

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/365

/(A61K31/365 31: 135)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00809372.5

[43] 公开日 2002 年 7 月 10 日

[11] 公开号 CN 1358092A

[22] 申请日 2000.6.16 [21] 申请号 00809372.5

[30] 优先权

[32] 1999.6.24 [33] GB [31] 9914744.9

[86] 国际申请 PCT/EP00/05542 2000.6.16

[87] 国际公布 WO01/00205 英 2001.1.4

[85] 进入国家阶段日期 2001.12.24

[71] 申请人 诺尔股份公司

地址 德国路德维希港

[72] 发明人 D·J·赫尔

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

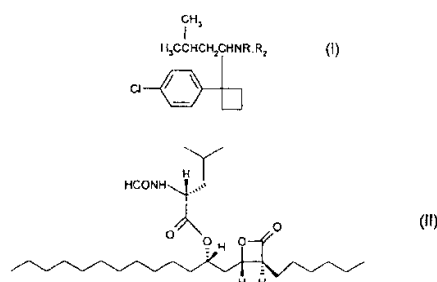
代理人 李华英

权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 含有西布曲明和奥利司他的药物组合物

[57] 摘要

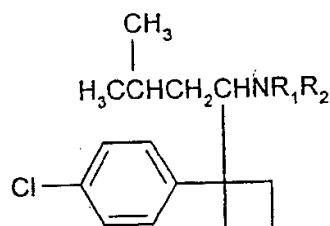
本发明涉及一种用于根据治疗需要治疗与人体肥胖相关的并发症的方法,该方法包括对人体给予治疗有效量的通式(I)的化合物和治 疗有效量的通式(II)的化合物的步骤,其中将通式(I)的化合物和 通式(II)的化合物同时、分别或依次给药;所述的通式(I)的化合物包括其对映体及其药物上可接受的盐,其中 R₁ 和 R₂ 独立为 H 或甲基。



ISSN 1008-4274

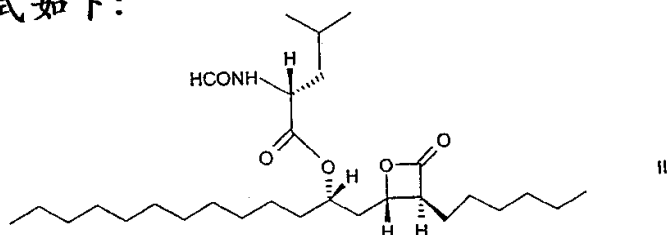
权利要求书

1. 一种用于根据治疗需要治疗与人体肥胖相关的并发症的方法，该方法包括对人体给予治疗有效量的通式 I 的化合物和治疗有效量的通式 II 的化合物的步骤，其中将通式 I 的化合物和通式 II 的化合物同时、分别或依次给药；



所述的通式 I 的化合物包括其对映体及其药物上可接受的盐，其中 R_1 和 R_2 独立为 H 或甲基，

通式 II 的结构式如下：



2. 一种根据权利要求 1 的方法，其中所述的通式 I 的化合物是 N-{1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁基}-N,N-二甲胺或其盐。

3. 一种根据权利要求 2 的方法，其中在给予所述的通式 II 的化合物前 30 分钟 - 3 小时给予所述的通式 I 的化合物。

4. 一种通式 I 的化合物和通式 II 的化合物用于同时、分别或依次治疗与肥胖相关的并发症，所述的通式 I 的化合物包括其对映体及其药物上可接受的盐，其中 R_1 和 R_2 独立为 H 或甲基。

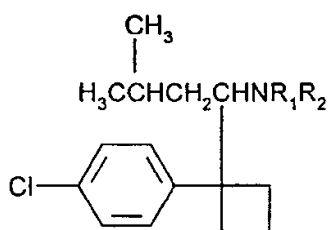
5. 一种通式 I 的化合物和通式 II 的化合物作为联用制剂用于同时、分别或依次治疗与肥胖相关的并发症，所述的通式 I 的化合物包括其对映体及其药物上可接受的盐，其中 R_1 和 R_2 独立为 H 或甲基。

6. 一种含有通式 I 的化合物和通式 II 的化合物作为联用制剂用于同时、分别或依次治疗与肥胖相关的并发症的产品，所述的通式 I

的化合物包括其对映体及其药物上可接受的盐，其中 R_1 和 R_2 独立为 H 或甲基。

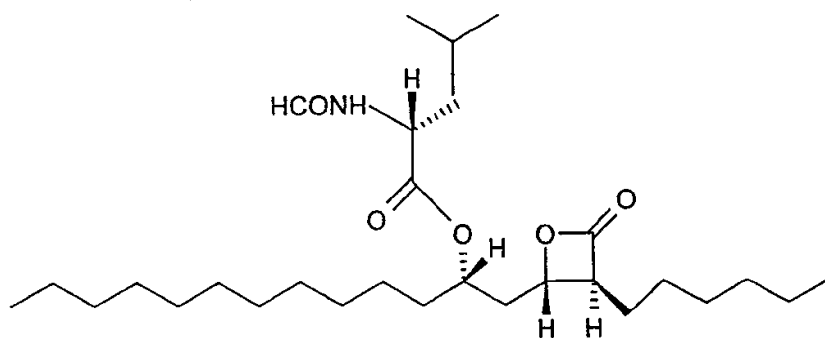
7. 一种通式 I 的化合物在制备用于治疗与患者肥胖相关的并发症的药剂中的用途，该患者还接受奥利司他治疗，所述的通式 I 的化合物包括其对映体或其药物上可接受的盐，其中 R_1 和 R_2 独立为 H 或甲基。

