

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780049440.4

[51] Int. Cl.

*A61K 9/24 (2006.01)*  
*A61K 31/137 (2006.01)*  
*A61K 31/138 (2006.01)*  
*A61K 31/155 (2006.01)*  
*A61K 31/35 (2006.01)*  
*A61K 31/423 (2006.01)*

[43] 公开日 2009 年 11 月 25 日

[11] 公开号 CN 101588795A

[51] Int. Cl. (续)

*A61K 31/485 (2006.01)*

*A61K 31/5513 (2006.01)*

[22] 申请日 2007.11.8

[21] 申请号 200780049440.4

[30] 优先权

[32] 2006.11.9 [33] US [31] 60/865,157

[86] 国际申请 PCT/US2007/084177 2007.11.8

[87] 国际公布 WO2008/060963 英 2008.5.22

[85] 进入国家阶段日期 2009.7.7

[71] 申请人 奥雷西根治疗公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 安东尼·A·麦金尼

加里·托尔夫森 爱柯德·韦伯

里克·索尔特罗

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公  
司

代理人 王 旭

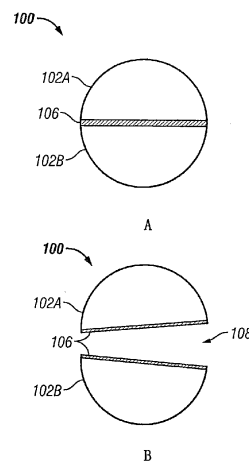
权利要求书 4 页 说明书 25 页 附图 5 页

[54] 发明名称

包含中间快速溶解层的分层药物制剂

[57] 摘要

在一个实施方案中，分层药物制剂包括两个以上的药物层和布置在所述两个以上的药物层的至少两层之间的中间层，所述中间层配置成体内溶解，因此使所述两个以上的药物层基本上完好。在一个实施方案中，药物层的至少一层中的活性药物成分选自安非他酮、唑尼沙胺、纳曲酮、托吡酯、芬特明、二甲双胍、奥氮平和氟西汀。



1. 一种用于施用两种以上的活性药物成分的分层药物制剂，其包括：

第一药物层，所述第一药物层包括第一活性药物成分；

第二药物层，所述第二药物层包括第二活性药物成分；和

中间层，所述中间层布置在所述第一和所述第二药物层之间，

其中所述中间层配置成在体内快速溶解，并且因此使所述第一和所述第二药物层基本上完好但是物理分离。

2. 权利要求1的分层药物制剂，其中所述第一和所述第二药物层的每一层包括基本上类似于类似组合物的单独压制片剂的溶解特性。

3. 权利要求1或权利要求2的分层药物制剂，其中所述第一和所述第二药物层的每一层包括不同的药物组合物。

4. 权利要求1至3任何一项的分层药物制剂，其中所述第一和所述第二药物层的至少一层包括控制释放药物组合物。

5. 权利要求4的分层药物制剂，其中所述控制释放药物组合物包括持续释放药物组合物。

6. 权利要求1至3任何一项的分层药物制剂，其中所述第一和所述第二药物层的至少一层包括唑尼沙胺。

7. 权利要求6的分层药物制剂，其中所述唑尼沙胺包括控制释放唑尼沙胺。

8. 权利要求7的分层药物制剂，其中所述控制释放唑尼沙胺包括持续释放唑尼沙胺。

9. 权利要求1至3任何一项的分层药物制剂，其中所述第一和所述第二药物层的至少一层包括安非他酮。

10. 权利要求9的分层药物制剂，其中所述安非他酮包括控制释放安非他酮。

11. 权利要求10的分层药物制剂，其中所述控制释放安非他酮包括持续释放安非他酮。

12. 权利要求 1 至 3 任何一项的分层药物制剂，其中所述第一和所述第二药物层的至少一层包括纳曲酮。

13. 权利要求 12 的分层药物制剂，其中所述纳曲酮包括控制释放纳曲酮。

14. 权利要求 13 的分层药物制剂，其中所述控制释放纳曲酮包括持续释放纳曲酮。

15. 权利要求 6 至 8 任何一项的分层药物制剂，其中所述第一药物层包括唑尼沙胺，并且所述第二药物层包括安非他酮。

16. 权利要求 12 至 14 任何一项的分层药物制剂，其中所述第一药物层包括纳曲酮，并且所述第二药物层包括安非他酮。

17. 权利要求 1 至 3 任何一项的分层药物制剂，其中所述两个以上的药物层的至少一层包括氟西汀。

18. 权利要求 12 至 14 任何一项的分层药物制剂，其中所述第一药物层包括纳曲酮，并且所述第二药物层包括氟西汀。

19. 权利要求 17 或 18 任何一项的分层药物制剂，其中所述氟西汀包括控制释放氟西汀。

20. 权利要求 19 的分层药物制剂，其中所述控制释放氟西汀包括持续释放氟西汀。

21. 权利要求 1 至 3 任何一项的分层药物制剂，其中所述两个以上的药物层的至少一层包括奥氮平。

22. 权利要求 6 至 8 任何一项的分层药物制剂，其中所述第一药物层包括唑尼沙胺，并且所述第二药物层包括奥氮平。

23. 权利要求 21 或 22 任何一项的分层药物制剂，其中所述奥氮平包括控制释放奥氮平。

24. 权利要求 23 的分层药物制剂，其中所述控制释放奥氮平包括持续释放奥氮平。

25. 权利要求 1 至 3 任何一项的分层药物制剂，其中所述两个以上的药物层的至少一层包括抗糖尿病药。

26. 权利要求 6 至 8 任何一项的分层药物制剂，其中所述第一药物层包括唑尼沙胺，并且所述第二药物层包括抗糖尿病药。

27. 权利要求 25 或 26 任何一项的分层药物制剂，其中所述抗糖尿病药包括二甲双胍。

28. 权利要求 27 的分层药物制剂，其中所述二甲双胍包括控制释放二甲双胍。

29. 权利要求 28 的分层药物制剂，其中所述控制释放二甲双胍包括持续释放二甲双胍。

30. 权利要求 1 至 3 任何一项的分层药物制剂，其中所述两个以上的药物层的至少一层包括托吡酯。

31. 权利要求 30 的分层药物制剂，其中所述托吡酯包括控制释放托吡酯。

32. 权利要求 31 的分层药物制剂，其中所述控制释放托吡酯包括持续释放托吡酯。

33. 权利要求 1 至 3 的分层药物制剂，其中所述两个以上的药物层的至少一层包括芬特明。

34. 权利要求 30 至 32 的分层药物制剂，其中所述第一药物层包括托吡酯，并且所述第二药物制剂包含芬特明。

35. 权利要求 33 至 34 任何一项的分层药物制剂，其中所述芬特明包括控制释放芬特明。

36. 权利要求 35 的分层药物制剂，其中所述控制释放芬特明包括持续释放芬特明。

37. 权利要求 1 至 36 任何一项的分层药物制剂，其中所述中间层包括单糖、二糖、或淀粉的至少一种。

38. 权利要求 37 的分层药物制剂，其中所述中间层包括乳糖。

39. 一种用于在患者中影响重量减轻的方法，所述方法包括：

识别需要重量减轻的患者；

在第一天将第一剂量的权利要求 15、16、18 或 22 任何一项的所述分层药物制剂提供到需要其的患者；和

在第二天将第二剂量的所述分层药物制剂提供到所述患者。

40. 权利要求 39 的方法，其中所述第一剂量大于所述第二剂量。

41. 权利要求 39 的方法，其中所述第二剂量大于所述第一剂量。

- 
42. 一种用于在患者中治疗肥胖症相关病症的方法，所述方法包括：  
识别遭受肥胖症相关病症或在肥胖症相关病症危险中的患者；  
在第一天将第一剂量的权利要求 15、16、18 或 22 任何一项的所述分层药物制剂提供到所述患者；和  
在第二天将第二剂量的所述分层药物制剂提供到所述患者。
43. 权利要求 42 的方法，其中所述第一剂量不同于所述第二剂量。
44. 权利要求 42 的方法，其中所述第二剂量大于所述第一剂量。
45. 第一化合物和第二化合物在制备用于影响重量减轻、抑制食欲或治疗肥胖症相关病症的药物中的用途，其中所述药物包括权利要求 15、16、18 或 22 任何一项的分层药物制剂。

## 包含中间快速溶解层的分层药物制剂

### 背景

**[0001]** 本申请要求 2006 年 11 月 9 日提交的美国临时专利申请序号 60/865,157 的优先权，将其通过参考全部结合于此。

### 发明领域

**[0002]** 本发明涉及具有散布有一个或多个中间层的两个以上药物层的药物制剂，其中所述药物层包括但不限于用于在个体中影响重量减轻、抑制食欲和/或治疗肥胖症相关病症的药物组合物。

### 相关技术描述

**[0003]** 某些类型的分层片剂在药物应用中是已知的。一些药物应用将片剂内的相互作用层相互潜在地分开。例如，美国专利号 6,576,256 公开了，利用片剂的单独平面层、同心层、涂敷的珠或颗粒剂、和/或利用缓冲液将相互作用化合物相互潜在地分开。Thombre, A. G., L. E. Appel, 等的(2004) “Osmotic drug delivery using swellable-core technology(利用可膨胀核心技术的渗透药物递送)” J. Control Release(控制释放杂志) 94(1): 75-89 页公开了一种含有药物和水可膨胀组分的核心片剂，以及包括以片剂中片剂(tablet-in-tablet)(TNT)双层和三层形成的不同核心构造的一个或多个递送端口(ports)。美国专利号 6,706,283 公开了以双层几何形状制造的渗透递送装置，其中所述核心包括“夹”在两个药物层之间的溶胀层。双层片剂的涂层可以包括水可渗透的膜，但是对于包含在其中的药物和/或赋形剂基本上是不能透过的。美国专利号 6,630,165 公开了用于提供持续释放瑞波西汀的剂型和方法，其包括具有第一组分药物层、第二组分推进层和第三组分阻挡层的三层压缩核心，所述第三组分阻挡层将药物层与推进层分开。阻挡层相对于药物层的组合物是惰性的并且基本上是不能透过的，因此防止药物和推进层的组分混合。

