文中。在某些實施例中，口服劑型納曲酮可有效地提供介於約75%至125%間之50毫克即刻釋放納曲酮錠劑的AUC。在某些實施例中，口服劑型納曲酮包括可有效地提供一小於或等於50毫克即刻釋放納曲酮錠劑 C_{max} 之約80%的緩釋賦形劑量。

彼等熟習此項技術者根據本文所提供指導所述可調配本文所述口服劑型。舉例而言，一熟習此項技術者可調配一種包含(但不限於)下列之口服劑型：可有效地提供介於50毫克即刻釋放納曲酮錠劑之約75%至125%間之AUC的納曲酮數量及有效地提供小於或等於50毫克即刻釋放納曲酮錠

劑 C_{max} 之約 80% 的適當緩釋賦形劑數量。而且，藉助本文所提供指導，熟習此項技術者可調配一種如下口服劑型：其具有以在下丘腦中涵蓋大於或等於約 80% 之類鴉片受體為特徵之藥物效應動力學特性曲線。

實例

下文係所發現的可形成本揭示內容之層狀醫藥調配物的醫藥組合物。

表 1：含有安非它酮之持續釋放 (SR) 錠劑的調配物

成份	70毫克	90毫克
	安非它酮SR 每片錠劑之量	安非它酮SR 每片錠劑之量
安非它酮HCL, USP	70.0毫克	90.0毫克
微晶纖維素, NF (Avicel PH 101)	173.3毫克	153.3毫克
羥丙基纖維素, NF (Klucel HXF)	56.7毫克	56.7毫克
半胱胺酸HCL, NF	12.5毫克	12.5毫克
硬脂酸鎂, NF	2.5毫克	2.5毫克
錠劑重量	315.0毫克	315.0毫克

表 2：含有唑尼沙胺之持續釋放 (SR)錠劑的調配物

成份	30毫克 唑尼沙胺SR 每片錠劑之量	60毫克 唑尼沙胺SR 每片錠劑之量	90毫克 唑尼沙胺SR 每片錠劑之量
唑尼沙胺	30毫克	60毫克	90毫克
羥丙纖維素(Klucel)	110毫克	35毫克	35毫克
乳糖	55毫克	70毫克	60毫克
膠狀二氧化矽, NF	2毫克	2毫克	2毫克
聚乙烯吡咯啉酮 (Cross Povidone)	20毫克	14毫克	14毫克
硬脂酸鎂, NF	6毫克	6毫克	6毫克
微晶纖維素, NF	127毫克	163毫克	143毫克

表 3：含有納曲酮之持續釋放 (SR)錠劑的調配物

成份	每片錠劑之百 分比 "12.5% HPMC" SR-迅速	每片錠劑之百 分比 "30% HPMC" SR-中等速度	每片錠劑之百 分比 "44% HPMC" SR-緩慢
納曲酮 (5毫克)	6.667	6.667	6.667
羥丙基甲基纖維素 (Methocel K15 Premium)	10.000	30.000	44.333
普通QBQ01對照顆粒	81.733	61.833	47.500
膠狀二氧化矽, NF (Cab-O-Sil M5P)	1.000	0.500	1.000
乙二胺四乙酸鈉	0.1	-	-
硬脂酸鎂, NF, Ph.Eur. (植物來源) (等級905-G)	0.500	6.667	0.500
	100.000	100.000	100.000

因此，如以上表 1-3 中所示，醫藥調配物之實施例可包括安非它酮、唑尼沙胺及/或納曲酮之控制釋放(例如，於所示實施例中持續釋放)調配物。在一個實施例中，層狀醫藥調配物係包括包含控制釋放唑尼沙胺之第一層及包含安非它酮之第二層的錠劑。在另一實施例中，層狀醫藥調配物係包括包含控制釋放納曲酮之第一層及包含控制釋放安非它酮之第二層的錠劑。在某些實施例中，該第一層及該第二層藉由包含乳糖或其他適宜迅速溶解成份之中間層分離。

