



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104825477 A

(43) 申请公布日 2015.08.12

(21) 申请号 201510112539.0

(22) 申请日 2009.06.09

(30) 优先权数据

12/135,953 2008.06.09 US

(62) 分案原申请数据

200980130379.5 2009.06.09

(71) 申请人 维沃斯公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 托马斯·纳贾里安 P·Y·谭

L·F·威尔逊

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 林森

(51) Int. Cl.

A61K 31/7048(2006.01)

A61P 3/04(2006.01)

A61K 31/137(2006.01)

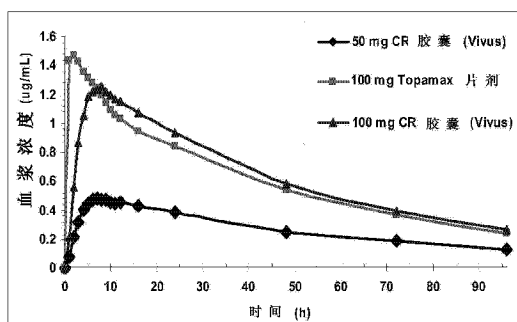
权利要求书1页 说明书16页 附图2页

(54) 发明名称

低剂量的托吡酯 / 苯丁胺组合物及其使用方法

(57) 摘要

本发明提供了通过施用托吡酯和苯丁胺的组合实现减肥的方法。所述苯丁胺通常以速释形式施用,日剂量为2mg到8mg的范围,其与选择用于防止丧失单独的苯丁胺的作用的日剂量的托吡酯联合。也提供了用于治疗肥胖、与肥胖相关的病症和其他适应症的方法,如含有低剂量的苯丁胺和托吡酯,例如3.75mg苯丁胺和23mg托吡酯的组合物和剂型。



1. 一种用于实现肥胖受试者减肥的方法的口服剂型, 其包含托吡酯和苯丁胺, 其中所述方法包括每日向受试者施用所述口服剂型,

所述剂型包含 3.75mg/ 日的速释苯丁胺和与其组合的 23mg/ 日的控释托吡酯, 或

所述剂型包含 7.5mg/ 日的速释苯丁胺和与其组合的 46mg/ 日的控释托吡酯,

其中, 与非控释的托吡酯相比所述控释托吡酯显示更低的最大浓度的 (C_{max}) 而不会减少浓度-时间曲线下的面积 (AUC) 所限定的总的药物暴露量, 减少副作用而不削弱疗效。

2. 权利要求 1 所述的用于所述方法的口服剂型, 其中所述方法还包括治疗与肥胖相关的病症。

3. 权利要求 1 或 2 所述的用于所述方法的口服剂型, 其中在所述剂型中所述托吡酯包含在控释的聚合物核心内, 并且所述苯丁胺作为所述核心上的速释包衣提供。

4. 权利要求 3 的用于所述方法的口服剂型, 其中所述剂型包含胶囊内的多个包衣核心。

5. 权利要求 1-2 任一项的用于所述方法的口服剂型, 其中所述剂型包括片剂。

6. 权利要求 5 的用于所述方法的口服剂型, 其中所述片剂包含至少两个不连续的段, 其中该至少两个不连续的段的至少一段含有速释形式的苯丁胺, 至少另一段含有控释形式的托吡酯。

7. 前述权利要求任一项所述的用于所述方法的口服剂型, 其中所述剂型在约 4 到约 12 小时范围, 任选地在约 6 到约 10 小时的范围的时间段内提供基本上恒定血液水平的托吡酯。

8. 前述权利要求任一项所述的用于所述方法的口服剂型, 其中所述剂型提供延迟的、持续的托吡酯释放, 使得在施用约 6 到约 10 小时后提供最大血浆浓度 (T_{max})。

9. 口服施用的单位剂型, 其中所述剂型包含 3.75mg 速释苯丁胺和 23mg 控释托吡酯。

10. 口服施用的单位剂型, 其中所述剂型包含 7.5mg 速释苯丁胺和 46mg 控释托吡酯。

11. 权利要求 10 所述的口服施用的单位剂型, 其中所述托吡酯包含在控释的聚合物核心内, 苯丁胺作为核心上的速释包衣提供。

12. 权利要求 9-11 任一项所述的口服施用的单位剂型, 其中所述剂型包含胶囊内的多个包衣核心。

13. 权利要求 9-11 任一项所述的口服施用的单位剂型, 其中所述剂型包括片剂。

14. 权利要求 13 的所述的口服施用的单位剂型, 其中所述片剂包含至少两个不连续的段, 其中该至少两个不连续的段的至少一段含有速释形式的苯丁胺, 至少另一段含有控释形式的托吡酯。

15. 包装的药物制剂, 包含在密封容器中的权利要求 4-14 任一项的剂型和用于使用所述剂型实现减肥的说明。

16. 包装的药物制剂, 包含在密封容器中的权利要求 4-14 任一项的多个单位剂型和用于口服所述剂型实现减肥的说明。

17. 包装的药物制剂, 包含各在分散的密封壳体中的权利要求 4-14 任一项的多个单位剂型和用于口服所述剂型实现减肥的说明。

低剂量的托吡酯 / 苯丁胺组合物及其使用方法

[0001] 本申请是 2009 年 6 月 9 日提交的,发明名称为“低剂量的托吡酯 / 苯丁胺组合物及其使用方法”的中国专利申请 200980130379.5 的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请是 2008 年 6 月 9 日提交的美国专利申请系列号 12/135,953 的部分继续申请案,该申请的公开内容通过引用并入本文。

背景技术

[0004] 在第一世界国家尤其是在美国以及在许多发展中国家如中国和印度中儿童和成人的肥胖发病率正在上升。人们生活的许多方面受到肥胖的影响,从身体问题诸如膝盖和踝关节的衰退到由自尊问题与社会对肥重人的态度引起的情绪问题。肥胖导致的医学问题可以是严重的并常常危及到生命,包括糖尿病、气短和其他的呼吸系统问题,诸如哮喘和肺动脉高血压、胆囊疾病、血脂异常(例如,高胆固醇或高水平的甘油三酯)和血脂异常性高血压、骨关节炎和其他的骨科问题、反流性食管炎(胃灼热)、打鼾、睡眠呼吸暂停、月经不调、不育、与妊娠有关的问题、痛风、心血管问题诸如冠状动脉疾病和其他的心脏故障、肌营养不良和代谢障碍诸如甲型脂蛋白低血症、家族性混合高血脂症和 X 综合症,包括胰岛素抵抗 X 综合症。另外,肥胖已经与某些癌症的发病率增加相关,尤其是结肠癌、直肠癌、前列腺癌、乳腺癌、子宫癌和宫颈癌。

[0005] 肥胖大大增加了以下疾病导致的死亡的危险:高血压、血脂异常、II 型糖尿病、冠心病、中风、胆囊病、骨关节炎和子宫内膜癌、乳腺癌、前列腺癌与结肠癌。更高的体重也与各种原因的死亡的增加相关。当患病的个体进行永久性的显著减肥后,许多的这些问题得到缓解或改善。这些个体的减肥也会助于寿命的显著增加。

[0006] 用于治疗肥胖和相关障碍的策略包括限食、增加体力活动、药物学途径和甚至手术,选择取决于至少部分取决于患者试图取得的减肥程度以及受试者显示的肥胖严重性。例如,对只是轻度超重的个体治疗诸如低热量、低脂肪膳食和 / 或规律性的锻炼是足够的。然而,通过膳食和行为改变来维持长期减肥的困难导致越来越多的关注其他治疗途径,尤其是药物治疗。

[0007] 传统的药物干预通常诱导体重减少 5-15 千克;如果给药停止,常常重新开始体重增加。外科治疗相当成功,并且保留用于患有极端肥胖症和 / 或严重医学并发症的患者。

[0008] 上述治疗能够通过控制使用不需处方就能买到的食欲抑制药得到增强,食欲抑制药包括咖啡因、麻黄碱和苯丙醇胺(Acutrim®, Dexatrim®)。而且,包括苯异丙胺、安非拉酮(Tenuate®)、马咧啉(Mazanor®, Sanorex®)、苯丁胺(Fastin®, Ionamin®)、芬美曲秦(Preludin®)、苯甲曲秦(Bontrol®, Plegine®, Adipost®, Dital®, Dyrexan®, Melfiat®, Prelu-2®, Rexigen Forte®)、苄非他明(Didrex®)和氟西汀(Prozac®)的处方药常常被用于治疗严重超重和 / 或肥胖的受试

者或患者。

[0009] 尽管在制药领域社会已经取得了巨大的进步,但是肯定的是对于施用任何给定的药物制剂仍然存在施用缺陷。有时,不利或“副作用”如此严重,以至于阻止了施用治疗有效剂量的特定制剂。而且,相同治疗种类的许多制剂显示相似的副作用特性,意味着患者要么放弃治疗要么忍受不同程度的与选择的药物相关的副作用。