**[0004]** 在多层片剂形式之中，一种类型包括提供药物的立即释放的内层和提供药物的控制释放的第二层。美国专利号 6,514,531 公开了包括唑吡坦半酒石酸盐的包衣三层立即/延长释放片剂。美国专利号 6,087,386 公开了具有依那普利层、洛沙坦钾层和第二依那普利顺丁烯二酸盐层或赋形剂层的三层片剂。美国专利号 5,213,807 公开了具有核心和中间涂层的口服三层片剂，所述核心包括非甾族抗炎药物(NSAID)、布洛芬和布洛芬盐，所述中间涂层包括对于布洛芬的通过而言基本上非渗透性的/不能透过的材料。美国专利号 6,926,907 公开了一种三层片剂，其利用控制药物释放的赋形剂将包含在膜涂层中的法莫替丁与包括配制的控制释放萘普生的核心分开。膜涂层是配置成延迟萘普生释放直到所述剂型达到其中 pH 大于 4 的环境的肠溶衣。

### 概述

**[0005]** 一个实施方案提供包括两个以上的药物层和布置在所述两个以上的药物层的至少两层之间的中间层的分层药物制剂。在一些实施方案中，将中间层配置成体内溶解，从而使两个以上的药物层基本上完好，但是被物理分开的，从而基本上形成两个个别的丸剂。在一些实施方案中，分开的两个以上的药物层的一层的溶解速率基本上类似于单独压缩的片剂的溶解速率，所述单独压缩片剂包括与药物层的药物组合物相同的药物组合物。

**[0006]** 用于影响重量减轻、抑制食欲和/或治疗肥胖症相关的病症的第一化合物和第二化合物在制备药物中的用途，其中所述药物包括本发明的分层药物制剂。

### 附图简述

**[0007]** 从下面的描述和附图，公开内容的其它方面将是显而易见的，其中同样的参考数字全部指的是同样的部分，其意欲说明而不是限制公开内容，并且其中：

**[0008]** 图 1A 说明分层药物制剂的一个实施方案。

**[0009]** 图 1B&1C 说明在中间层溶解时的渐进阶段中的图 1A 的分层药物制剂。

**[0010]** 图 2A 说明分层药物制剂的第二实施方案。

**[0011]** 图 2B 说明在中间层溶解以后的图 2A 的第二实施方案。

**[0012]** 图 3 说明分层药物制剂的第三实施方案。

**[0013]** 图 4 说明分层药物制剂的第四实施方案。

**[0014]** 图 5 说明具有多个中间层的分层药物制剂的第五实施方案。

**[0015]** 图 6 说明具有透镜形状的层的分层药物制剂的第六实施方案。

**[0016]** 图 7 说明分层药物制剂的第七实施方案。

#### 优选实施方案详述

**[0017]** 本公开内容的实施方案对于多层片剂技术提供显著的改善。在一个实施方案中，分层药物制剂包括两个以上的药物层和布置在所述两个以上的药物层的至少两层之间的中间层。所述至少一个中间层配置成体内溶解，从而使所述两个以上的药物层基本上完好。在一些实施方案中，分开的药物层的一层或多层的溶解速率基本上类似于单独压缩的片剂的溶解速率，所述单独压缩片剂包括与药物层的药物组合物相同的药物组合物。因而，分开的药物层具有独立的和可预测的溶解特性。

**[0018]** 药物的溶解特性包括所述药物的已知溶解速率和特定溶解特征。具体药物的可预测溶解特性容许更精确地治疗给定的症状。在多层片剂之内的不同药物的可预测的溶解特性容许将多个症状的治疗与单一药物制剂协调。

**[0019]** 通常，多层药物制剂在保持可预测的溶解特性方面提出了挑战。例如，体内条件经常干扰其它可预测的多层药物制剂溶解特性。多层片剂可以用已知溶解特性的药物制造。然而，一旦多层片剂被患者摄取，就不确保每个药物将如它的单独溶解特性所预测地溶解。片剂内的药物构造、片剂形状、片剂中的赋形剂或填充剂、片剂涂层和体内条件全部可以影响溶解特性。另外，多层片剂之内的不同药物之间的相互作用可以引起多层片剂之内的一个或多个组合物的溶解特性的改变。



**[0020]** 此外，在一个可能的体内条件下，如果多层片剂变得附着于胃的内层，则仅一部分片剂将暴露于胃流体。片剂暴露部分的溶解可以以更可预测的速率发生，而与胃流体隔离的多层片剂的未暴露部分将比相同组合物的单独压缩片剂所另外预期的具有更长的溶解特性。如上所述，具有多层片剂对于在单一片剂之内施用多种药物组合物的容易性是合乎需要的。因而，合乎需要的是配置多层药物制剂，以便每个药物层具有可预测的溶解特性。

**[0021]** 在这里公开的是包括两个以上的药物层和至少一个中间层的药物制剂，所述至少一个中间层被配置成体内溶解，从而使所述两个以上的药物层基本上完好。在优选实施方案中，单独的药物层的一层或多层的溶解速率基本上类似于单独压缩的片剂的溶解速率，所述单独压缩片剂包括与所述药物层的药物组合物相同的药物组合物。在一些实施方案中，所述药物层包括单一制药活性(pharmaceutically active)的化合物或药物。在其它实施方案中，药物层包括药物组合物。术语“药物组合物”指一种或多种化合物(例如，一种或多种药物)与辅助药物成分如稀释剂或载体的混合物。在这里，术语“药物”的意义和术语“制药活性成分”是一样的。所述药物组合物促进药物施用至生物体。还可以通过将药物化合物与无机酸或有机酸反应而以药用盐的形式获得药物组合物，所述无机酸或有机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对-甲苯磺酸、水杨酸等。

**[0022]** 在一些实施方案中，两个或多个药物层包含一种或多种立即释放制剂。在这里使用术语“立即释放”表示立即释放制剂不是配置成改变药物层的溶解特性。例如，立即释放药物层可以是不含有为了改变溶解特性而包括的成分的药物组合物。在一些实施方案中，两个以上的药物层包含一种或多种控制释放制剂。在这里以其普通意义使用术语“控制释放”，并且因而包括与改变它们的溶解特性的成分组合的药物组合物。“持续释放”制剂是一类控制释放制剂，其中已经将成分加入到药物组合物，以便溶解特性在比包括类似药物组合物的立即释放制剂的更长时段上延长。

**[0023]** 在一些实施方案中,所述至少一个中间层是分开至少两个药物层的平面层。在一些实施方案中,所述至少一个中间层具有暴露的边缘。暴露的边缘容许流体接触并溶解至少一个中间层。在一些实施方案中,药物制剂包括覆盖两个以上的药物层和至少一个中间层的涂层。所述涂层配置成在两个以上的药物层和至少一个中间层上大约均匀地体内溶解,以便使至少一个中间层暴露于将要在体内溶解至少一个中间层的流体。

**[0024]** 在一些实施方案中,所述至少一个中间层是或包括不能透过的膜。在一些实施方案中,至少一个中间层具有比药物层的至少一层实质上更高溶解速率。在一些优选实施方案中,相对于至少一个药物层的溶解,至少一个中间层以几乎立即的方式溶解。在一些实施方案中,所述至少一个中间层包括单糖或二糖、淀粉(例如,玉米或马铃薯淀粉)、或本领域已知的任何其它适合的片剂成分的至少一种。在一些优选实施方案中,所述至少一个中间层包括乳糖。在一些优选实施方案中,与各个药物层的溶解速率相比,所述中间层以几乎立即的方式溶解,例如,使得在中间层溶解时,两个药物层的每一层的基本上全部表面积是暴露的。因而,在一个实施方案中,在标准溶解试验下,立即释放层溶解达到这样的程度,存在于药物制剂中的至少两个药物层在小于 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 或 30 分钟内分开。

**[0025]** 药物的药物制剂可以以多种方式和多种剂型配置,以改变所述药物的溶解速率。例如,一种类型的控制释放药物制剂是持续释放药物制剂。持续释放药物剂型可以含有多种赋形剂,诸如阻滞赋形剂(也称为释放变调剂)和/或填充剂,以这样的方式将其选择并结合到制剂中,以便在体内条件下,与另外可比较的快速释放制剂相比,延缓所述制剂的溶解速率(并且因此减缓唑尼沙胺的溶解和/或释放)。因而,“可比较的”立即释放制剂是这样的制剂,其基本上和控制释放制剂一致,不同之处在于,将它在基本上相同的条件下配置成提供立即释放而不是控制释放。