若需要，醫藥調配物之口服劑型可存於可包含一或多個含有活性成份之單位劑量形式的單位劑量包裝中。該單位劑量包裝可包括(例如)金屬或塑性箔(例如，泡罩包裝)。該單位劑量包裝可附有投予說明書。該單位劑量包裝亦可在容器上附有調控醫藥製造、使用或銷售之政府機構所規定形式的注意事項，該注意事項反映該機構對用於人類或獸醫投予之藥物形式的批准。例如，該注意事項可為美國食品藥品管理局(U.S. Food and Drug Administration)對於處方藥物批准之標籤或批准之產品說明書。亦可製備包含在相容醫藥載劑中調配之本揭示內容化合物的組合物、將其置於適當容器中、並加上標籤以指示可治療適應症。

用於投予減肥藥物之新穎方法及系統闡述於標題為 METHODS FOR ADMINISTERING WEIGHT LOSS MEDICATIONS 之同在申請中之申請案(與本發明在同日提出申請)，該案件之全文以引用方式併入本文中。

在某些實施例中，在一段時間內以每日至少一次、兩次或三次之頻率提供該減肥藥物，該段時間可為至少、至少約、小於、小於約、等於或介於任一下範圍內：連續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、或30天，或者為至少、至少約、小於、小於約、等於或介於任一下範圍內：連續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、或30週，或者為至少、至少約、小於、小於約、等於或介於任一下範圍內：連續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、或30個月。藥物在任一本文所述醫藥調配物中之量可包括(但不限於)至少、至少約、小於、小於約、等於或介於任一下範圍內之量：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或5000毫克。

彼等熟習此項技術者應理解：在不背離本發明之範圍的條件下，可對本發明進行多種修飾及改變。此等修飾形式

及變化形式均欲屬於本揭示內容之範圍，如隨附申請專利範圍所界定。

【圖式簡單說明】

根據上述說明及附圖可容易地理解本揭示內容之其他態樣，其中類似參照編號在通篇中指示類似部件，該等參照編號意欲闡明而非限制本揭示內容，且其中：

圖 1A 表明層狀醫藥調配物之實施例。

圖 1B & 1C 表明在中間層溶解時各進展階段之圖 1A 的層狀醫藥調配物。

圖 2A 表明層狀醫藥調配物之第二實施例。

圖 2B 表明在中間層溶解後圖 2A 之第二實施例。

圖 3 表明層狀醫藥調配物之第三實施例。

圖 4 表明層狀醫藥調配物之第四實施例。

圖 5 表明具有多個中間層之層狀醫藥調配物的第五實施例。

圖 6 表明具有雙凸透鏡狀層之層狀醫藥調配物的第六實施例。

圖 7 表明層狀醫藥調配物之第七實施例。

【主要元件符號說明】

100	醫藥調配物
102A	醫藥層
102B	醫藥層
106	中間層
108	箭頭

200	第二層狀醫藥調配物
202A	第二醫藥層
202B	第二醫藥層
202C	第二醫藥層
300	第三層狀醫藥調配物
302A	第三醫藥層
302B	第三醫藥層
302C	第三醫藥層
400	第四層狀醫藥調配物
402A	第四醫藥層
402B	第四醫藥層
404A	第一藥物
404B	第二藥物
404C	第三藥物
404D	第四藥物
408	空間
500	第五層狀醫藥調配物
502A	第五醫藥層
502B	第五醫藥層
506A	第一中間層
506B	第二中間層
600	第六層狀醫藥調配物
602A	第六醫藥層
602B	第六醫藥層

700	第 七 層 狀 醫 藥 調 配 物
702A	第 七 醫 藥 層
702B	第 七 醫 藥 層
702C	第 七 醫 藥 層
702D	第 七 醫 藥 層
702E	第 七 醫 藥 層
702F	第 七 醫 藥 層
706	特 殊 中 間 層