[0010] 在 Najarian 的美国专利第 7,056,890 号和 Najarian 的美国专利出版号 2006/0234950 A1、US 2006/0234951 A1 和 US 2006/0234952 A1 中,所有这些都转让给 Vivus, Inc. (Mountain View, California), 提供了用于治疗肥胖和实现减肥的组合治疗, 其中在活性制剂之间的增效作用能够减少剂量和伴随缓解通常与各活性剂相关的副作用。活性剂之一是抗惊厥药, 例如, 托吡酯, 另一种活性剂是拟交感神经药, 通常是交感神经兴奋剂, 诸如苯丁胺。在美国专利申请系列号 12/135,935 中, 也是共同转让, 描述了单独施用托吡酯或与第二治疗剂诸如苯丁胺组合施用的剂量逐渐上升的给药方案, 其中所述第二治疗剂被选择使得直接或间接减少与施用的一种或两种治疗剂相关的副作用。“间接”减少副作用表示第一药剂使得以更低的剂量施用第二药剂, 而不会削弱治疗功效。由此, 减少了剂量依赖的非期望效应。

[0011] 托吡酯 (2,3,4,5-双-O-(1-甲基亚乙基)- β -D-吡喃果糖氨基磺酸酯) 是 FDA 和许多其它国家的管理机构批准的光谱神经治疗剂, 用于治疗某些癫痫发作病症和预防偏头痛。E. Faught 等人 (1996) *Neurology* 46:1684-90; Karim 等人 (1995) *Epilepsia* 36(S4):33; S. K. Sachdeo 等人 (1995) *Epilepsia* 36(S4):33; T. A. Glauser (1999) *Epilepsia* 40(S5):S71-80; R. C. Sachdeo (1998) *Clin. Pharmacokinet.* 34:335-346)。也有证据表明托吡酯有效地治疗糖尿病 (U. S. 专利号 7,109,174 和 6,362,220)、神经功能障碍 (U. S. 专利号 6,908,902)、抑郁症 (U. S. 专利号 6,627,653)、精神病 (U. S. 专利号 6,620,819)、头痛 (U. S. 专利号 6,319,903) 和高血压 (U. S. 专利号 6,201,010)。然而, 在人上施用托吡酯也有不良作用, 诸如认知迟钝和换词困难, 这阻碍了许多肥胖患者服用该药。

[0012] 苯丁胺在 1959 年被 FDA 批准为食欲抑制药, 并且盐酸苯丁胺自 20 世纪 70 年代以来已经被用作减肥药, 例如其商标名称为 **Adipex-P®**、**Fastin®**、**Zantril®** 等。虽然 FDA 警告结合苯丁胺与第二活性剂报道了与“Fen-Phen”产品相关的心脏问题和肺问题 (其中苯丁胺与芬氟拉明结合, 并且后来与相关的药物右芬氟拉明结合), 已经发现安全和有效的减肥治疗通过结合苯丁胺和减轻苯丁胺副作用并能施用比“Fen-Phen” (含有 30mg 或 37.5mg 盐酸苯丁胺) 更低剂量的苯丁胺的活性剂提供。见 Najarian 的美国专利号 7,056,890 和 Najarian 的美国专利公布号 US 2006/0234950 A1、US 2006/0234951 A1 和 US 2006/0234952 A1, 如上引用。

[0013] 现在已经发现显著更低的剂量组合产品有效地实现减肥、治疗肥胖和治疗与肥胖和过重有关的病症。本发明涉及该产品和使用该产品的的方法。与现有的减肥治疗相比, 本发明提供了一些重要的优点, 本文将要详细论述。

发明内容

[0014] 因此, 在第一个实施方案中, 本发明针对受试者实现减肥的方法, 所述方法通过连续施用 2mg 到 8mg 范围的日剂量的苯丁胺和每日一定量的托吡酯, 托吡酯被选择用于防止

损失只有苯丁胺时的有效性。一般地,口服这些活性剂的组合。活性剂在每天的不同时间施用,其中苯丁胺在一天的前段时间施用,托吡酯在当天的后段时间在下午或晚上施用。然而,通常这两种药剂使用提供苯丁胺速释和托吡酯控释的一种或多种剂型被同时施用。在一个示例性实施方案中,苯丁胺和托吡酯在提供苯丁胺速释和托吡酯延释和缓释的单个剂型中施用。

[0015] 在另一个实施方案中,本发明针对通过连续施用一段有效时间的日剂量为 3.75mg 的苯丁胺和与其组合的日剂量为 23mg 托吡酯实现受试者减肥的方法。

[0016] 在另一个实施方案中,本发明针对通过连续施用一段有效时间的日剂量为 7.5mg 的苯丁胺和与其组合的日剂量为 46mg 托吡酯实现受试者减肥的方法。

[0017] 在这些方法中,也可以施用日剂量的托吡酯和苯丁胺来治疗与超重或肥胖相关的一种或多种病症。这些病症包括但不限于糖尿病、呼吸系统障碍、胆囊疾病、血脂异常、骨科问题、反流性食管炎、打鼾、睡眠呼吸暂停、月经不调、不育、妊娠并发症、痛风、心血管问题、肌营养不良、代谢障碍与某些癌症。因此,在进一步的实施方案中,本发明涉及以上列举的方法,其进一步涉及同时治疗受试者的与超重或肥胖相关的病症。

[0018] 在另一个实施方案中,提供了用于向受试者施用以实现减肥的组合物,其中所述组合物含有 2mg 到 5mg 苯丁胺和 17mg 到 23mg 托吡酯。示例性的这样的组合物含有 3.75mg 苯丁胺和 23mg 托吡酯。通常这样的组合物是可口服施用的单位剂型,含有这两种活性剂。本发明的一些剂型提供速释苯丁胺和控释托吡酯。

[0019] 在进一步的实施方案中,提供了包装的药物制剂,其含有在密封容器中的本发明的组合物和施用所述组合物的说明,通常是自身给药。一般而言,包装的制剂含有多个可口服的单位剂型,优选地各单位剂型在分开密封的壳体中,例如吸塑包装中。

[0020] 在另一个实施方案中,本发明的方法、组合物和包装制剂适于施用苯丁胺和托吡酯来治疗癫痫。

[0021] 在另一个实施方案中,本发明的方法、组合物和包装制剂适于施用苯丁胺和托吡酯来治疗冲动控制障碍。

[0022] 在另一个实施方案中,本发明的方法、组合物和包装制剂适于施用苯丁胺和托吡酯来治疗精神障碍,例如抑郁、恐慌综合症、广泛性焦虑综合症、恐惧综合症、躁狂症、躁狂抑郁症、轻度躁狂、单相抑郁症、包括创伤后应激障碍(“PTSD”)的应激障碍、身体症状性疾病、人格障碍、精神病和精神分裂症。

[0023] 在另一个实施方案中,本发明的方法、组合物和包装制剂适于施用苯丁胺和托吡酯来治疗青少年肥胖。

附图说明

[0024] 图 1 提供了在正常肥胖受试者中本发明的控释托吡酯对托吡酯(Topamax®)的血浆浓度的汇总;

[0025] 图 2 描述了受试者中随时间的平均血浆苯丁胺浓度,所述受试者被施用苯丁胺和控释的托吡酯组合,和苯丁胺和速释托吡酯(Topamax®)的组合物。

具体实施方式

[0026] 定义和命名

[0027] 必须注意在本说明书和所附权利要求中,单数形式“一”和“所述”包括复数指代对象,除非语境清楚地指明为其他。因此,“一种活性剂”不但指单个活性剂,也指两种或更多种不同的活性剂的组合,“一种剂型”指剂型的组合以及单种剂型,等等。

[0028] 除非另外定义,本文所用的所有科技术语具有本发明所属领域的技术人员通常所理解的含义。对本发明特别重要的具体术语定义如下。

[0029] 当提及活性剂时,申请人意旨术语“活性剂”不但包括指定的分子实体,也包括其可药用、药学上活性的类似物,包括但不限于盐、酯、酰胺、前药、偶联物、活性代谢物和其他这样的衍生物、类似物和相关化合物,如以下讨论。因此,“苯丁胺”不但包括苯丁胺本身,也包括其他的苯丁胺的盐和其他色衍生物,例如盐酸苯丁胺。应当理解,当指定苯丁胺的量或剂量时,所述量或剂量指苯丁胺本身的量或剂量,不是苯丁胺盐或类似物的量或剂量。例如,当指出苯丁胺的剂量或量是 3.75mg 时,其对应于 4.92mg 盐酸苯丁胺而不是 3.75mg 盐酸苯丁胺。