**[0026]** 如本文中所使用,术语“立即释放”表示未配置成改变活性成分(例如,唑尼沙胺、安非他酮、纳曲酮、奥氮平、芬特明、托吡酯、二甲双胍、氟西汀)溶解特性的制剂。例如,立即释放药物制剂可以是不含有为

了改变溶解特性而已经包括的成分的药物制剂。因而，立即释放制剂包括为了药物在标准溶解试验中基本上完全溶解而花费小于 30 分钟的药物制剂。如这里所用的术语“标准溶解试验”，是根据美国药典第 24 版(United States Pharmacopeia 24th edition)(2000)(USP24)，第 1941-1943 页，在利用在其中描述的装置 2，锭子转速为 100 rpm，并且溶解介质为水，在 37°C，或者其它试验条件基本上等同的情况下进行的试验。术语“控制释放”在这里是以其普通意义使用的，并且因而包括与组分相结合的药物制剂以改变它们的溶解特性。“持续释放”制剂是一种控制释放制剂，其中已经将成分加入到药物制剂，因此活性成分的溶解特性比另外可比较的立即释放制剂在更长的时段上延长。控制释放制剂因而包括为了所述药物在标准溶解试验，即表示体内释放特性的条件中基本上完全溶解在药物制剂中而花费 30 分钟以上的药物制剂。

**[0027]** 可以以多种方式配置药物层。例如，在一些实施方案中，一层包括药物制剂的平面部分。在一些实施方案中，一层包括药物制剂的环绕部分。在一些实施方案中，一层包括药物制剂的圆锥部分。在一些实施方案中，一层包括药物制剂的椭圆部分。在一些实施方案中，一层包括药物制剂的旁边部分。在一些实施方案中，一层包括药物制剂的立方部分。在一些实施方案中，一层包括药物制剂的楔状物。在一些实施方案中，一层包括药物制剂的实质部分。实质部分优选是至少大约 25%的药物制剂，并且更优选至少大约 50%的药物制剂。

**[0028]** 在一些实施方案中，至少一个药物层在接触到分层药物制剂之内另一个药物层时反应。在一些实施方案中，至少一个药物层当接触到药物层的另一个时不反应。

**[0029]** 在一些实施方案中，将中间层配置成体内溶解。溶解是溶剂化作用，其中溶质溶解在溶剂中以产生溶液。体内溶解指的是溶解发生在生物体内或在从生物体或生物体的一部分取的活组织内。生物体是任何活的动物、植物、细菌或真菌。在优选实施方案中，所述生物体是人。

**[0030]** 在一些实施方案中，溶解中间层使药物层的至少两个分开。在一些实施方案中，所述两个药物层含有不同的药物组合物。在一些实施方案中，在所述中间层溶解以后，药物层在药物制剂之内不再保持在一起。

在一些实施方案中，在所述中间层溶解以后，药物层保持基本上完好。当药物层在一个或多个中间层的单一实体后-溶解 (single entity post-dissolution) 中保持至少大约 50% 的它的最初质量时，药物层保持基本上完好。在优选实施方案中，当药物层在一个或多个中间层的单实体后溶解中保持至少大约 75% 的它的最初质量时，药物层保持基本上完好。在更优选实施方案中，当药物层在一个或多个中间层的单实体后溶解中保持至少大约 85% 的它的最初质量时，药物层保持基本上完好。在一些实施方案中，每个药物层具有不同的溶解速率。溶解速率是每单位时间的药物层体积的溶剂化。在一些实施方案中，一个或多个药物层具有类似的溶解速率。优选所述一个或多个中间层具有比所述两个以上的药物层更高的溶解速率。

**[0031]** 图 1A 说明药物制剂 100 的优选实施方案。药物制剂 100 包括两个药物层 102A 和 102B。药物层 102A 包括药物组合物。在药物制剂 100 的一些实施方案中，药物层 102B 包括与药物层 102A 的药物组合物相同的药物组合物。在药物制剂 100 的说明实施方案中，药物层 102A 包括与药物层 102B 的药物组合物的不同药物组合物。药物制剂 100 还包括中间层 106。在说明的实施方案中，中间层 106 配置成体内溶解。

**[0032]** 每一药物层 102A 和 102B 包括一种或多种药物组合物。如药物制剂 100 中所说明的，每个药物层 102A 和 102B 的剂量量是类似的。每个药物层的剂量强度也可以是类似的。在其它实施方案中，一个药物层的剂量量和/或强度远大于另一层的剂量量和/或强度。剂量量或强度的这个差异容许症状的个性化治疗，将其通过增加或减少一个或多个药物层的剂量同时保持其它层的剂量而解决。当然，包含在药物制剂之内的药物的剂量的量或强度将取决于被治疗的受试者、取决于受试者的重量、痛苦的严重性、施用方式和开处方医师的判断。

**[0033]** 说明的药物制剂 100 包括，但是不局限于，用于在患者中影响重量减轻、抑制食欲和/或治疗肥胖症相关病症的药物。具体而言，说明的药物层 102A 包括唑尼沙胺，并且药物层 102B 包括安非他酮。中间层 106 包括乳糖或适合的单糖、二糖或淀粉。在另一个实施方案中，一个或多个药物层包括纳曲酮，一个或多个药物层包括安非他酮，和至少一个

中间层包括单糖、二糖或淀粉。在另一个实施方案中，一个或多个药物层包括纳曲酮，一个或多个药物层包括唑尼沙胺，和至少一个中间层包括单糖、二糖或淀粉。在另一个实施方案中，一个或多个药物层包括纳曲酮，一个或多个药物层包括氟西汀，和至少一个中间层包括单糖、二糖或淀粉。在另一个实施方案中，一个或多个药物层包括奥氮平，一个或多个药物层包括唑尼沙胺，和至少一个中间层包括单糖、二糖或淀粉。在另一个实施方案中，一个或多个药物层包括二甲双胍，一个或多个药物层包括唑尼沙胺，和至少一个中间层包括单糖、二糖或淀粉。在另一个实施方案中，一个或多个药物层包括芬特明，一个或多个药物层包括唑尼沙胺，和至少一个中间层包括单糖、二糖或淀粉。

**[0034]** 在一些实施方案中，药物制剂中存在一种药物增强所需的生理效应和/或减少药物制剂中一种或多种其它药物的不希望生理效应。在一些实施方案中，当单独施用，在药物制剂中存在一种或多种药物增强所述药物所需的生理效应，超过可比较的但是单独的药物制剂中的一种或多种药物的附加生理效应。

**[0035]** 图 1B 说明由于如箭头 108 所表示流体，图 1A 的药物制剂 100 开始溶解中间层 106。在所说明的实施方案中，所述流体包括选自唾液、汗、食糜、粘液和胆汁的至少一种身体流体。如所显示的，在中间层 106 溶解时，药物层 102A 和 102B 开始分开。如上所述，在一些实施方案中，每个药物层包括相同的药物组合物。然而，在说明的实施方案中，药物层 102A 和 102B 各自包含不同的药物组合物。在一些实施方案中，药物层的一个或多个包括控制释放制剂。在一些实施方案中，控制释放制剂的一种或多种包括持续释放制剂。

**[0036]** 图 1C 说明在中间层 106 已经完全溶解以后的图 1A 的分层药物制剂 100。药物层 102A 和 102B 已经分开并且保持基本上完好。

**[0037]** 图 2A 说明第二分层药物制剂 200 的一个实施方案。第二药物制剂 200 包括第二药物层 202A、202B 和 202C。在一些实施方案中，第二药物层 202A、202B 和 202C 的两层以上包含相同的药物组合物。在说明的实施方案中，药物层 202A、202B 和 202C 的每一层包括不同的药物组合物。第二药物制剂 200 还包括配置成体内溶解的中间层 106。

**[0038]** 图 2B 说明图 2A 的第二分层药物制剂 200。如箭头 108 所表示的所述流体已经溶解了中间层 106，并且第二药物层 202A、202B 和 202C 分开并且保持基本上完好。

**[0039]** 图 3 说明第三分层药物制剂 300 的一个实施方案。第三药物制剂 300 包括由中间层 106 分开的第三药物层 302A、302B 和 302C。第三药物层 302A、302B 和 302C 的每一层包括一种或多种药物组合物。如第三分层药物制剂 300 中所说明的，第三药物层 302A 包括类似于第三药物层 302B 的剂量体积。然而，第三药物层 302C 包括比第三药物层 302A 或 302B 更大的剂量体积。如关于图 1 所指出，药物制剂之内的特定药物层的多种剂量的量或强度便于特定症状的个性化治疗。

**[0040]** 图 4 说明第四分层药物制剂 400 的一个实施方案。第四药物制剂 400 包括，但是不局限于第四药物层 402A 和 402B 以及中间层 106。第四药物层 402A 包括第一药物 404A 和第二药物 404B。第一药物 404A 和第二药物 404B 安置在第四药物层 402A 之内，以便与另一个物理接触；没有中间层 106 将在层 402A 之内的第一药物 404A 与第二药物 404B 分开。类似地，第四药物层 402B 包括第三药物 404C 和第四药物 404D；没有中间层 106 将第三药物 404C 和第四药物 404D 分开。

**[0041]** 在第四药物制剂 400 中，中间层 106 布置在第四药物层 402C 和 402B 之间。在这个实施方案中，中间层 106 的边缘没有与第四药物层 402C 和 402B 对准。空间 408 便于流体与中间层 106 相互作用并且溶解中间层 106。因而，尽管中间层 106 不与第四药物制剂 400 的外部边缘平齐，但是所述中间层 106 是暴露的，以在与身体流体接触时的溶解。

**[0042]** 图 5 说明已经发生分离以后描述的第五分层药物制剂 500 的一个实施方案。第五药物制剂 500 包括，但是不局限于，第五药物层 502A 和 502B。第五药物层 502A 和 502B 各自包括，但不限于一种或多种药物组合物。

**[0043]** 第五药物制剂 500 还包括第一中间层 506A 和第二中间层 506B。在一些实施方案中，将第一中间层 506A 配置成将第五药物层 502A 和 502B 物理和化学地分开。在一些实施方案中，将第二中间层 506B 配置