104. 4. 29 修正
年 月 日
補充

十、申請專利範圍：

1. 一種用於投予二或多個活性醫藥成分之層狀醫藥調配物，其包含：

第一醫藥層，其包含第一活性醫藥成分；

第二醫藥層，其包含第二活性醫藥成分；及

迅速釋放中間層，其係位於該第一及第二醫藥層之間，

其中該迅速釋放中間層係經組構以便迅速溶解在活體內，藉此使該第一及第二醫藥層實質性保留完好但係物理上分離的。

2. 如請求項1之層狀醫藥調配物，其中該第一醫藥層包含一溶解特性，該溶解特性類似於一具有類似組成物之單獨壓縮錠劑之溶解特性，且其中該第二醫藥層包含一溶解特性，該溶解特性類似於一具有類似組成物之單獨壓縮錠劑之溶解特性。
3. 如請求項1或請求項2之層狀醫藥調配物，其中該第一醫藥層包含與該第二醫藥層不同的醫藥組合物。
4. 如請求項1或請求項2之層狀醫藥調配物，其中該第一醫藥層包含與該第二醫藥層不同的活性醫藥成分。
5. 如請求項1或請求項2之層狀醫藥調配物，其中該第一醫藥層與該第二醫藥層包含相同的活性醫藥成分。
6. 如請求項1或請求項2之層狀醫藥調配物，其中該第一及第二醫藥層中至少一層包含安非它酮(bupropion)。
7. 如請求項1或請求項2之層狀醫藥調配物，其中該第一及

第二醫藥層中至少一層包含唑尼沙胺(zonisamide)。

8. 如請求項1或請求項2之層狀醫藥調配物，其中該第一及第二醫藥層中至少一層包含納曲酮(naltrexone)。
9. 如請求項1之層狀醫藥調配物，其中該第一醫藥層包含唑尼沙胺，以及該第二醫藥層包含安非它酮。
10. 如請求項2之層狀醫藥調配物，其中該第一醫藥層包含唑尼沙胺，以及該第二醫藥層包含安非它酮。
11. 如請求項1之層狀醫藥調配物，其中該第一醫藥層包含納曲酮，以及該第二醫藥層包含安非它酮。
12. 如請求項2之層狀醫藥調配物，其中該第一醫藥層包含納曲酮，以及該第二醫藥層包含安非它酮。
13. 如請求項1、2及9至12中任一項之層狀醫藥調配物，其中該第一及第二醫藥層中至少一層包含持續釋放調配物。
14. 如請求項1、2及9至12中任一項之層狀醫藥調配物，其中該迅速釋放中間層包含單糖類糖、二糖類糖或澱粉中至少一種。
15. 如請求項14之層狀醫藥調配物，其中該迅速釋放中間層包含乳糖。
16. 如請求項1之層狀醫藥調配物，其中該第一醫藥層包含約2mg至約35mg間之持續釋放納曲酮，其中該第二醫藥層包含約50mg至約200mg間之持續釋放安非它酮，其中該迅速釋放中間層包含單糖類糖或二糖類糖，其中於該醫藥調配物中該納曲酮之溶解特性係實質上同於與該第

一醫藥層具有同樣尺寸及形狀之納曲酮之單獨壓縮錠劑，及其中於該層狀醫藥調配物中該安非它酮之溶解特性係實質上同於與該第二醫藥層具有同樣尺寸及形狀之相同醫藥組成物之單獨壓縮錠劑。

17. 如請求項16之層狀醫藥調配物，其中該中間層包含乳糖。

18. 如請求項16之層狀醫藥調配物，其中該第一醫藥層包含約4mg至約10mg間之該持續釋放納曲酮。

19. 如請求項16之層狀醫藥調配物，其中該第二醫藥層包含約75mg至約150mg間之該持續釋放之安非它酮。

20. 如請求項16之層狀醫藥調配物，其中該第二醫藥層包含約85mg至約100mg間之該持續釋放安非它酮。

21. 如請求項16之層狀醫藥調配物，其中該第一及第二醫藥層於活體內在一分鐘內分離。

22. 如請求項1、2、9至12及16至21中任一項之層狀醫藥調配物，其係用於作為藥劑。

23. 如請求項9至12及16至21中任一項之層狀醫藥調配物，其係用於影響減肥、抑制食欲或治療肥胖症相關性病況。

24. 一種如請求項1至23中任一項之層狀醫藥調配物之用途，其係用於製備用於影響減肥、抑制食欲或治療肥胖症相關性病況之藥劑。

25. 一種如請求項1之層狀醫藥調配物之用途，其係用於製備於影響減肥之藥劑，其中該第一醫藥層包含納曲酮，

該第二醫藥層包含安非它酮，其中於該醫藥調配物中該納曲酮之溶解特性係實質上同於與該第一醫藥層具有同樣尺寸及形狀之納曲酮之單獨壓縮錠劑，及其中於該層狀醫藥調配物中該安非它酮之溶解特性係實質上同於與該第二醫藥層具有同樣尺寸及形狀之相同醫藥組成物之單獨壓縮錠劑。