[0030] 本文所用的术语“治疗”指症状严重性和 / 或和 / 或症状频率的降低、症状和 / 或根本原因的消除以及损害的改善或缓解。在一些方面,本文所用的术语“治疗”指预防症状的发生。在其他方面,本文所用的术语“治疗”指预防与肥胖、超重和 / 或相关病症相关的根本原因。短语“施用至受试者”指经本领域认可的导入手段将本发明的组合物或剂型导入受试者(例如,人或其他哺乳动物受试者)。

[0031] 本发明的制剂、化合物、药物、组合物或组合的术语“有效量”和“治疗有效量”是无毒的并在施用至受试者或患者(例如,人受试者或患者)后有效地产生一些期望的治疗效应。

[0032] 术语“剂型”表示药物组合物的任何形式,所述药物组合物含有单次施用就足以取得治疗效果的一定量的活性剂。当制剂是药片或胶囊时,剂型通常是这样的一种药片或胶囊。以有效的方式提供最有效的结果且不会过量给药的施用频率会随着特定的活性剂的特性而变化,包括其药学特性和其物理特性,诸如亲水性。

[0033] 术语“控制释放(控释)”含有药物的制剂或其部分,其中所述药物的释放不是快速的,即,对于“控释”制剂,施用不导致药物速释至吸收池。该术语与 Remington 所定义的“非速释”可互换使用: *The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed. (Easton, PA: Mack Publishing Company, 1995)。通常,本文所用的术语“控释”包括缓释、改进的释放和延释制剂。

[0034] 术语“缓释”(与“持续释放”同义)以其常规含义施用,指在一段持续的时间提供药物的逐渐释放;并且优选地,但未必地,在一段持续的时间产生基本上恒定的药物血液水平。术语“延释”也以常规的含义使用,指药物制剂在施用至患者后在药物从制剂释放到患者身体前具有一段可测量的时间延迟。

[0035] “药用的”指这样的材料:其不是生物学上或在其他方面不期望的材料,即所述材料可以掺入到施用至患者的药物组合物中,不导致任何不期望的生物学效应或以有害的方式与含有其的组合物中的任何其他组分相互作用。当术语“药用的”被用来指药物载体或赋形剂时,其隐含了所述载体或赋形剂符合毒理学和生产测试所要求的标准,或其

包括在 U.S. Food and Drug administration (美国食品和药物管理局) 规定的 Inactive Ingredient Guide (非活性成分指南) 中。“药学活性的”(或仅仅“活性的”), 如在“药学活性”(或“活性的”) 衍生物或类似物中, 指与母体化合物具有相同类型的药学活性且在程度上大约相当。术语“药用盐”包括酸加成盐, 其用无机酸诸如盐酸和磷酸或有机酸诸如乙酸、草酸、酒石酸、扁桃酸等形成。形成的含有游离羧基的盐也能从无机碱诸如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙或氢氧化铁和有机碱如异丙胺、三甲胺、组氨酸、普鲁卡因等得到。

[0036] 如本文所用, “受试者”或“个体”需要治疗的任何受试者, 通常指根据本发明实施的治疗的接受者。受试者可以是任何脊椎动物, 但通常是哺乳动物。如果是哺乳动物, 在许多实施方案中, 受试者是人但也可以是家畜、实验受试者或宠物动物。

[0037] 除非另外定义, 本文所用的所有科技术语具有本发明所属领域的技术人员通常理解的相同意思。虽然现在描述了优选的方法和材料, 但是与本文所述相似或相同的任何方法和材料也能够用于实施或测试本发明。

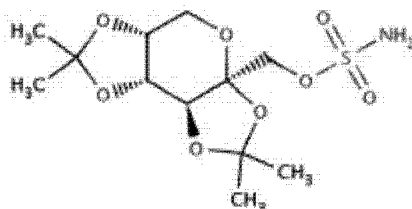
[0038] 本发明的方法和制剂:

[0039] 本发明提供了实现减肥和治疗肥胖、与超重或肥胖有关的病症、糖尿病 (无论与肥胖是否相关) 和下文所述的其他病症和障碍的新方法和组合物。根据美国疾病控制中心, 超重 (该术语与术语“过重”是同义使用的) 的临床定义是具有 25.0 到 29.9 kg/m 的体重指数 (BMI); BMI 是通过将个体的重量 (千克) 乘以高度 (米) 计算。CDC 将肥胖定义为具有 30 或更高的 BMI。在一个实施方案中, 本发明提供了实现减肥和治疗超重、肥胖、与超重、肥胖有关的病症的方法; 所述方法涉及施用拟交感神经药苯丁胺和抗惊厥药托吡酯的组合。

[0040] 托吡酯是抗惊厥药氨基磺酸酯化合物, 其在美国用商品名 Topamax® (Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, N. J., U. S. A) 出售。托吡酯已经被批准用作抗癫痫药剂来辅助治疗患有部分发作性癫痫或原发性全面性强直-阵挛癫痫发作和预防偏头痛。见, Physician's Desk Reference, 56th ed. (2002); 也可以见 Maryanoff 等人的美国专利号 4, 513, 006 和 Almarssoo 等人的美国专利号 7, 351, 695。

[0041] “托吡酯”一般指氨基磺酸酯取代的单糖, 具有化学名称 2, 3, 4, 5-双-O-(1-甲基亚乙基)-β-D-吡喃果糖氨基磺酸酯和分子式 C₁₂H₂₁N₀S。该化合物的结构通过式 (I) 表示 (I)

[0042]



[0043] 如本文所用, 术语“托吡酯”包括 2, 3, 4, 5-双-O-(1-甲基亚乙基)-β-D-吡喃果糖氨基磺酸酯以及其个体对映体、非对映异构体或它们的混合物。本文所用的术语“托吡酯”也包括托吡酯盐以及式 (I) 化合物的多晶型物、溶剂化物 (包括水合物和混合的溶剂化物以及盐的水合物)、共晶 (例如, 与其他化合物或托吡酯的其他形式)、无定形和无水

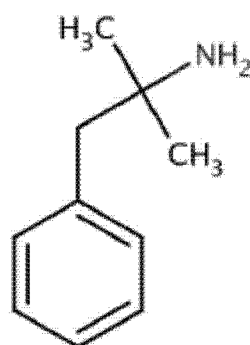
形式。与本发明一起使用的托吡酯盐,从所述化合物是胺磺酸衍生物的事实理解,是药用碱加成盐。这样的盐从提供药用阳离子的碱制备,所述阳离子与式(I)的化合物的氨基磺酸基团结合。合适的药用阳离子包括有机的和无机的阳离子,包括但不限于钠、钾、锂、镁、钙、铝、锌、普鲁卡因、苄星、氯普鲁卡因、胆碱、二乙胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺、苯明、克立咪唑、二乙胺、哌嗪、氨丁三醇、三乙胺、乙醇胺、三乙醇胺、精氨酸、赖氨酸、组氨酸、三丁胺、2-氨基-2-戊基丙醇、2-氨基-2-甲基-1,3-丙二醇、三羟甲基氨基甲烷、苄胺、2-(二甲基氨基)乙醇、钡离子或铯反离子。特别优选的阳离子是钠、锂和钾。上述的其他形式的托吡酯可以通过本领域已知的方法制备,见例如美国专利号 7,351,695。

[0044] 在以前被认为对于疗效必需的剂量,托吡酯的施用伴随显著的不良反应,如上所述,包括但不限于头晕、精神运动迟缓。记忆困难、疲劳和嗜睡。见美国专利号 7,351,695,如上和 Physicians' Desk Reference,如上。

[0045] 苯丁胺是拟交感神经药,其已被用作食欲抑制药,但是和托吡酯相似,在以前确信疗效需要的剂量下伴随有显著的不良反应。这些不良反应一般与药物的儿茶酚胺释放性质相关,包括,例如心动过速、血压升高、焦虑和失眠。苯丁胺是化合物的化学名称苯基叔丁胺的缩短形式,也称为 2-甲基-1-苯丙醇-2-胺和 2-甲基-苯丙胺。苯丁胺具有分子式 C₁₀H₁₅N,式(II)的化学结构,并且是非手性伯胺。

[0046]

(II)



[0047] 同样地,苯丁胺可以为游离碱或酸加成盐的形式,其用产生药用阴离子的酸制备。合适的酸加成盐可以从有机酸例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等,以及无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等制备。与托吡酯一样,苯丁胺也可以采取许多其他形式。