成将第五药物层 502A 和 502B 物理和化学地分开。第一中间层 506A 和第二中间层 506B 各自包含一种或多种配置成体内溶解的制剂。

**[0044]** 图 6 说明第六分层药物制剂 600 的一个实施方案。第六药物制剂 600 包括，但是不局限于，第六药物层 602A 和 602B 以及中间层 106。将第六药物制剂 600 以透镜形状配置，其中每个药物层 602A 和 602B 包括单独的凸起形状。

**[0045]** 药物层可以以多种形状配置。例如，药物层可以椭圆形状、球形形状、长方形形状、正方形形状或平面形状配置。在一些实施方案中，将药物制剂与填充剂或赋形剂组合，并且放置在片剂、颗粒剂或胶囊中用于随后的施用。在一些实施方案中，所述片剂以球形、椭圆、透镜状或胶囊形状配置。

**[0046]** 图 7 说明第七分层药物制剂 700 的另一个实施方案。第七药物制剂 700 包括，但是不局限于，第七药物层 702A、702B、702C、702D、702E 和 702F。每个第七药物层 702A、702B、702C、702D、702E 和 702F 的包括一种或多种药物组合物。每个第七药物层 702A、702B、702C、702D、702E 和 702F 是楔状物形状。第七药物制剂 700 还包括配置在第七药物层 702B、702C 和 702D 之间以及在第七药物层 702A、702F 和 702E 之间的中间层 106。如上所述，将中间层 106 配置成在与某一种身体流体接触时体内溶解的。第七药物制剂 700 另外包括配置在第七药物层 702A 和 702B 之间以及在第七药物层 702D 和 702E 之间的特殊中间层 706。特殊的中间层 706 配置成在不同于溶解中间层 106 的那些条件的身体条件下溶解。当溶解特殊中间层 706 时，第七药物层 702A 和 702B 和第七药物层 702D 和 702E 保持基本上完好。

**[0047]** 例如，如果中间层 106 配置成在人患者中的胃的酸性条件下溶解，则特殊中间层 706 可以配置成只是在药物制剂 700 达到十二指肠以后溶解。在一些实施方案中，药物层的至少一个包括肠溶衣。

### 药物制剂的制造

**[0048]** 如上所述，药物制剂可以以多种形状和尺寸配置用于容易施用到患者。在片剂中配置药物制剂的制造包括本领域中已知的步骤。例

如，片剂可以通过湿式造粒、干式造粒或直接压缩制备。可以以类似的方式将分层药物制剂配置在片剂形式中。为了制造每个药物层，例如，以结晶的、非晶态的或粉末形式获得一种或多种药物，并且在有或者没有稀释剂和/或赋形剂的情况下用压力混合成固体。所述固体药物层被添加其它药物层和/或中间层，并且在压力的情况下以所需片剂几何形状配置。

**[0049]** 在一些实施方案中，药物制剂包括但不限于下列物质的一种或多种：聚乙烯基吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone)(聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone))、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素(MC)、乙酸乙烯酯/巴豆酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物(Eudragit)、顺丁烯二酸酐/甲基乙烯基醚共聚物。

**[0050]** 在一些实施方案中，药物制剂包括，但不限于控制释放制剂。在一些实施方案中，药物制剂包括，但不限于持续释放制剂。

### 治疗肥胖症的药物制剂

**[0051]** 在一些实施方案中，所述分层药物制剂可以用于治疗肥胖症。肥胖症是以在身体内积累过量脂肪为特征的病症。肥胖症已经被认为是疾病的主要原因之一并且作为世界性问题呈现。从肥胖症增加的并发症情况，诸如高血压、非胰岛素依赖的糖尿病、动脉硬化、脂质异常、某些形式的癌症、睡眠呼吸暂停和骨关节炎，已经与一般人群中增加的肥胖症情况相关。

**[0052]** 在1994年之前，一般认为肥胖症是心理问题。1994年脂肪抑制激素瘦蛋白的发现产生了这样的认识，在某些情况下，肥胖症可以具有生物化学基础。该认识的必然结果是肥胖症的治疗可以通过化学途径实现的想法。从那以后，许多这样的化学治疗已经进入市场。

**[0053]** 在患者中影响重量减轻、抑制食欲和/或治疗肥胖症相关病症的多种方法包括施用某些药物或其组合。例如，许多参考文献公开了将包括抗惊厥药、阿片类拮抗药和/或去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)的某些重量减轻制剂施用到需要其的患者以影响重量减轻。参见，例如，美国专利申请号2004/0033965；2004/0198668；2004/0254208；2005/0137144；2005/0143322；2005/0181070；2005/0215552；2005/0277579；2006/0009514；



2006/0142290; 2006/0160750 和 2006/0079501, 将其通过参考全部结合于此。重量增加已经是对某些更新的抗抑郁药的主要考虑, 特别是, 帕罗西汀(PAXIL® PAXIL CR®)和米氮平(Fava, 临床心理学杂志(J. Clin. Psych.) 61 (增刊(Suppl.)11):37-41 (2000); Carpenter 等, 临床心理学杂志(J. Clin. Psych.) 60:45-49 (1999); Aronne 等, 临床心理学杂志(J. Clin. Psych.) 64 (增刊 8):22-29 (2003), 将这两者通过参考全部结合于此)。

**[0054]** 安非他酮、唑尼沙胺、控制释放唑尼沙胺及其组合的其它说明公开在下列中: 2005 年 11 月 28 日提交的美国临时专利申请号 60/740,034; 2006 年 7 月 19 日提交的 60/832,110; 2006 年 8 月 4 日提交的 60/835,564; 和 2005 年 8 月 1 日提交的题为“安非他酮和用于影响重量减轻的第二化合物的组合(COMBINATION OF BUPROPION AND A SECOND COMPOUND FOR AFFECTING WEIGHT LOSS)”的美国专利申请 11/194,201; 将全部这些通过参考整体结合于此。

**[0055]** 对于施用可用于在个体中影响重量减轻、抑制食欲和/或治疗肥胖症相关病症的药物组合物的方法, 控制释放制剂有助于抑制一些而不是全部不利的副作用, 所述副作用可能起因于施用这样的药物。然而, 即使在控制释放制剂中, 以完全剂量施用某些抗惊厥药或阿片类受体拮抗药也可能最初招致严重的不良副作用。因而, 至少最初地, 病人可能不能忍受完全剂量的处方药物, 所述处方药物可以包括, 但是不局限于抗惊厥药或阿片类受体拮抗药。该不耐性可能导致更严重的副作用和/或过早放弃所述药物疗法和/或治疗计划。

**[0056]** 施用药物的组合, 例如, 包括但不限于与抗抑郁药组合的抗惊厥药或阿片类受体拮抗药的组合, 可以增强抗惊厥药影响重量减轻的能力, 但是未必除去可能伴随抗惊厥药或阿片类受体拮抗药的施用的初始的不良副作用。在一些实施方案中, 一种系统包括用于使肥胖症治疗期间的副作用最小化的分层药物。在一些实施方案中, 一种方法包括施用分层药物制剂, 其包括抗惊厥药或阿片类受体拮抗药, 以影响重量减轻, 同时最小化或消除对于患者的初始不良副作用。

**[0057]** 因而, 一些优选实施方案, 分层药物制剂可用于治疗肥胖症和/或用于影响重量减轻。一些优选实施方案包含抗抑郁药和抗惊厥药的

至少一种。其它优选实施方案包含抗抑郁药和阿片类受体拮抗药的至少一种。其它优选实施方案包含抗惊厥药和阿片类受体拮抗药的至少一种。其它优选实施方案包含抗惊厥药和抗糖尿病药的至少一种。

### 抗抑郁药和精神治疗药

**[0058]** 在一些实施方案中，抗抑郁药包括多巴胺再摄取抑制剂或受体拮抗剂。多巴胺再摄取抑制剂的实例包括，但不限于芬特明和其药用盐或前药。多巴胺受体拮抗剂的实例包括，但不限于氟哌啶醇、奥卡哌酮、利培酮、奥氮平、喹硫平、氨磺必利和匹莫齐特及其药用盐或前药。在一些实施方案中，抗抑郁药包括去甲肾上腺素再摄取抑制剂。去甲肾上腺素再摄取抑制剂的实例包括，但不限于安非他酮、硫尼索西汀(thionisoxetine)、阿托西汀和瑞波西汀及其药用盐或前药。其它实施方案包括，但不限于其中所述抗抑郁药是多巴胺激动剂的那些。市场上可用的多巴胺激动剂包括卡麦角林、金刚烷胺、麦角乙脞、培高利特、罗匹尼罗、普拉克索和溴隐亭。在一些实施方案中，抗抑郁药包括血清素再摄取抑制剂。血清素再摄取抑制剂的实例包括，但不限于氟西汀及其药用盐或前药。

**[0059]** 在本说明书的全部公开内容中，术语“药用盐”指的是对于所施用的生物体不导致显著刺激并且不取消所述化合物的生物活性和性质的化合物制剂。可以通过将公开内容的化合物与无机酸反应而获得药物盐，所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对-甲苯磺酸、水杨酸等。药物盐还可以通过将公开内容的化合物与碱反应以形成盐而获得，所述盐诸如铵盐，碱金属盐诸如钠或钾盐，碱土金属盐诸如钙或镁盐，有机碱的盐诸如二环己胺、N-甲基-D-葡糖胺、三(羟甲基)甲胺及其与氨基酸诸如精氨酸、赖氨酸等的盐。

**[0060]** 术语“前药”指的是在体内转化成母体药物的试剂。前药经常是有用的，因为，在一些情况下，它们比母体药物更容易施用。例如，它们可以是经口服生物可用的，而所述母体不是。所述前药还可以在药物组合物中比所述母体药物具有改善的溶解度，或者可以证明增加的可感知性或更容易配制。