26. 如請求項25之用途，其中該中間層包含單糖類糖、二糖類糖或澱粉。
27. 如請求項26之用途，其中該中間層包含乳糖。
28. 如請求項25之用途，其中該納曲酮包含持續釋放調配物。
29. 如請求項25之用途，其中該安非它酮包含持續釋放調配物。
30. 如請求項25之用途，其中該第一醫藥層包含約2mg至約35mg間之持續釋放納曲酮。
31. 如請求項25之用途，其中該第一醫藥層包含約4mg至約10mg間之持續釋放納曲酮。
32. 如請求項25之用途，其中該第二醫藥層包含約50mg至約200mg間之持續釋放安非它酮。
33. 如請求項25之用途，其中該第二醫藥層包含約75mg至約150mg間之持續釋放安非它酮。
34. 如請求項25之用途，其中該第二醫藥層包含約85mg至約100mg間之持續釋放安非它酮。
35. 如請求項25之用途，其中該第一及第二醫藥層於活體內

在一分鐘內分離。

36. 一種如請求項1之層狀醫藥調配物之用途，其係用於製備於影響減肥之藥劑，其中該第一醫藥層包含唑尼沙胺，該第二醫藥層包含安非它酮，其中於該醫藥調配物中該唑尼沙胺之溶解特性係實質上同於與該第一醫藥層具有同樣尺寸及形狀之唑尼沙胺之單獨壓縮錠劑，及其中於該層狀醫藥調配物中該安非它酮之溶解特性係實質上同於與該第二醫藥層具有同樣尺寸及形狀之相同醫藥組成物之單獨壓縮錠劑。
37. 如請求項36之用途，其中該中間層包含單糖類糖、二糖類糖或澱粉。
38. 如請求項37之用途，其中該中間層包含乳糖。
39. 如請求項36之用途，其中該唑尼沙胺包含持續釋放調配物。
40. 如請求項36之用途，其中該安非它酮包含持續釋放調配物。
41. 如請求項36之用途，其中該第二醫藥層包含約50mg至約200mg間之持續釋放安非它酮。
42. 如請求項36之用途，其中該第二醫藥層包含約75mg至約150mg間之持續釋放安非它酮。
43. 如請求項36之用途，其中該第二醫藥層包含約85mg至約100mg間之持續釋放安非它酮。
44. 如請求項36之用途，其中該第一及第二醫藥層於活體內在一分鐘內分離。