[0048] 令人惊讶地发现低剂量的托吡酯和低剂量的苯丁胺的组合有效地实现减肥、治疗肥胖、治疗与超重和肥胖有关的病症和解决本文所述的其他的并发症。以前与各活性剂相关的不良反应的发生显著地减少,这是由于降低了日剂量以及各活性剂对其他活性剂的潜在不良反应的抵消作用。甚至在本发明的方法的低剂量下,当根据本文所述的剂量方案施用苯丁胺与托吡酯的组合,苯丁胺具有减食欲的性质(例如,抑制食欲)并且抑制食欲而不丧失功效或对受试者具有不良的作用或不期望的副作用。

[0049] 本发明的用于受试者实现减肥的方法涉及施用组合:2mg 到 8mg 例如 2mg 到 5mg 剂量的苯丁胺与选择用于防止丧失只有苯丁胺时的功效的日剂量的托吡酯。防止丧失只有

苯丁胺时的功效合适的日剂量托吡酯的实例是 15mg 到 50mg、例如 15mg 到 25mg 或 17mg 到 23mg。示例性的剂量方案包括施用日剂量的 3.75mg 苯丁胺和 23mg 托吡酯。另一个示例性剂量方案涉及施用日剂量的 7.5mg 和 46mg 托吡酯。

[0050] 当托吡酯和 / 或苯丁胺与附加部分相连时,例如以盐、水合物等的形式,本文的剂量指所述化合物本身并且不包括相连的部分,例如阳离子、阴离子、水合物等。因此,如果盐酸苯丁胺用于本发明的方法和组合物中,需要 4.92mg 的盐酸苯丁胺(具有分子量 195.69g/mol)来提供 3.75mg 日剂量的苯丁胺(具有分子量 149.23g/mol)。

[0051] 剂量方案包括连续的即进行性地施用一段有效的的时间,例如在约 4 周至约 67 周的范围,这取决于个体的体重问题的严重性、要减下体重的量和减肥速度。一般地,尽管不是必要地,活性剂的组合是口服施用。

[0052] 施用方法能够包括同时施用所述两种活性剂,这两种活性剂在单个组合物中或在两种其中每种含有活性剂之一的单独的组合物中。施用方法也可以包括在一天的不同时间施用所述两种活性剂,通常苯丁胺在每天的前期施用,托吡酯通常在一天的后期施用。然而,通常这两种活性剂用提供苯丁胺速释和托吡酯控释的一种或多种剂型施用。在一个示例性实施方案中,苯丁胺和托吡酯是以提供苯丁胺速释和托吡酯缓释和 / 或延释的单一剂型施用。

[0053] 含有苯丁胺和托吡酯的组合物实例包括但不限于:(1)2mg 到 5mg 苯丁胺和 17mg 到 23mg 托吡酯;(2)3.75mg 苯丁胺和 23mg 托吡酯;(3)4.92mg 盐酸苯丁胺形式的 3.75mg 苯丁胺和 23mg 托吡酯;(4)7.5mg 苯丁胺和 46mg 托吡酯;与(5)9.84mg 盐酸苯丁胺形式的 7.5mg 苯丁胺和 46mg 托吡酯。

[0054] 本发明的这些和其它组合物显示更低的最大浓度的(C_{max})托吡酯而不会减少浓度-时间曲线(AUC)下的面积所限定的总的药物暴露量。另外,本发明的优选的组合物能够提供延迟的、持续的释放托吡酯,使得在施用 6 到 10,典型地 6-8 小时后达到最大的血浆浓度(T_{max})。如图 1 所示,通过 AUC 测量的如实施例 1 制备的控释(CR)制剂胶囊的药物暴露和速释的托吡酯(Topamax®)片剂相同,但是 C_{max} 减少 20%。因此,本发明的制剂能够降低托吡酯的 C_{max} ,能够减少副作用而不削弱疗效,因为 AUC 相同。 C_{max} 的这种减少是优选的,因为托吡酯能够镇静,如上所述,并且在时间上延迟到傍晚或夜晚达到最大的血浆浓度改善了药物的耐受性。在另一方面,本发明的优选制剂提供了快速释放苯丁胺,施药在一天的早些时候,这样可能会经历的任何刺激作用就不会在晚上出现。

[0055] 在本发明的另一个实施方案中,提供了含有 7.5mg 苯丁胺和 46mg 托吡酯的组合物。

[0056] 取决于预期的给药方式,药物组合物可以是固体、半固体或液体,例如片剂、胶囊、锭、液体、悬浮液、乳液、栓剂、微粒、丸剂、小珠、散剂等,优选地,以适于单次施用精确剂量的单位剂型。合适的药物组合物和剂型可以用药物制剂领域的技术人员已知的和描述于有关教科书和文献如在 Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Easton,PA:Mack Publishing Co.,1995)中的常规方法制备。口服施用和由此的口服剂型一般是优选的,并且包括片剂、胶囊、锭剂、溶液、悬浮液和糖浆,也可以包括许多颗粒、小珠、散剂或丸剂,它们可以或没有囊化。优选的口服剂型是胶囊和片剂,特别是控释的胶囊和片剂,如上所述。

[0057] 如上所述,特别有利的是将本发明的组合物配制成单位剂型的形式以利于施用和剂量均一。本文所用术语“单位剂型”指物理上分散的单元,适合作为待治疗个体的单位剂量。即,所述组合物配制为分散的剂量单位,各含有预定的“单位剂量”的量的活性剂,所述量计算为与所需的药用载体一起产生期望的治疗效应。本发明的单位剂型的规格取决于给药的活性剂的独特性质。剂量可以进一步通过参考所述成分的通常剂量和施用方式确定。应该注意的是,在一些情形下,两个或更多个单个剂量单位的组合提供治疗有效量的活性剂,例如,两个片剂或胶囊一起施用可以提供治疗有效剂量的托吡酯,使得每个片剂或胶囊中的单位剂量为约 50% 的治疗有效量。

[0058] 片剂可以使用标准的片剂加工程序和设备制造。直接压缩或粒化技术是优选的。除了活性剂外,片剂通常含有无活性的药用载体物质,诸如粘合剂、润滑剂、崩解剂、填料、稳定剂、表面活性剂、着色剂等。

[0059] 胶囊也是优选的口服剂型,在这种情形下,含有活性剂的组合物可以以液体或固体(包括颗粒剂,诸如微粒、小珠、散剂或丸剂)的形式囊化。合适的胶囊可以为硬胶囊或软胶囊,一般由明胶、淀粉或纤维素材料制成,明胶胶囊是优选的。两件式硬明胶胶囊优选被密封,诸如用明胶带等密封。例如,见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 本文前面引用,其描述了用于制备胶囊化的药物的材料和方法。

[0060] 口服剂型,无论是片剂、胶囊、锭或颗粒,如果需要,能够被配制以提供控释托吡酯,并且在优选的实施方案中,本发明的制剂是控释的口服剂型。一般地,所述剂型在一段连续的时间从剂型从剂型缓释,即逐渐地释放托吡酯到患者身体中,典型地在范围约 4 小时到约 12 小时、典型地约 6 到约 10 小时或 6 到约 8 小时的时间段内提供基本恒定的血液水平。托吡酯的释放也可以延迟,即在托吡酯的施用和开始释放之间具有时间滞后。以这种方式,例如个体不会在上学期或工作日内经历困倦或其它的托吡酯副作用。由此优选的剂型涉及托吡酯的缓释、托吡酯的延释或托吡酯的缓释和延释两者。

[0061] 一般地,如本领域技术人员所理解的,缓释剂型能够通过将活性剂分散于逐渐水解的材料内诸如亲水聚合物或通过用这样的材料包覆固体的含有药物的剂型来制备。用于提供缓释包衣或基质的亲水聚合物包括,例如:纤维素聚合物诸如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、乙酸纤维素和羧甲基纤维素钠;丙烯酸聚合物和共聚物,优选从丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸烷酯、甲基丙烯酸烷酯等形成的共聚物,例如丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和 / 或甲基丙烯酸乙酯的共聚物;和乙烯基聚合物和共聚物诸如聚乙烯吡咯烷酮,例如聚维酮 K30 (Povidone K30)、聚乙酸乙烯酯和乙烯-醋酸乙烯酯共聚物。本文的优选的缓释聚合物包括从 Dow Chemical 得到的“Methocel”聚合物,特别是 Methocel™ A 组中的甲基纤维素醚聚合物,它们具有粘度等级约 4,000cps,甲氧基含量为约 27.5% 到 31.5%,例如 Methocel™ A15LV、Methocel™ A15C 和 Methocel™ A4M。

[0062] 当制备缓释制剂时,片剂、粒剂、散剂、胶囊等可以在加入赋形剂后按照常规的方法生产,并且在必需时,加入粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫味剂、调味剂等。这些添加剂可以是本领域常用的那些,例如作为赋形剂的乳糖、氯化钠、葡萄糖、淀粉、微晶纤维素和硅酸,作为粘合剂的水、乙醇、丙醇、单糖浆、明胶溶液、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、虫胶、磷酸钙和聚乙烯吡咯烷酮;作为崩解剂的琼脂粉末、碳酸氢钠、十二烷基硫酸钠