**[0061]** 无限制性地，前药的实例将是作为酯(“前药”)施用的本公开内容的化合物，其用于促进跨越其中水溶性对于迁移率有害的细胞膜的传输，但是一旦在水溶性有利的细胞内部，其将代谢水解成羧酸，即活性实体。前药的另一个实例可以是结合到酸根的短肽(聚氨基酸)，其中代谢所述肽以提供活性部分。

**[0062]** 安非他酮，其化学名称是(±)-1-(3-氯苯基)-2-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-1-丙酮，是市售为 ZYBAN<sup>®</sup>和 WELLBUTRIN<sup>®</sup>的药物中的活性药物，并且通常作为盐酸盐施用。在本发明的全部公开内容中，无论何时使用术语“安非他酮”，应当理解所述术语包括安非他酮，作为游离碱，或作为其生理可接受的盐，或作为安非他酮代谢物或其盐。

**[0063]** 适于包含在这里所描述的方法和组合物中的安非他酮代谢物包括安非他酮的赤氨基醇和苏氨基醇、安非他酮的赤氨基二醇、和安非他酮的吗啉醇代谢物。在一些实施方案中，安非他酮的代谢物是(±)-(2R\*,3R\*)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-吗啉醇。在一些实施方案中，代谢物是(-)-(2R\*,3R\*)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-吗啉醇，而在其它实施方案中，所述代谢物是(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-吗啉醇。优选地，安非他酮的代谢物是(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-吗啉醇，已知其通用名称为 radafaxine。本公开内容的范围包括作为游离碱或作为其生理可接受的盐上述安非他酮代谢物。安非他酮的控制释放的安非他酮制剂在本领域中是已知的。参见，例如，美国专利 6,905,708，其公开了配置成经过 6 至 12 小时期间在体内递送安非他酮的一天一次的剂量。

**[0064]** 奥氮平，其化学名称是 2-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]苯并二氮杂卓，其用作精神治疗药，主要用于治疗精神分裂症、急性双相性精神障碍中的急性躁狂发作、双相性精神障碍中的维持治疗和与这些障碍两者有关的激动。在本发明的全部公开内容中，无论何时使用术语“奥氮平”，应当理解所述术语包括奥氮平，作为游离碱，或作为其生理可接受的盐，或作为奥氮平代谢物或其盐。

**[0065]** 奥氮平显示线性动力学。它的排除半衰期在 21 至 54 小时范围内。稳态血浆浓度在大约一周后实现。奥氮平经历广泛的首过代谢，并且生物利用度不受食物影响。

**[0066]** 所述精神治疗药可以选自由下列组成的组：米氮平、司普替林、帕罗西汀、文拉法辛、奥氮平、安非他酮、利培酮、拉莫三嗪、利培酮、锂盐、丙戊酸、以及药学上可接受的盐或其前药。在一些实施方案中，所述精神治疗药是抗抑郁药、抗偏头痛药(antimigrane)、抗双相性精神障碍药(antibipolar)、抗狂躁药物、情绪稳定剂、或抗癫痫药。抗抑郁药的实例包括帕罗西汀、米氮平以及安非他酮。抗双相性精神障碍药物的实例包括锂、丙戊酸盐、卡马西平(carbamezepine)、氧卡马西平、拉莫三嗪、噻加宾、奥氮平、氯氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑、齐拉西酮以及苯并二氮草类。也包括这些药物的药学上可接受的盐或前药，上述药物的延长释放或控制释放制剂，以及上述药物的组合。

**[0067]** 氟西汀是选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)，其化学名称是N-甲基-3-苯基-3-[4-(三氟甲基)苯氧基]-丙-1-胺，主要用于治疗抑郁(包括儿科抑郁)、强迫性-强制性障碍(在成人和儿童人群中)、神经性贪食症、惊恐症、月经前焦虑病症、疑病和身体畸形病症。在本发明的全部公开内容中，无论何时使用术语“氟西汀”，应当理解所述术语包括氟西汀，作为游离碱，或作为其生理可接受的盐，或作为氟西汀代谢物或其盐。

**[0068]** 氟西汀具有大约 72%的生物利用度，并且在 6 至 8 小时内达到峰值血浆浓度。它高度结合到血浆蛋白质，大部分是白蛋白。在健康成人中，它的排除半衰期范围在 1 至 3 天—在单一剂量以后—到 4 至 6 天(在长期使用以后)，并且在具有肝病的成人中延长。诺氟西汀的半衰期更长(在长期使用以后 16 天)。所述药物的完全排泄可持续数星期。

**[0069]** SSRI 可以选自氟西汀、氟伏沙明、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、依地普仑、西布曲明、度洛西汀和文拉法辛，及其药用盐或其前药。在一些实施方案中，所述 SSRI 是氟西汀或其药用盐或其前药。

**[0070]** 氟西汀具有大约 24 小时的生理半衰期，而纳曲酮的生理半衰期是约 1.5 小时。然而，它们的代谢物可以证明超过 24 小时的半寿命。因而，在一些情况下，可能有益的是每天施用一种剂量的氟西汀，连同全天施用两或三种或更多剂量的纳曲酮。纳曲酮也可以是以时间释放制剂的形式，其中将所述剂量施用一天一次，但是纳曲酮在全天或在 12 小时期间的过程中逐渐进入血流。

**[0071]** 在施用氟西汀和纳曲酮的个体中，抑制了强迫性强制性病症的症状。在施用氟西汀和纳曲酮的个体中，减少了与强迫性强制性病症有关的不利事件。与通过单独施用氟西汀和纳曲酮所预期的那些的影响相比，施用氟西汀和纳曲酮两者对于强迫性强制性病症的影响是协同作用的。

**[0072]** 更新一代的抗抑郁药包括选择性血清素再摄取抑制剂(例如，氟西汀、氟伏沙明、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、和依地普仑)、文拉法辛、度洛西汀、奈法唑酮、米安色林 司普替林、维喹啉 曲唑酮、氟帕明和米氮平。

**[0073]** 芬特明是多巴胺再摄取抑制剂的实例，化学名称是 2-甲基-1-苯基丙-2-胺和 2-甲基-安非他明。在全部公开内容中，无论何时使用术语“芬特明”，应当理解所述术语包括芬特明，作为游离碱，或作为其生理可接受的盐，或作为芬特明代谢物或其盐。

### 抗糖尿病药

**[0074]** 在一些实施方案中，抗糖尿病药包括但不限于缩二脲、葡萄糖苷酶抑制剂、胰岛素、美格列奈、磺酰脲或噻唑烷。在一些实施方案中，缩二脲包括二甲双胍盐酸盐。在一些实施方案中，葡萄糖苷酶抑制剂包括但不限于阿卡波糖和米格列醇。胰岛素的实例包括但不限于人胰岛素、猪胰岛素、牛胰岛素、牛-猪胰岛素、不同来源的胰岛素，诸如重组体 DNA 和动物来源，以及常规的，NPH，和 LENTE®类型的胰岛素。胰岛素的其它实例包括但不限于多种形式的胰岛素(例如 NPH 和常规的人和猪胰岛素的混合物)。胰岛素的其它实例包括赖脯胰岛素鱼精蛋白(Insulin Lispro Protamine)和胰岛素注射剂(rDNA 来源)的混合物、人胰岛素低精蛋白悬浮液(Human Insulin Isophane Suspension)和人胰岛素注射剂的 50/50(或 70/30)混合物、NPH 人胰岛素低精蛋白悬浮液和人胰岛素注射剂(rDNA)的 70/30 混合物、甘精胰岛素、赖脯胰岛素、门冬胰岛素、以及与其它成分诸如锌晶体或在磷酸盐缓冲液中混合的胰岛素。胰岛素可以来自酿酒酵母或其它来源。美格列奈的实例包括但不限于那格列奈和瑞格列奈。磺酰脲的实例包括但不限于格列美脲、格列本脲(glyburide)、格列本脲(glibenclamide)、

格列喹酮、格列齐特、氯磺丙脲、1-丁基-3-对甲苯磺酰基脲、甲磺吡啶脲和格列吡嗪。噻唑烷的实例包括但不限于罗格列酮和吡格列酮。也包括上述药物的延长释放制剂，以及上述药物和药用盐或其前药的组合。

**[0075]** 如上所述，在某些实施方案中，所述抗糖尿病药是二甲双胍。二甲双胍，其化学名称是1-(二氨基亚甲基)-3,3-二甲基-胍，经常用于治疗2型糖尿病，尤其是在伴随肥胖症和胰岛素抵抗的时候。也已经证明二甲双胍减少糖尿病的心血管并发症。

### 抗惊厥药

**[0076]** 在一些实施方案中，所述抗惊厥药选自包括但不限于下列物质的组：唑尼沙胺、托吡酯、戊巴比妥钠、劳拉西泮、氯硝西泮、氯氮卓、噻加宾、加巴喷丁、磷苯妥英、苯妥英、卡马西平、balproate、非尔氨酯、左乙拉西坦、奥卡西平、拉莫三嗪、甲琥胺和乙琥胺(ethosuximide)。

**[0077]** 唑尼沙胺是市售的抗惊厥药，指示作为用于具有部分发作癫痫的成人的附属治疗。在不受任何特定理论限制的情况下，相信抗癫痫药活性的机理呈现为：(1)钠通道阻滞；和(2)向内的T型钙发生的减少。另外，唑尼沙胺结合到GABA/苯并二氮杂卓受体络合物，不产生氯化物流的改变。另外，唑尼沙胺促进5-羟色胺能和多巴胺能的神经传递，并且对于碳酸酐酶具有弱的抑制作用。