十一、圖式：

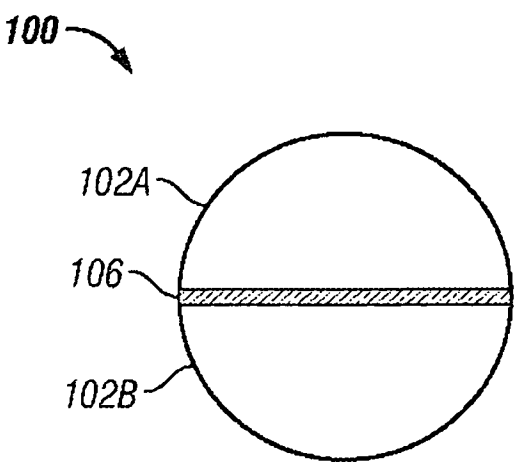


圖 1A

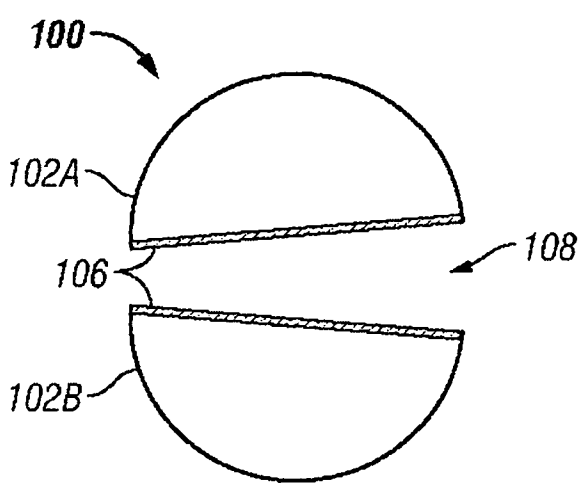


圖 1B

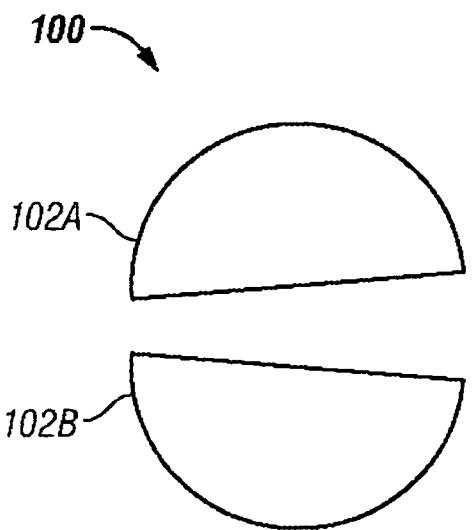


圖 1C

200