和硬脂酸单甘油酯；作为润滑剂的精制滑石粉、硬脂酸盐、硼砂和聚乙二醇，作为着色剂的 β -胡萝卜素、三氧化二铁黄和焦糖，和作为矫味剂的蔗糖和橙皮。应该注意的是，多种等级的微晶纤维素是本申请的优选填料，例如，**Avicel®** PH101、**Avicel®** PH102 和 **Avicel®** PH200 (FMC)，粒度分别为约 50 微米、100 微米和 190 微米。本文中粒度在约 50 微米到 200 微米的微晶纤维素是优选的。

[0063] 可以提供含有延释包衣，例如由丙烯酸酯和 / 或甲基丙烯酸酯共聚物组成的包衣的剂型。这样的聚合物的实例是从 Rohm Pharma (德国) 以商品名 “Eudragit” 购买的那些聚合物。Eudragit 系列 E、L、S、RL、RS 和 NE 共聚物是作为溶解于有机溶剂中、水分散液中或作为干粉的形式获得。优选的丙烯酸酯聚合物是甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物，诸如 Eudragit L 和 Eudragit S 系列聚合物。其他优选的 Eudragit 聚合物是阳离子、诸如 Eudragit E、RS 和 RL 系列聚合物。Eudragit E100 和 EPO 是二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯和中性甲基丙烯酸酯（例如，甲基丙烯酸酯甲酯）的阳离子共聚物，然而，Eudragit RS 和 Eudragit RL 聚合物是类似的聚合物，其由中性甲基丙烯酸酯和小部分的甲基丙烯酸三甲基氨基乙酯组成。

[0064] 在具体的实施方案中，用于口服施用的控释托吡酯小珠，通过例如掺入到口服施用的胶囊中或压缩到口服施用的片剂中，用挤出滚圆法制备来产生由以下组成的基质核心：托吡酯，40.0% w/w；微晶纤维素，例如 **Avicel®** PH102，56.5% w/w；和甲基纤维素，例如 Methocel™ A15 LV，3.5% w/w。接着用 5.47% w/w 的乙基纤维素和 2.39% w/w 的聚维酮 Povidone K30 包埋托吡酯核心。苯丁胺小珠由包衣到糖球或类似的非活性核心上的速释药物组成。这两套小珠接着可以被囊化到一个胶囊中。

[0065] 用于胃肠外施用的根据本发明的制剂包括无菌的水性和非水性溶液、悬浮液和乳液。可注射的水性溶液含有水溶形式的活性剂。非水性溶剂或载剂的实例包括脂肪油诸如橄榄油和玉米油、合成的脂肪酸酯诸如油酸乙酯或甘油三酯、低分子量的醇诸如丙二醇、合成的亲水聚合物诸如聚乙二醇、脂质体等。胃肠外制剂也可以含有佐剂诸如增溶剂、防腐剂、湿润剂、乳化剂、分散剂和稳定剂，并且水性悬浮液可以含有增加悬浮液粘度的物质，诸如羧甲基纤维素钠、山梨醇和葡聚糖。通过掺入灭菌剂、过滤通过保留细菌的滤器、辐射或加热使得可注射制剂无菌。它们也可以通过使用无菌注射介质制造。活性剂也可以是干燥形式例如冻干形式，其可以在经注射施用前用合适的载剂快速再水化。

[0066] 活性剂也可以用常规的经皮药物递送系统经皮施用，其中所述活性剂被包含在附着于皮肤的充当药物递送装置的分层的结构内。在这样的结构内，药物组合物包含在层中，或位于上部垫层下的“储器”中。所述分层结构可以含有单个储器，或可以含有多个储器。在一个实施方案中，所述储器包含药用接触粘合材料的聚合物基质，其起到在药物递送期间将系统粘合到皮肤上。备选地，含药物的储器和皮肤接触粘合剂是作为分开的、不同的层存在，粘合剂在储器下方，在这种情况下，储器可以是上述的聚合物基质或可以是液体或水凝胶储器，或可以采取一些其它形式。经皮药物递送系统还可以含有皮肤渗透增强剂。

[0067] 除了上述的制剂外，活性剂可以配制为用于控制释放活性剂的储存制剂，优选的在一段持续的时间缓释。这些缓释剂型一般通过植入（例如，皮下或肌肉内或通过肌肉内注射）施用。

[0068] 尽管本发明的组合物一般通过口服、胃肠外、经皮或经植入的贮存制剂施用,但是其他的施用方式也是合适的。例如,施用可以是经粘膜例如直肠或阴道,优选使用含有除了活性剂外还有赋形剂诸如栓剂蜡的栓剂。用于鼻内或舌下施用的制剂也可以用本领域公知的标准的赋形剂制备。本发明的药物组合物也可以制备成用于吸入,例如作为在盐水的溶液,作为干粉或作为气溶胶。

[0069] 适应症:

[0070] 本发明应用的特别目标病症包括超重、肥胖和通常与过重和肥胖相关和 / 或导致的病症。托吡酯和苯丁胺在本文提供的剂量上的组合产生显著的治疗效果和降低的副作用,使得这些药物组合成为特别有效的治疗剂,尤其是治疗超重、肥胖和 / 或相关病症,包括与过重或肥胖本身相关的或导致的病症。适合用主题组合治疗方案治疗的受试者由此包括患有与肥胖相关的病症的个体,所述病症包括但不限于:

[0071] 糖尿病、胰岛素抵抗和受损的葡萄糖耐受;

[0072] 呼吸系统问题诸如肺动脉高血压、哮喘和气短;

[0073] 胆囊病;

[0074] 血脂异常,例如高胆固醇、高水平的甘油三酯等;

[0075] 骨关节炎和其它的骨科问题;

[0076] 反流性食管炎;

[0077] 与睡眠有关的不良病症,包括睡眠呼吸暂停和大声打鼾;

[0078] 月经不调、不育和妊娠并发症;

[0079] 痛风;

[0080] 高的血压,即高血压;

[0081] 心血管问题,诸如冠状动脉疾病和其它的心脏病;

[0082] 肌营养不良;

[0083] 中风,尤其是血栓性中风和深层静脉血栓形成 (DVT);

[0084] 偏头痛;

[0085] 代谢综合症,诸如甲型脂蛋白低血症、家族混合型高血脂、和 X 综合症,包括胰岛素抵抗 X 综合症和

[0086] 结肠、直肠、肾、食道、胆囊、胰腺、前列腺、乳腺、子宫、卵巢、子宫内膜和宫颈癌。

[0087] 较高的体重也与各种原因导致的死亡相关。大多数的或全部的这些问题通过永久的显著减肥消除或改善。永久的减肥同样显著地增加寿命。

[0088] 糖尿病在肥胖个体中很常见,并且伴随连续的和病理性的高血糖浓度。这是美国死亡的一个主要原因并且占到所有死亡的约 5%。糖尿病被分为两个大的亚类:I 型,也称为幼年型糖尿病或胰岛素依赖的糖尿病 (IDDM),和 II 型糖尿病,也称为成年发作糖尿病或非胰岛素依赖的糖尿病 (NIDDM)。

[0089] 根据美国糖尿病协会,在美国有 100 万以上的幼年糖尿病患者。I 型糖尿病是自身免疫疾病类型。患者产生的自身抗体完全或部分破坏胰腺的产胰岛素细胞。幼年型糖尿病患者因此必须在其一生中接受外源胰岛素。如果不治疗,会导致过度酸中毒、脱水、肾伤害和死亡。即使治疗,也产生并发症,诸如失明、动脉粥样硬化和阳痿。

[0090] 在美国诊断有超过 500 万的 II 型糖尿病 (成人发作)。II 型糖尿病通常起始于

中年期；主要的原因现在已知为过重和肥胖。在 II 型糖尿病患者中，饭后血糖浓度升高不适当地刺激胰腺产生的胰岛素的产生。另外，外周组织一般抗胰岛素的作用。导致的高的血糖（高血糖）水平能够导致广泛的组织伤害。II 型糖尿病常常被称为胰岛素抵抗。它们常常具有比正常高的血浆胰岛素水平（高胰岛素血症），因为身体试图克服其胰岛素抵抗。一些研究者现在相信高胰岛素血症可以是高血压、高水平的低密度脂蛋白（LDLs）循环和比正常水平低的有利高密度脂蛋白发展中的诱发因子。尽管在 II 型糖尿病的早期通过增加胰岛素分泌可以补充轻度的胰岛素抵抗，但是在晚期的疾病状态下，胰岛素分泌也被削弱。