**[0078]** 已经显示唑尼沙胺在存在原发性肥胖症的患者中引起显著的重量减轻(可与市售的重量减轻药物相比较)。已经假定，唑尼沙胺对于血清素、多巴胺和碳酸酐酶的CNS浓度的影响造成该效果。存在这样的证据，在这里，唑尼沙胺增加血清素和多巴胺合成速率。存在另外的证据，认为唑尼沙胺刺激多巴胺D<sub>2</sub>受体。

**[0079]** 可以以控制释放的和/或持续释放的片剂或凝胶形式配制唑尼沙胺。这容许患者新指定的唑尼沙胺在数天时期内增加d到剂量水平上。该剂型增加容许患者避免一些不利的副作用，所述副作用已经显示在唑尼沙胺初始施用到患者的期间。一些初始的副作用包括身体休克。虽然用唑尼沙胺的完全剂量开始的患者将在一定时期内适应所述剂量，但是伴随使

身体初始休克的不利副作用可以用一种方法避免，在所述方法中，剂量在数天时期内增加。

**[0080]** 在具有药物诸如安非他酮的药物组合物中，施用在分层片剂中的持续释放唑尼沙胺的方法可以减少对于身体的休克，同时使生物利用率最大化，因而具有用于预防重量增加和/或治疗肥胖症的最大效果。

**[0081]** 虽然将在逐个药物基础上确定精确剂量，但是大多数情况下，可以关于所述剂量进行一些一般化。包括但不限于安非他酮、唑尼沙胺、控制释放唑尼沙胺及其组合的药物的适合单位剂量的一些说明公开在下列中：2005年11月28日提交的题为“唑尼沙胺的控制释放制剂(CONTROLLED RELEASE FORMULATION OF ZONISIMIDE)”的美国临时专利申请号60/740034；和2005年8月1日提交的题为“安非他酮和用于影响重量减轻的第二化合物的组合(COMBINATION OF BUPROPION AND A SECOND COMPOUND FOR AFFECTING WEIGHT LOSS)”的美国专利申请11/194202；将这些通过参考全部结合于此，以及之前提到的美国专利公布号2005/0215552和2006/0079501。

**[0082]** 在一些实施方案中，所述抗惊厥药是 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)抑制剂，GABA受体拮抗剂或GABA通道调节剂。关于“GABA抑制剂”，它指的是或者通过防止GABA结合到GABA受体，或通过使这样的结合作用最小化而减少细胞中GABA生产、减少GABA从细胞的释放、或减少GABA对于它的受体的活性的化合物。GABA抑制剂可以是5-HT<sub>1b</sub>激动剂或抑制NPY/AgRP/GABA神经元活性的另一种试剂。另外，所述GABA抑制剂可以抑制AgRP基因的表达，或所述GABA抑制剂可以抑制AgRP的生产或释放。然而，应当理解，5-HT<sub>1b</sub>激动剂可以在不作为GABA途径的抑制剂的情况下抑制NPY/AgRP/GABA神经元(以及因此的活化的前阿黑皮素原(pro-opiomelanocortin)(POMC)神经元)。

**[0083]** 在某些其它实施方案中，所述GABA抑制剂增加POMC基因的表达。在这些实施方案的一些中，所述GABA抑制剂增加POMC蛋白质的生产或释放。在这些实施方案的某些其它实施方案中，GABA抑制剂增加对于POMC表达神经元的活性。

**[0084]** 在一些实施方案中,所述 GABA 抑制剂是托吡酯。托吡酯,其化学名称是 2,3:4,5-双-O-(1-甲基亚乙基)- $\beta$ -D-吡喃果糖氨基磺酸盐,经常用于治疗癫痫、林-戈(Lennox-Gastaut)综合征(引起癫痫和发育延迟的病征)、神经性疼痛、双相性精神障碍、包括无节制饮食的减少的肥胖症、酒精中毒、外伤后应激病症、幼儿痉挛、神经性贪食或强迫性-强制性病症,或帮助戒烟或防止偏头痛。一般地,托吡酯的初始剂量低并且以缓慢的步骤增加。通常的初始剂量是以 2 个单独的剂量每天 25 至 50mg。推荐增量改变,但是通常在 25 mg 和 50 mg/1 或 2 周之间。用于维持治疗的普通剂量包括但不限于约 100 到 200mg/天的剂量。

### 阿片类受体拮抗药

**[0085]** 在某些实施方案中,阿片类拮抗药在哺乳动物中拮抗  $\mu$ -阿片类受体(MOP-R)。所述哺乳动物可以选自包括但不限于下列的组:小鼠、大鼠、兔、豚鼠、狗、猫、绵羊、山羊、母牛、灵长类如猴、黑猩猩和猿,以及人。

**[0086]** 在一些实施方案中,所述阿片类拮抗药选自包括但不限于下列的组:阿维莫泮、norbinaltorphimine、纳美芬、纳洛酮、纳曲酮、甲基纳曲酮和烯丙吗啡,以及其药用盐或前药。。

**[0087]** 在其它实施方案中,所述阿片类拮抗药是部分阿片类激动剂。该类别的化合物具有在阿片类受体的一些激动剂活性。然而,因为它们是弱激动剂,所以它们作为实际的拮抗药起作用。部分阿片类激动剂的实例包括但不限于 pentacozine、丁丙诺啡、烯丙吗啡、丙吡胺和洛非西定。

**[0088]** 纳曲酮(17-(环丙基甲基)-4,5 $\alpha$ -环氧-3,14-二羟基吗啡喃-6-酮),以下所示,是阿片类受体拮抗药,主要用于处理醇依赖性和阿片类依赖性。 $\mu$ -亚型选择性阿片类拮抗药诸如纳曲酮也具有作为用于治疗肥胖症(Glass, M. J.; Billington, C. J.; Levine, A. S. *神经肽(Neuropeptides)* **1999**, 33, 350)和 CNS 病症(Reneric, J. P.; Bouvard, M. P. *CNS 药物(CNS Drugs)* **1998**, 10, 365)的试剂的显著的当前利益。

**[0089]** 它作为其盐酸盐商售,纳曲酮盐酸盐,商品名为 REVIA™。REVIA™是纳曲酮的立即释放制剂,具有 100mg 强度。非常快速地,典型



为约 1 小时的  $T_{max}$  达到立即释放纳曲酮的最大血清浓度。立即释放纳曲酮可以诱导副作用诸如恶心，其可归因于最大血浆浓度水平( $C_{max}$ )。

**[0090]** 能以充分缓慢的速率实现纳曲酮释放以改善副作用，以及充分快地实现良好生物利用度的纳曲酮口服剂型，将在剂量给药顺从性和便利性方面提供显著的改善。同样地，降低胃肠副作用发生率的改善剂型也将具有显著的价值。

**[0091]** 在一些实施方案中，纳曲酮的口服剂型有效提供 50 mg 立即释放纳曲酮片剂的大约 75%至大约 125%之间的 AUC。在一些实施方案中，纳曲酮的口服剂型提供一定量的阻滞剂赋形剂，其有效地提供  $C_{max}$ ，所述  $C_{max}$  小于或等于 50 mg 立即释放纳曲酮片剂的大约 80%的  $C_{max}$ 。

**[0092]** 控制释放或持续释放纳曲酮的制剂已经公开在 2006 年 6 月 5 日提出的美国临时专利申请序号 60/811,251 中，将其通过参考全部结合于此。在一些实施方案中，纳曲酮的口服剂型有效提供在大约 75%至大约 125%的 50 mg 立即释放纳曲酮片剂之间的 AUC。在一些实施方案中，纳曲酮的口服剂型包含一定量的阻滞剂赋形剂，其有效地提供  $C_{max}$ ，所述  $C_{max}$  小于或等于约 80%的 50 mg 立即释放纳曲酮片剂的  $C_{max}$ 。

**[0093]** 通过在这里提供的指导而获得信息的本领域技术人员可以配制这里所描述的口服剂型。例如，本领域技术人员可以配制包括但不限于一定量纳曲酮的口服剂型，其有效提供 50mg 立即释放纳曲酮片剂的大约 75%至大约 125%之间的 AUC，和一定量的适当阻滞剂赋形剂，其有效提供  $C_{max}$ ，所述  $C_{max}$  小于或等于 50mg 立即释放纳曲酮片剂的  $C_{max}$  的大约 80%。此外，给定在这里提供的指导，本领域技术人员可以配制具有药效分布的口服剂型，其特征在于覆盖大于或等于下丘脑中的大约 80%的阿片类受体。

## 实施例

**[0094]** 下面是药物组合物实际的具体实施例，所述药物组合物可以形成本公开内容的分层药物制剂。

表 1: 含有安非他酮的持续释放(SR)片剂的制剂

成分	70 mg 安非他酮 SR 量/片剂	90 mg 安非他酮 SR 量/片剂
安非他酮HCL, USP	70.0 mg	90.0 mg
微晶纤维素, NF (Avicel PH 101)	173.3 mg	153.3 mg
羟丙基纤维素, NF (Klucel HXF)	56.7 mg	56.7 mg
半胱氨酸 HCL, NF	12.5 mg	12.5 mg
硬脂酸镁, NF	2.5 mg	2.5 mg
片剂重量	315.0 mg	315.0 mg