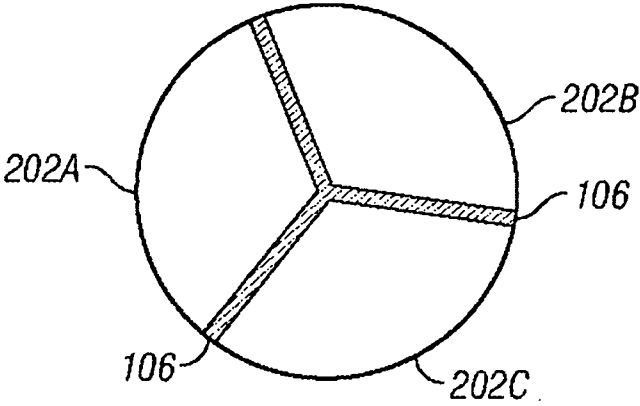


圖 2A

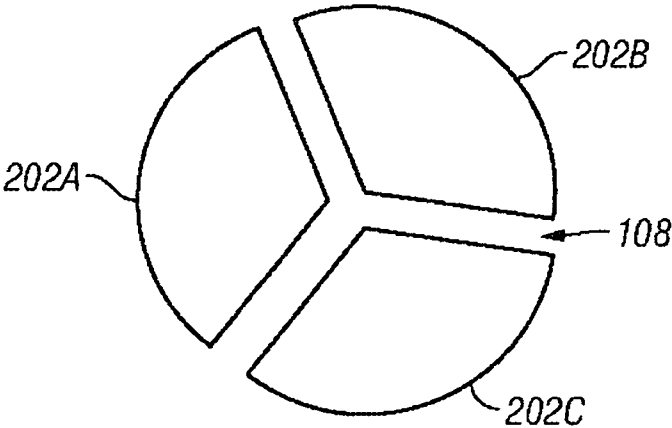


圖 2B

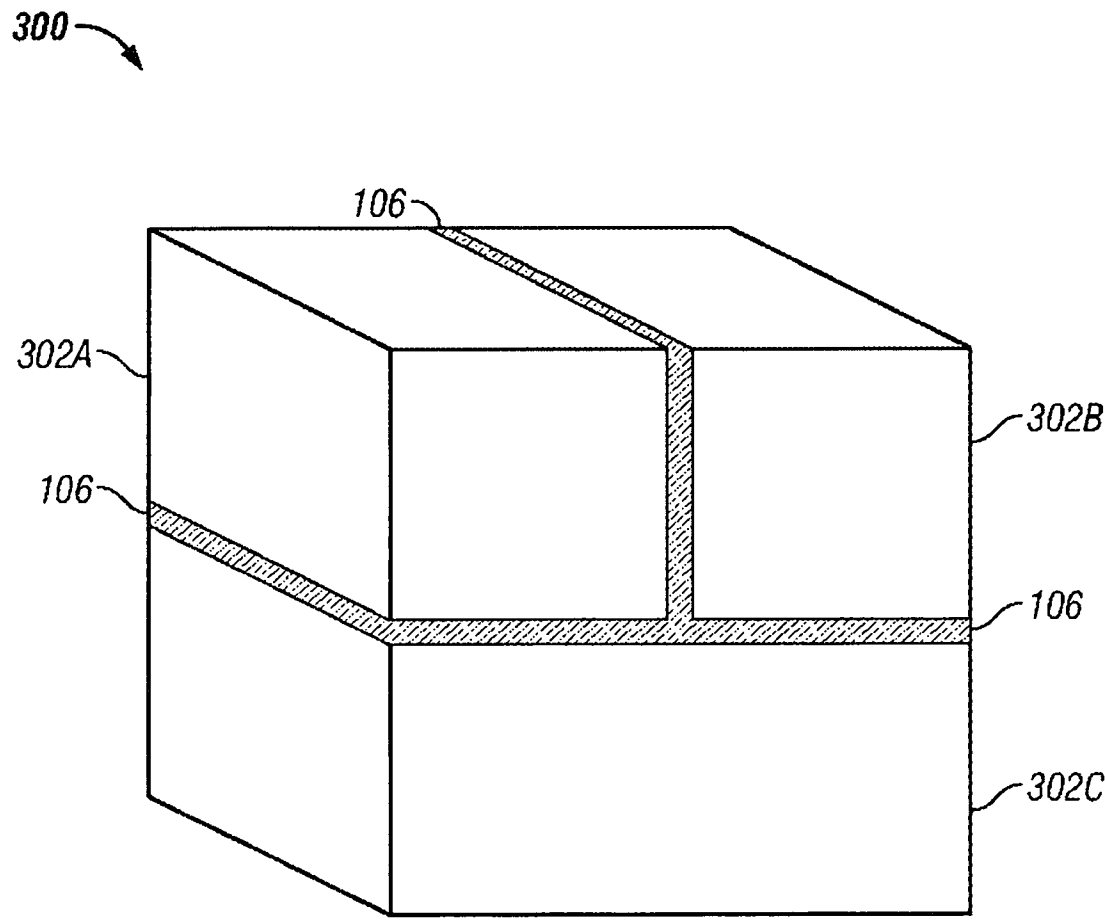


圖3

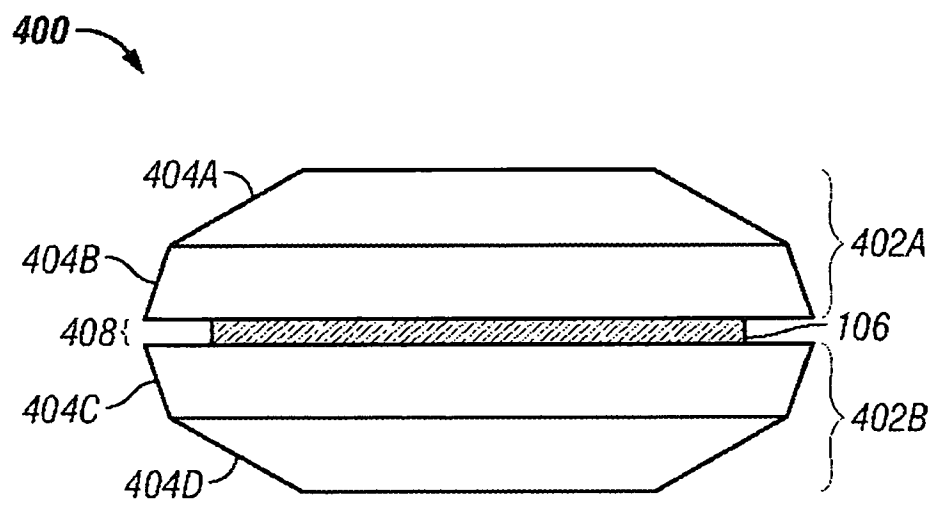