[0091] 胰岛素抵抗和高胰岛素血症也与其它两种造成显著健康危害的代谢障碍相关：受损的葡萄糖耐受和代谢肥胖。受损的葡萄糖耐受特征为在进食前葡萄糖水平正常，进食后趋向高水平（高血糖）。根据世界卫生组织估计，大约 11% 的 20-74 岁之间的美国人患有受损的葡萄糖耐受。这些个体被认为具有较高的患糖尿病和冠状动脉疾病的风险。

[0092] 肥胖也可以与胰岛素抵抗相关。已经提出了糖尿病、受损的葡萄糖耐受和 II 型糖尿病之间的因果关联，但是还没有建立生理基础。一些研究者相信，受损的葡萄糖耐受和糖尿病只在个人已经发展了胰岛素抵抗和高胰岛素血症后的疾病发展后期临床上观察到和被诊断到。

[0093] 胰岛素抵抗常常与高血压、冠状动脉疾病（动脉硬化）和乳酸酸中毒以及相关的疾病状态相关。这些疾病状态和治疗方法之间的基本关系还没有确立。

[0094] 高血压是在肥胖个体中常常见到的另一种病症，并且当大动脉内的血压慢慢升高时发生。光在美国高血压影响大约 5000 万人。当人变老时，更常见，并且在美国籍非洲人更常见和更严重。高血压的大多数病例的病因是未知的。已知发展高血压的倾向能够遗传。环境也对高血压具有重要的作用。例如，通过将体重处于控制之下、保持身体健康、饮食健康、限制醇的摄取和避免可能增加血压升高的药物可以避免高血压。其它的较不常见的高血压病因包括肾脏或内分泌腺体的障碍。高血压已经被称为“无声杀手”，因为它没有特定的症状但仍然能够导致死亡。患有未经治疗的人们比具有正常血压的人们更容易死于诸如以下的心血管并发症或被其致残：中风、心脏病发作、心力衰竭、心率不起和肾衰竭。

[0095] 治疗高血压的目前疗法包括生活方式（膳食、体育锻炼和不抽烟等）改变以及药物治疗。目前用于治疗高血压的药物的主要种类包括肾上腺素能神经元拮抗剂（其外周作用）、 α 肾上腺素能激动剂（其从中枢作用）、 α 肾上腺素能阻断剂、 α 阻断剂和 β 阻断剂、血管紧张素 II 受体阻断剂、血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂、 β 肾上腺素能阻断剂、钙通道阻断剂、噻嗪类（苯并噻二嗪衍生物）和相关的利尿剂，与血管扩张剂（其通过血管平滑肌的直接松弛发挥作用）。

[0096] 特别严重的高血压障碍是原发性肺动脉高血压，也称为特发性肺动脉高血压 A。这是一种其中在不存在其它心脏病或肺病时，肺动脉中的血压异常高的病症。原发性肺动脉高血压的病因是未知的。肺动脉高血压响应于增加的血流阻力发生。肺动脉发生变窄并且由于泵送血液克服阻力的功变大，心脏右边增大。最终，进行性心力衰竭发生。目前，已知对于原发性肺动脉高血压没有治愈法。治疗主要涉及控制症状，但是使用血管扩张剂已经获得了一些成功。用于治疗原发性肺动脉高血压症状的其它药物包括利尿剂和钙通道阻断剂。典型地，当疾病进展时，经常需要氧。在一些情况下，对于某些合适候选对象，需要建议

心脏-肺移植,尽管供体器官的获得持续性地很有限。不幸的是,原发性肺动脉高血压是进行性疾病,通常导致充血性心力衰竭和呼吸衰竭。

[0097] 继发性肺动脉高血压是严重的障碍,其作为其它病症诸如,例如硬皮病的并发症出现。治疗和原发性肺动脉高血压的治疗相似,并且不幸地是预后也相同。

[0098] 在肥胖个体中常常看见的其它的呼吸系统障碍包括哮喘和气短,减肥通常缓解这两种病症。

[0099] 关于与睡眠相关的不良病症和障碍,呼吸暂停可能是最受关注的。睡眠呼吸暂停被分为阻塞性的呼吸暂停(最常见的形式,当咽肌松弛时发生)或中枢性睡眠呼吸暂停(其当大脑不向控制呼吸的肌肉输送适当信号时发生)。另外,一些人具有混合的睡眠呼吸暂停,其是阻塞性睡眠呼吸暂停和中枢性睡眠呼吸暂停。睡眠呼吸暂停字面上表示“呼吸暂停”。其特征为在睡眠期间发生的上气道阻塞的反复发作,经常与血液氧气饱和度的减少相关。换句话说,气道在几个可能的位点阻塞。上气道可能被气道中的多余组织、大扁桃体和大舌头阻塞,通常包括睡眠时气道肌肉松弛和塌陷。阻塞的另一位点可以是鼻腔。有时,下巴和气道的结构可以是睡眠呼吸暂停的因素。

[0100] 阻塞性和中枢性睡眠呼吸暂停的体征和症状重叠,有时使得睡眠暂停的类型更加困难决定。阻塞性和中枢性睡眠呼吸暂停的最常见的体征和症状包括:白天过度嗜睡(睡眠过度);大声打鼾;在睡眠期间观察到的呼吸暂停发作;气短伴随的突然惊醒;口干或喉疼导致的觉醒;早晨头疼;和/或入睡困难(失眠)。破坏性的打鼾可能是阻塞性睡眠呼吸暂停的更加突出的特征,但是气短导致的觉醒更常见于中枢性呼吸暂停。

[0101] 睡眠呼吸暂停是渐进性病症并能够很严重;其为潜在地威胁生命的病症,需要立即引起医疗关注。尚未诊断的阻塞性呼吸暂停的危险包括心脏病发作、中风、高血压、心脏疾病、不规则心跳和阳痿。另外,阻塞性睡眠呼吸暂停导致白天嗜睡,这能够导致事故、生产力丧失和人际关系问题。症状的严重性可以是轻度的、中度的或严重的。

[0102] 睡眠呼吸暂停用称为多导睡眠监测术的睡眠测试诊断,但是依据障碍的严重性治疗方法不同。轻度的睡眠呼吸暂停通常通过一些行为的改变治疗;通常推荐减肥和侧身睡眠。有口腔设备(帮助气道通畅)可以以三种不同的方式帮助减少打鼾。一些装置(1)使下巴向前或(2)升高软腭或(3)保持舌头(防止回落到气道中并阻断呼吸)。

[0103] 通常用持续气道正压(C-PAP)治疗中度到严重的睡眠呼吸暂停。C-PAP是经鼻罩将空气吹入鼻子中,保持气道开放和不被阻塞的机器。对于更加严重的呼吸暂停,使用Bi-水平(Bi-PAP)机器。所述Bi-水平机器不同之处在于其以两个不同的压力吹气。当人吸入时,压力变高,当呼气时,压力变低。

[0104] 一些人具有会导致呼吸暂停的面部畸形。其仅仅可能是他们的下巴比预期的小或在喉的后部具有较小的开口。一些人具有肥大的扁桃体、大舌头或一些部分阻断气道的其它组织。安装弯曲隔板会助于使鼻腔通畅。除去扁桃体和腺样增殖体或息肉也有帮助。儿童更加有可能除去他们的扁桃体和腺样增殖体。常常需要外科手术程序,诸如气管造口术、垂腭咽成形术(UPPP)、激光辅助的腭咽成形术(LAUP)、射频消融术和和下颌肌切除术来有效地治疗睡眠呼吸暂停。然而,减肥尤其是对肥胖人来说,能够显著地缓解睡眠呼吸暂停和它的睡眠相关的不良病症诸如大声打鼾等。

[0105] 相对最近,已经注意到了肥胖和偏头痛发生或发病率增加之间的关系。偏头痛开

始于轻度疼痛,在一段短时间内强度增加。有两种主要类型的偏头痛。最常见的偏头痛占 80-85% 的偏头痛患者,具有先兆的典型偏头痛占 15% 的偏头痛患者。与偏头痛相关的症状包括头痛、心理症状诸如易怒、抑郁、疲劳、困倦、坐立不安;神经症状诸如畏光、声音恐怖症或胃肠症状诸如通便习惯的改变、进食改变或尿路症状诸如尿频、为神经功能障碍和对于偏头痛群是许多障碍但是在个体中通常是千篇一律的先兆。这些障碍可能是视觉盲点或视觉设计、偏瘫、感觉异常迁移、构音困难、说话困难或似曾相识。疼痛通常伴随对光、声音敏感、畏光或声音恐怖症、易怒和注意力受损。对于偏头痛是由肥胖引起或加重的那些个体,根据本发明的方法的治疗是有效的。