表 2: 含有唑尼沙胺的持续释放(SR)片剂的制剂

成分	30 mg 唑尼沙胺 SR 量/片剂	60 mg 唑尼沙胺 SR 量/片剂	90 mg 唑尼沙胺 SR 量/片剂
唑尼沙胺	30 mg	60 mg	90 mg
羟丙基纤维素(Klucel)	110 mg	35 mg	35 mg
乳糖	55 mg	70 mg	60 mg
胶体二氧化硅, NF	2 mg	2 mg	2 mg
交联聚维酮	20 mg	14 mg	14 mg
硬脂酸镁, NF	6 mg	6 mg	6 mg
微晶纤维素, NF	127 mg	163 mg	143 mg

表 3: 含有纳曲酮的持续释放(SR)片剂的制剂

成分	每片剂的百分比 “12.5% HPMC” SR-快	每片剂的百分比 “30% HPMC” SR-中	每片剂的百分比 “44% HPMC” SR-慢
纳曲酮 (5 mg)	6.667	6.667	6.667
羟丙基甲基纤维素 (Methocel K15 Premium)	10.000	30.000	44.333
普通 QBQ01 安慰剂颗粒	81.733	61.833	47.500
胶体二氧化硅, NF (Cab-O-Sil M5P)	1.000	0.500	1.000
依地酸钠(Sodium Edetate)	0.1	-	-
硬脂酸镁, NF, Ph.Eur. (蔬菜来源) (等级 905-G)	0.500	6.667	0.500
	100.000	100.000	100.000

[0095] 因而, 如以上表 1-3 中所示, 药物制剂的实施方案可以包含安非他酮、唑尼沙胺和/或纳曲酮的控制释放(例如, 说明的实施方案中的持续释放)制剂。在一个实施方案中, 分层药物制剂是包括包含控制释放唑尼沙胺的第一层和包含安非他酮的第二层的片剂。在另一个实施方案中, 分层药物制剂是包括包含控制释放纳曲酮的第一层和包含控制释放安非

他酮的第二层的片剂。在一些实施方案中，第一层和第二层是由中间层分开的，所述中间层包括乳糖或其它适合的快速溶解成分。

**[0096]** 如果需要，药物制剂的口服剂型可以提供在单位剂量包装中，所述单位剂量包装可以含有一个或多个含有活性成分的单位剂型。例如，所述单位剂量包装可以包含金属或塑料箔，诸如泡眼包装。所述单位剂量包装可以伴有用于施用的指示。以政府机构调节药剂的制造、使用或销售所规定的形式，单位剂量包装还可以伴有与容器有关的注意，所述注意反映了被机构承认用于人或兽医施用的药物形式。例如，这样的注意可以是经美国食品和药品管理局(U.S. Food and Drug Administration)批准的用于处方药物的标记，或批准的产品插入物。也可以将包含配制在相容的药物载体中的本公开内容的化合物的组合物制备，放置在适当的容器中，并且标记用于治疗指示的病症。

**[0097]** 用于施用重量减轻药物的新的方法和系统描述在题为“施用重量减轻药物的方法(METHODS FOR ADMINISTERING WEIGHT LOSS MEDICATIONS)”的作为与本申请同一天提出的共同未决申请中，将其通过参考全部结合于此。

**[0098]** 在一些实施方案中，将所述重量减轻药物提供至少每天一次、两次或三次达一套时期，所述时期可以是至少、至少约、小于、小于约、等于或在下列之内的任何范围之间：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个连续日，或至少、至少约、小于、小于约、等于或在下列之内的任何范围之间：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个连续周，或至少、至少约、小于、小于约、等于或在下列之内的任何范围之间：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个个连续月。描述于此的任何药物制剂中的药物量包括但不限于至少、至少约、小于、小于约、等于或在下列之内的任何范围之间的量：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 5000mg。

**[0099]** 在一个实施方案中，用于施用两种以上的活性药物成分的分层药物制剂包括包含第一活性药物成分的第一药物层，包含第二活性药物成分的第二药物层以及至少一个布置在第一和第二药物层之间的中间层，其中所述至少一个中间层配置成体内溶解，从而使第一和第二药物层基本上完好。

**[0100]** 在一些实施方案中，第一和第二药物层的每一层包括基本上类似于类似组合物的单独压制片剂的溶解特性。在一些实施方案中，第一和第二药物层的每一层包括不同的药物组合物。在一些实施方案中，第一和第二药物层的至少一层包括控制释放药物组合物。在一些实施方案中，所述控制释放药物组合物包括持续药物组合物。

**[0101]** 在一些实施方案中，第一和第二药物层的至少一层包括唑尼沙胺。在一些实施方案中，所述唑尼沙胺包括控制释放唑尼沙胺。在一些实施方案中，所述控制释放唑尼沙胺包括持续释放唑尼沙胺。在一些实施方案中，第一和第二药物层的至少一层包括安非他酮。在一些实施方案中，所述安非他酮包括控制释放安非他酮。在一些实施方案中，所述控制释放安非他酮包括持续释放安非他酮。在一些实施方案中，第一和第二药物层的至少一层包括纳曲酮。在一些实施方案中，第一和第二药物层的至少一层包括氟西汀。

**[0102]** 在一些实施方案中，第一和第二药物层的至少一层包括奥氮平。在一些实施方案中，第一和第二药物层的至少一层包括抗糖尿病药。在一些实施方案中，所述抗糖尿病药包括二甲双胍。在一些实施方案中，第一和第二药物层的至少一层包括托吡酯。在一些实施方案中，第一和第二药物层的至少一层包括芬特明。在一些实施方案中，所述至少一个中间层包括单糖、二糖或淀粉的至少一种。在一些实施方案中，所述至少一个中间层包括乳糖。

**[0103]** 在一个实施方案中，用于在患者中影响重量减轻、抑制食欲和/或治疗肥胖症相关病症的方法包括在第一天将第一剂量的分层药物

制剂提供到需要其的患者，并且在第二天将第二剂量的分层药物制剂提供到所述患者。在一些实施方案中，第一剂量大于第二剂量。在一些实施方案中，第二剂量大于第一剂量。

**[0104]** 在一个实施方案中，用于在患者中治疗肥胖症相关病症的方法包括识别具有肥胖症相关病症或处于肥胖症相关病症危险中的患者，包括在第一天将第一剂量的权利要求 1 的分层药物制剂提供到患者，并且在第二天将第二剂量的所述的分层药物制剂提供到所述患者。在一些实施方案中，第一剂量不同于第二剂量。在一些实施方案中，第二剂量大于第一剂量。