圖4

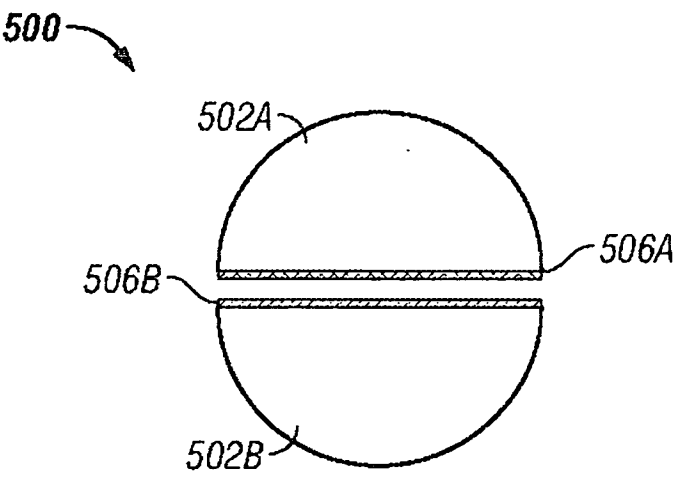


圖 5

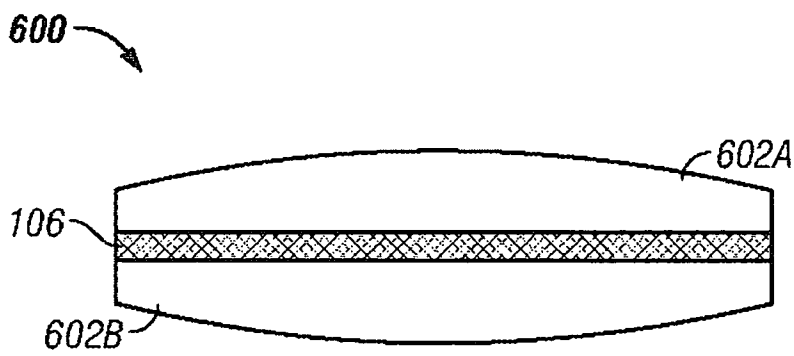


圖 6

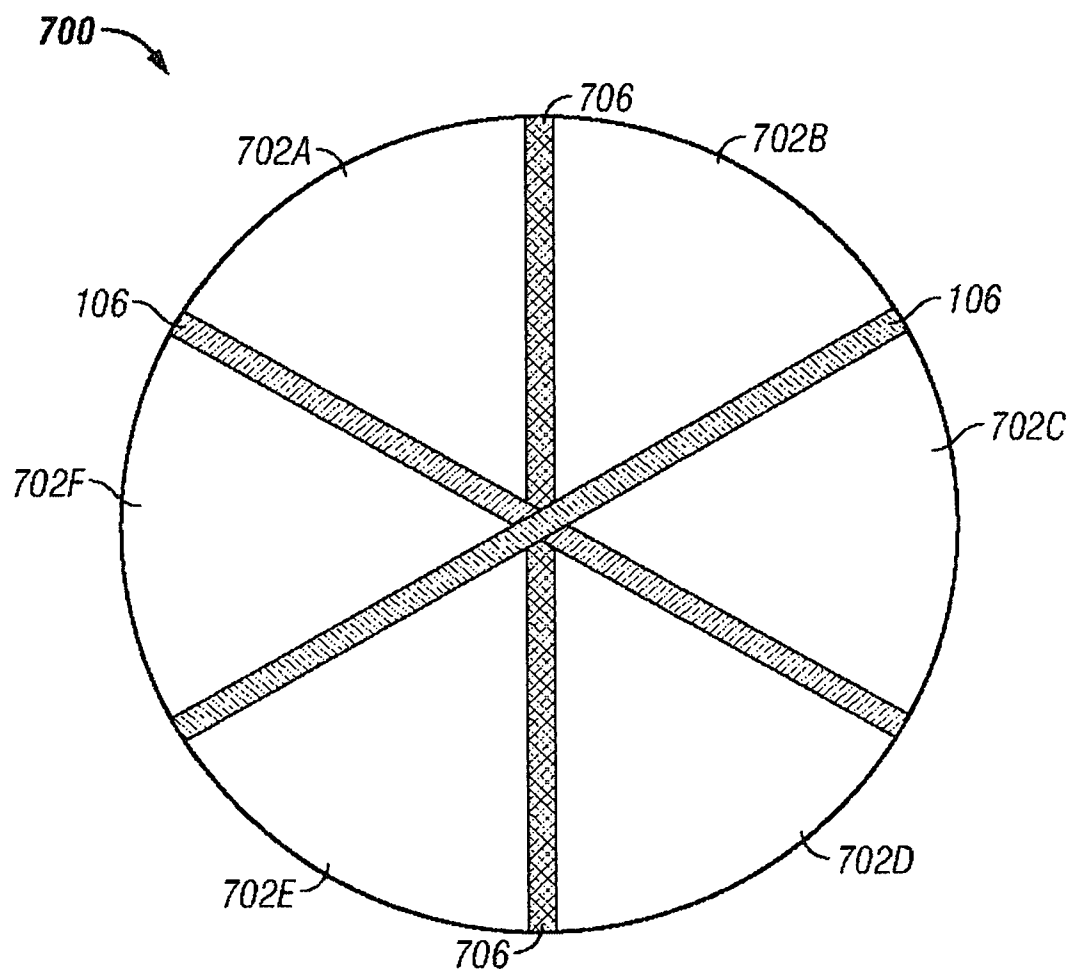


圖 7