[0106] 本发明容易适用的其他适用症包括癫痫和一些神经病适应症诸如冲动控制障碍。

[0107] 长时间以来托吡酯被作为抗癫痫药而被人们所知的。然而,在以前疗效所需或被认为疗效所需的剂量下,托吡酯治疗导致显著的副作用,如本文其他处所述。按照本发明,可以通过一起施用苯丁胺来减少托吡酯的剂量,这显著降低了大多数(如果不是全部的话)与剂量相关的托吡酯的副作用。

[0108] 在神经适应症中,抑郁尤其常见。公知的是,“抑郁”通过干扰工作、学习、睡眠、饮食和享受以前娱乐活动的能力的症状的组合来显示。抑郁包括重度抑郁,尤其是顽固性抑郁、双向抑郁和与抑郁相关的变性。抑郁症状包括持续悲伤、焦虑或心情“空虚”、感到无望、悲观、感到内疚、菲薄自己、无助、对以前喜爱的包括性的爱好和活动失去兴趣和乐趣、精力减少、疲劳、迟缓、注意力难集中、记忆困难、难以决定、失眠、晨间早醒或贪睡、食欲丧失和/或体重减少或进食过多并体重增加、想死或自杀;试图自杀、坐立不安、应激性、对治疗没有反应的持续的身体症状如头痛、消化障碍和慢性疼痛。

[0109] 其它的神经障碍也可以用本发明的组合物和方法治疗。这些障碍包括冲动控制障碍、恐慌综合症、广泛性焦虑障碍、所有类型的恐惧综合症、躁狂症、躁狂抑郁病、轻度躁狂、单相抑郁、应激障碍、PTSD、身体症状性病症、人格障碍、神经病和精神分裂症。

[0110] “冲动控制障碍”特征为对不可抗拒的冲动所进行的有害行为。冲动控制障碍的基本特征是不能抵抗冲动、激动或诱惑而做出的对本人或他人有害的行为。症状包括在行动前紧张感或觉醒度增加并且随后在行动时体验快乐、满足或放松。行动后,可能有或没有遗憾或内疚。许多障碍能够被表征为冲动控制障碍,这些障碍包括间歇性暴发障碍、偷窃癖、病理性赌博、纵火癖、拔毛癖、强迫性购买或购物、重复自残、nonparaphilic 性成瘾、严重的咬指甲、强迫性的刺皮肤、具有冲动特征的人格障碍、注意力缺损/机能亢进障碍、特征为暴饮暴食的饮食障碍和物质滥用障碍,诸如酒精中毒和药物成瘾。暴饮暴食和贪食有时也归类为冲动控制障碍。

[0111] 包装的药物制剂:

[0112] 也提供了用于实施本发明的方法的包装的药物制剂。所述包装的药物制剂含有在密封容器中的本发明的组合物,并且通常含有各密封在壳体中如在吸塑包装中的多个单剂型,但是也可以含有在单个密封容器中的一个或多个剂型。剂型可以是,例如含有 3.75mg 速释形式的苯丁胺和 23mg 控释形式的托吡酯,或在备选实例中,含有 7.5mg 速释形式的苯丁胺和 46mg 控释形式的托吡酯。视情况,也可以包括具有更低剂量的一种或两种活性剂的剂型,用于剂量滴定和剂量增加。

[0113] 在一些实施方案中,包装的药物制剂包括患者进行药物施用以实现减肥、治疗肥

胖、治疗与肥胖有关的病症或治疗上面所述的其它病症的说明。例如,说明可以包括服用的托吡酯的日剂量、服用的苯丁胺的日剂量和 / 或用于自己施用含有两种活性剂的控释形式的剂型的剂量方案。说明可以记载在合适的记载介质上或打印在基质诸如纸或塑料上。因此,说明可以作为包装说明书形式存在包装的标签中,在容器上它们的组件上(即,与包装或分包装相关)等。在其它实施方案中,说明作为在合适的计算机可读介质如 CD-ROM、磁盘等上的电子存储数据文件存在。在另外的其它的实施方案中,不存在实际的说明,但是提供了从远程来源例如经因特网获得说明的方式。作为实例,可以包括网络地址以指导患者进入能够看到说明和 / 或下载说明的网址。和这些说明本身一样,获得这些说明的这种方式记载在合适的基质上。

[0114] 一些或全部的包括在内的组件可以被包装在合适的包装中以保持无菌。在许多实施方案中,组件被包装在容纳元件中以提供单个容易处理的单元,其中容纳元件例如,盒子或类似的结构可以是或不是不透气的容器,例如,进一步保持组件的一些或全部的无菌。在一些方面,提供密封包装的控释剂型,其中所述剂型含有速释形式的苯丁胺和控释形式例如缓释和延释形式的托吡酯。备选地,可以包括分开的含有苯丁胺的剂型和含有托吡酯的剂型。

[0115] 本发明通过以下实施例进一步说明,这些实施例不应该解释为限制性的。尽管以下描述了优选的方法和材料,但是可以使用与本文描述的那些相似或相当的任何方法和材料来实施或测试本发明。

[0116] 实施例:

[0117] 提出以下实施例以向本领域技术人员完全公开和描述如何实施和使用本发明,并且不是旨在限制限制发明人所认为的发明的范围,也不旨在表示以下的实验是所进行的实验的全部或唯一的实验。努力确保所用的数据的准确性(例如,量、温度等),但是应当存在一些实验误差和偏差。除非另外指出,部分是以重量计的部分,分子量是重量平均分子量,温度是以摄氏度表示,压力为大气压或接近大气压。

[0118] 实施例 1

[0119] 控释的托吡酯小珠是用挤出滚圆法以产生由 40.0% w/w 的托吡酯、56.5% w/w 微晶纤维素 (Avicel® PH102) 和 3.5% w/w 的 Methocel™ A15 LV 组成的基质核心制备。接着用 5.47% w/w 的乙基纤维素和 2.39% w/w 的 Povidone K30 包埋托吡酯核心。

[0120] 这样制备的托吡酯小珠的组合物如下:

[0121]

组分	%w/w
托吡酯	36.85
微晶纤维素 (Avicel® PH102)	52.05

[0122]

甲基纤维素

(Methocel™ A15 LV)

3.22

乙基纤维素

5.47

聚乙烯吡咯烷酮

(聚维酮 K30)

2.39

[0123] 盐酸苯丁胺被涂敷到糖球上以提供速释苯丁胺小珠。这两组小珠接着各被囊化为许多胶囊,其中各胶囊含有 3.75mg 苯丁胺(如 4.92mg 盐酸苯丁胺)和 23mg 托吡酯。

[0124] 实施例 2

[0125] 控释的托吡酯小珠和速释的苯丁胺小珠如实施例 1 制备。这两组小珠接着各被囊化为许多胶囊,其中各胶囊含有 7.5mg 苯丁胺和 46mg 托吡酯。

[0126] 实施例 3

[0127] 在比较本发明的控释托吡酯制剂对速释的托吡酯(Topamax®)与苯丁胺的组的研究中,本发明的控释的托吡酯制剂对苯丁胺的暴露具有降低 10-15%的效应(图 2)。

[0128] 表 1 总结了在多剂量施用中在稳定状态下的血浆苯丁胺 PK 参数的平均值和统计对比。

[0129] 表 1 血浆苯丁胺的药物动力学参数的算术平均值(SD)和统计学比较

[0130]

药物动力学 参数	平均值 +/- SD	治疗 2 对治疗 4		
	治疗 2 (N= 13)	治疗 4 (N=12)	90%置信区间	%平均 比
AUC _{0-tau} (ng*hr/mL)	2250 +/- 563	2530 +/- 644	(75.6, 105.3)	89.2
AUC ₀₋₉₆ (ng*hr/mL)	4640 +/- 1570	5550 +/- 1960	(67.1, 105.0)	84.0
AUC _{0-t} (ng*hr/mL)	4640 +/- 1570	5550 +/- 1960	(67.1, 105.0)	84.0
C _{max,ss}	114 +/- 23.6	127 +/- 27.6	(78.8, 104.5)	90.7

[0131]

(ng*hr/mL)				
$C_{min,ss}$ (ng*hr/mL)	9.84 +/- 7.24	14.6 +/- 11.3	(42.5, 109.0)	68.1
t_{max} (hr)	4.01 (1.04, 7.00)	4.54 (1.00, 10.0)		
$T_{1/2}$ (hr)	23.3 +/- 6.17	26.3 +/- 7.43		
CL_{ss}/F (L/hr)	7.10 +/- 1.89	6.38 +/- 2.00		
V_2/F (L/hr)	229 +/- 45.3	232 +/- 58.5		
t_{max} 表示为中值 (最小, 最大) 参数被剂量归一化并在分析前转化。 转化参数的%平均比= $100 * \exp[(\text{治疗 } 2 - \text{治疗 } 4)]$ 治疗 1 (试验): 7.5 mg 苯丁胺/50 mg 托吡酯 (制剂 A) 治疗 2 (试验): 15 mg 苯丁胺/100 mg 托吡酯 (制剂 A) 治疗 4 (参比): 15 mg 苯丁胺/100 mg 托吡酯 源: 表 14.2.1.8、14.2.1.10、14.2.1.12, 和 14.2.1.17				