**[0105]** 在一个实施方案中，第一化合物和第二化合物在用于影响重量减轻、抑制食欲或治疗肥胖症相关病症的药物的配制中的用途，其中所述药物包括本发明的分层药物制剂。

**[0106]** 本领域技术人员应当理解，在不背离本发明范围的情况下，可以进行多种修改和改变。这样的修改和改变意欲落入如后附权利要求所限定的本发明的范围之内。

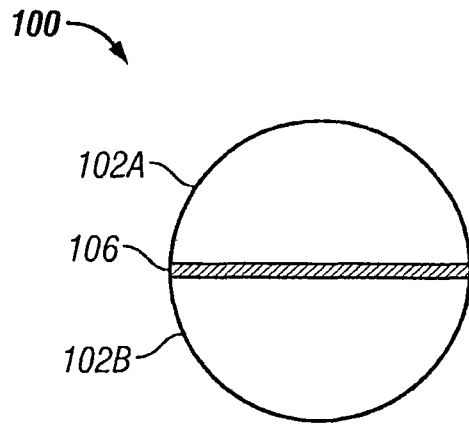


图 1A

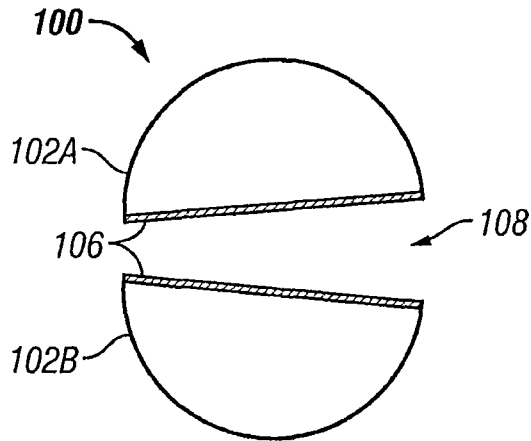


图 1B

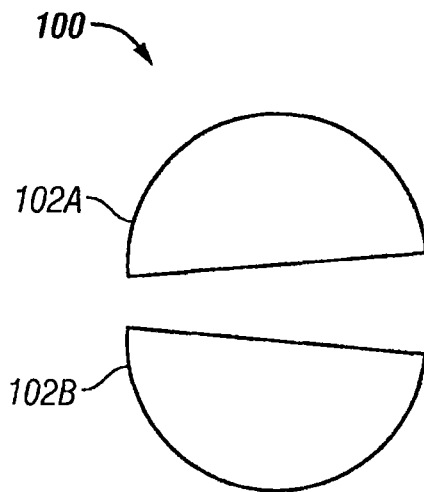


图 1C

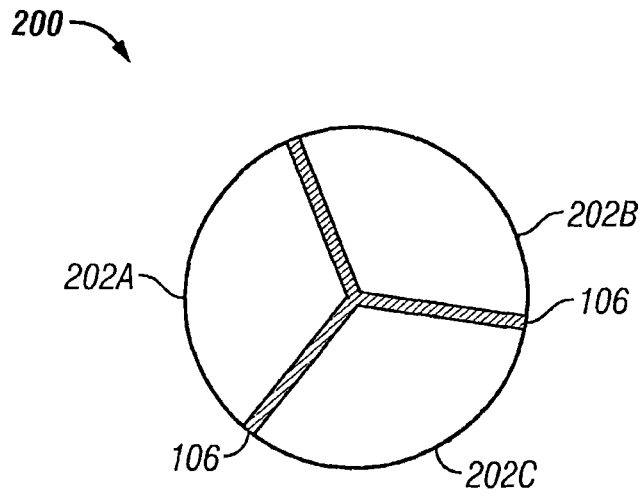


图 2A

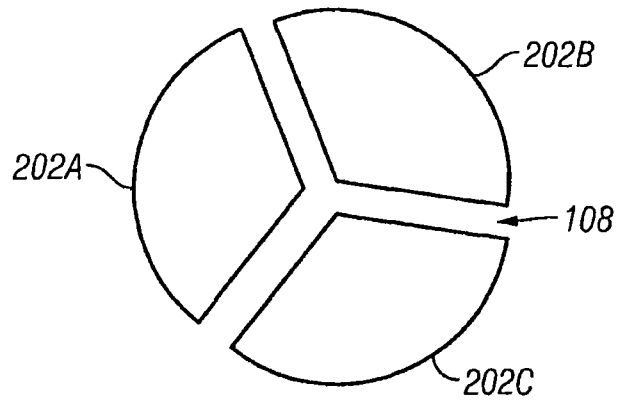


图 2B



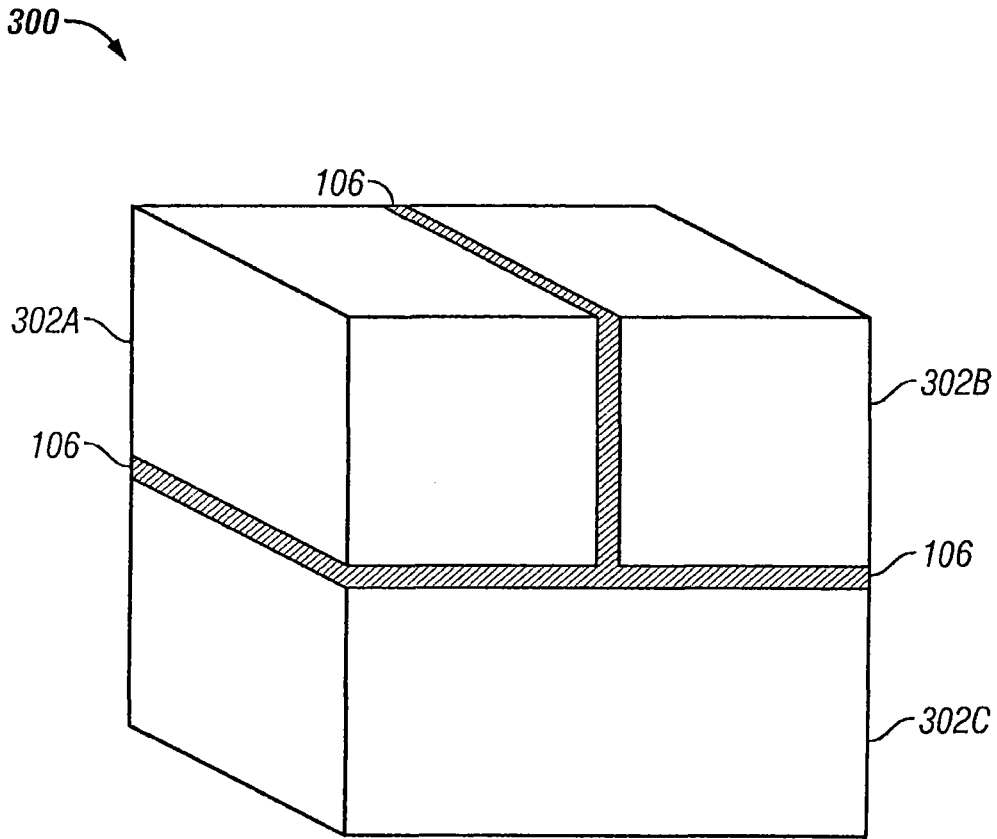


图 3

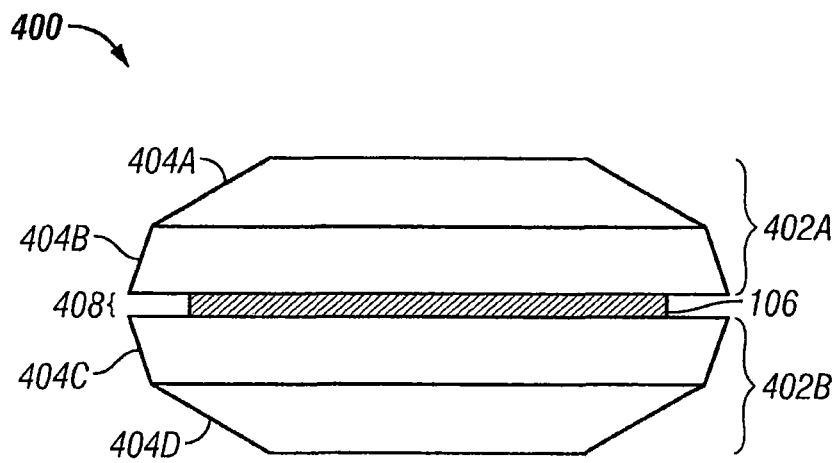


图 4

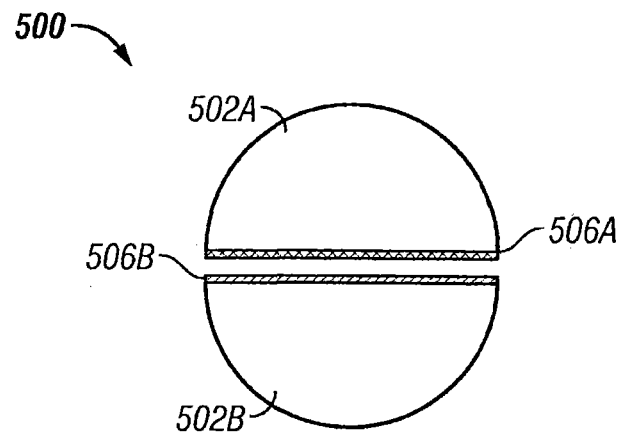


图 5

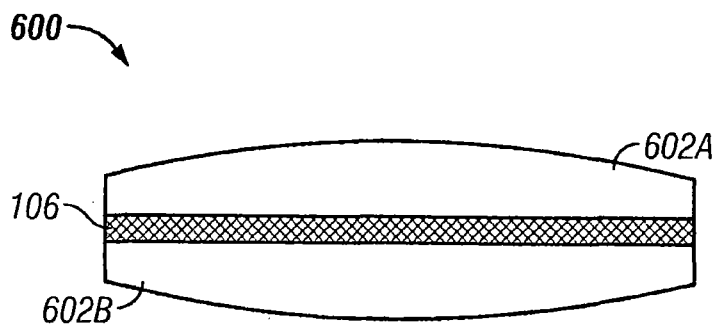


图 6

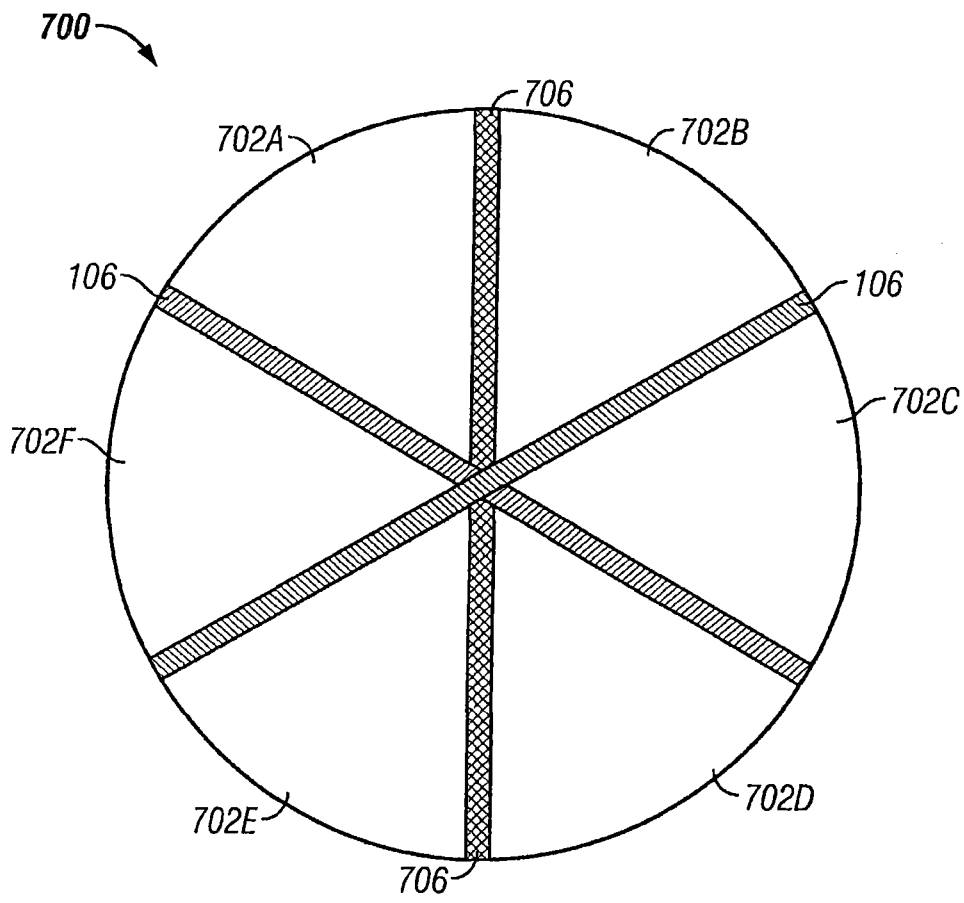


图 7