[0132] 这些数据表明多剂量施用后在试验和参比治疗之间更低的苯丁胺暴露最大值和程度。因此, 控释的托吡酯制剂减小了与苯丁胺的药物互作, 这依次会减少与苯丁胺相关的进一步的副作用。

[0133] 实施例 4

[0134] 患有肥胖症和脂质升高、显示心脏杂音、与体重和年龄不相称的气短、低血压、腿浮肿和 BMI 为 46 的患者进行心脏超声图, 其显示 1-2+ 的二尖瓣返流和轻度升高的肺动脉压 36mm。

[0135] 实施例 1 中制备的组合物以天为基础施用给患者, 并且患者还另外进行低脂、低碳水化合物膳食和每天运动。在减肥方案两周后, 她报告其运动耐力显著提高, 并且以前在活动时的胸闷和气短消失。患者在减肥方案期间持续减肥并且在四个月后能够预期减掉至少 20 磅。继续进行该方案能够预期体重进一步减轻与肥胖相关病症的另外改善。

[0136] 实施例 5

[0137] 用具有 BMT 超过 40 并且患有与肥胖相关的类似病症的另一个患者重复实施例 4 的过程。

[0138] 以天为基础向患者施用实施例 2 中制备的组合物, 并且患者还另外进行低脂、低碳水化合物膳食和每天运动。在减肥方案两周后, 他报告其运动耐力显著提高, 患者在减肥方案期间持续减肥并且在四个月后能够预期减掉至少 25 磅。继续进行该方案能够预期体重进一步减轻和另外改善肥胖相关的病症。

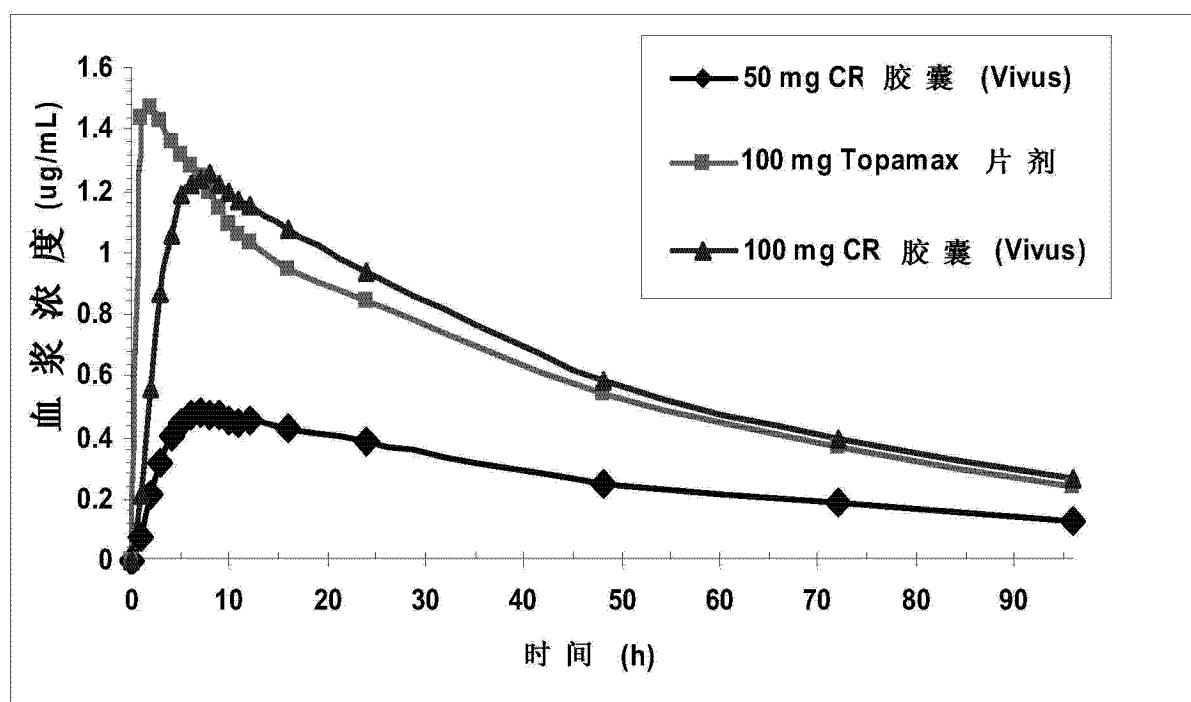


图 1

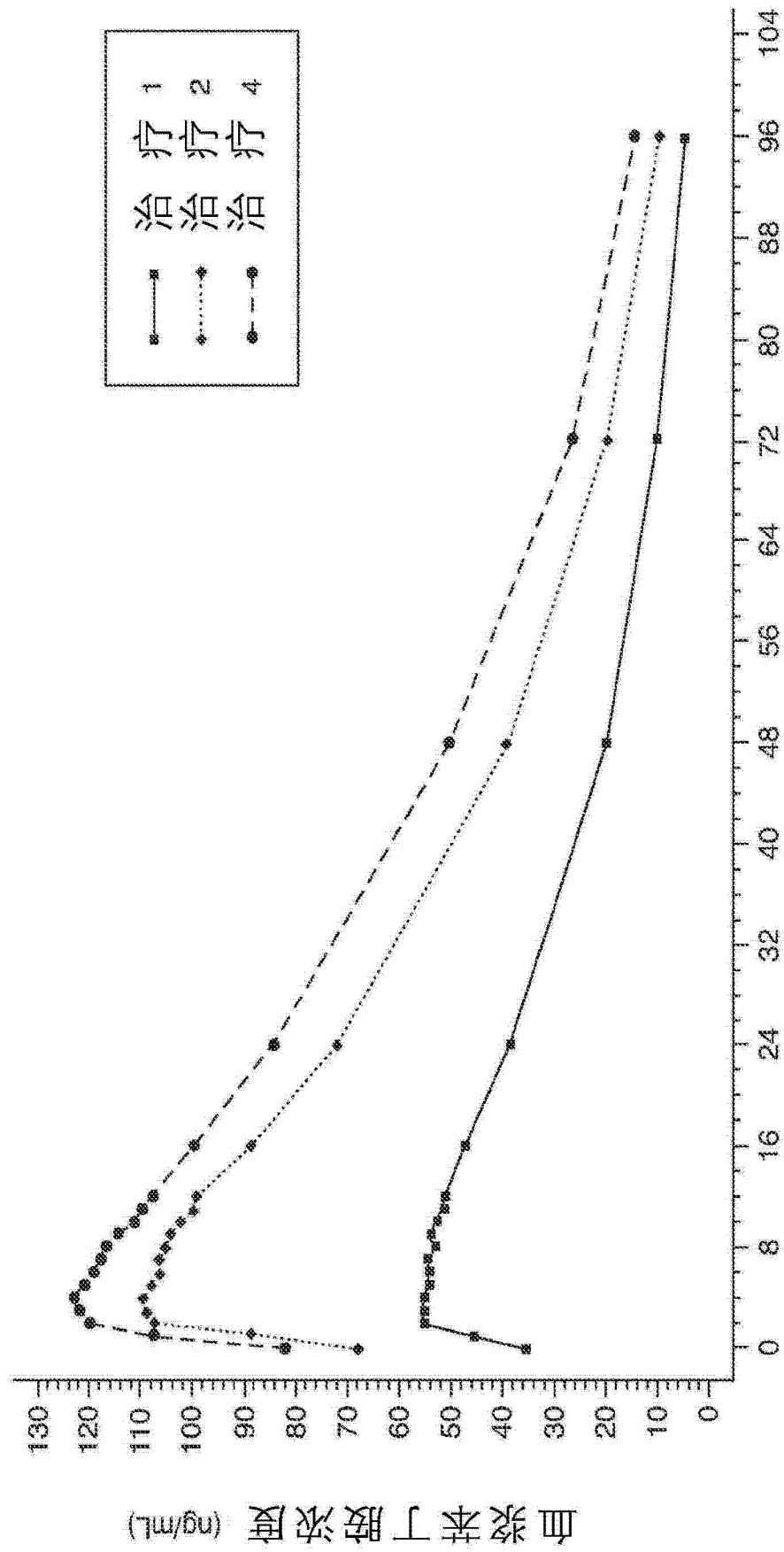


图 2