8. 一种药物组合物，它包括通式 I 的化合物和通式 II 的化合物以及药物上可接受的稀释剂或载体，



所述的通式 I 的化合物包括其对映体及其药物上可接受的盐，其中 R_1 和 R_2 独立为 H 或甲基，

通式 II 的结构式如下：



说 明 书

含有西布曲明和奥利司他的药物组合物

本发明涉及一种用于治疗和预防与肥胖相关的并发症的方法并涉及用于这类方法的产品和药物组合物。更具体地说，本发明涉及一种通过给予西布曲明或其盐或其代谢物和奥利司他来治疗与肥胖相关的并发症的方法并涉及含有这类化合物的产品和组合物。

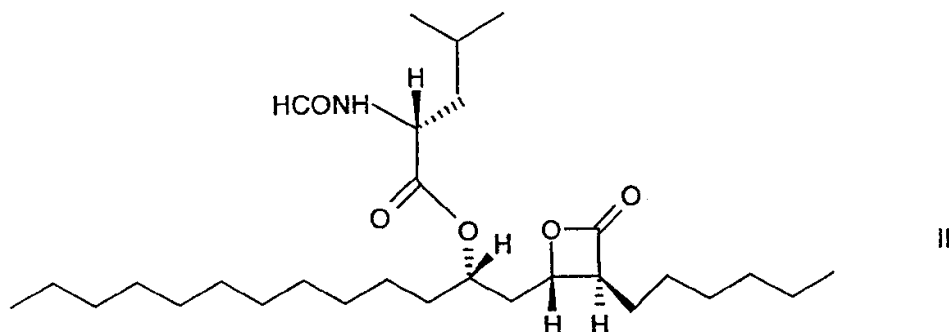
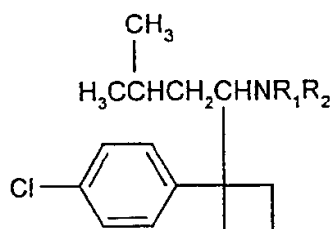
盐酸西布曲明一水合物和奥利司他这两种药物目前被广泛用于治疗肥胖。然而，这两种化合物通过完全不同的机理来实现体重降低。

西布曲明在体内是一种 5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取抑制剂 (Buckett, W. R., Thomas, P. C. & Luscombe, G. P. (1988) 《神经心理药理学 - 生物学 - 精神病学大纲》 (Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.) 12, 575-584 和 Luscombe, G. P., Hopcroft, R. H., Thomas, P.C. & Buckett, W. R. (1989) 《神经药理学》 (Neuropharmacology) 28, 129-134)。研究证实该化合物通过双向作用减体重；它可通过提高饱满感来减少对食物的摄取 (Fantino, M. & Souquet, A.-M. (1995) 《国际肥胖杂志》 (Int. J. Obesity) 19, 145; Halford, J. C. G., Heal, D. J. & Blundell, J. E. (1995) 《英国药理学杂志》 (Brit. J. Pharmacol.) 114, 387P; 和 Stricker-Krongrad, A., Souquet, A.-M. & Burlet, C. (1995) 《国际肥胖杂志》 (Int. J. Obesity) 19, 145)，且它通过刺激产热来增加能量消耗 (Connoley, I. P., Heal, D. J. & Stock, M. J. (1995) 《英国药理学杂志》 (Brit. J. Pharmacol.) 114, 388P; 和 Connoley, I. P., Frost, I., Heal, D. J. & Stock, M. J. (1996) 《英国药理学杂志》 (Brit. J. Pharmacol.) 117, 170P)。

奥利司他抑制导致分解摄取的脂肪的脂酶 (Borgstrom, B. (1988) 《生物化学与生物物理学学报》 (Biochem. Biophys. Acta) 962(3), 308-316)；这种情况的结果是未吸收的脂肪从粪便中排泄。

已经报导了不应将奥利司他与食欲遏抑剂一起联用《纽约时代周刊》(The New York Times, 1997年5月15日)。令人意外的是, 目前已经发现共同给予盐酸西布曲明一水合物和奥利司他可对降体重产生有益作用。

因此, 本发明提供了一种用于根据治疗需要治疗与人体肥胖相关的并发症的方法, 该方法包括对人体给予治疗有效量的通式 I 的化合物和治疗有效量的通式 II 的化合物的步骤, 其中将通式 I 的化合物和通式 II 的化合物同时、分别或依次给药; 所述的通式 I 的化合物包括其对映体及其药物上可接受的盐, 其中 R_1 和 R_2 独立为 H 或甲基。



本发明可以提供下列优点。首先, 所获得的有益作用高于通过单独给予通式 I 的化合物或通式 II 的化合物所获得的有益作用。其次, 获得了协同作用, 其中通过向第一试验组给予通式 I 的化合物和通式 II 的化合物所获得的有益作用高于通过向第二试验组给予通式 I 的化合物所获得的总的有益作用和通过向第三试验组中给予通式 II 的化合物所获得的有益作用。第三, 当给予通式 I 的化合物或通式 II 的化合物之一所获得的有益作用已经达到坪值时, 通过给予另一种化合物

获得了进一步的有益作用。第四，可以将较低剂量的通式 I 化合物和通式 II 的化合物用于本发明，由此减少与给予较高剂量的各化合物相关的副作用。

本申请文件中使用的术语“与肥胖相关的并发症”指的是本领域技术人员公知与肥胖相关的疾病情况。该术语包括但不限于下列疾病：包括非胰岛素依赖性糖尿病在内的糖尿病；葡萄糖耐量异常；高血压；冠状动脉血栓形成；中风；抑郁症；焦虑；精神病（例如精神分裂症）；迟发性运动障碍；药物成瘾性；药物滥用；认知障碍；阿尔茨海默病；大脑局部缺血；强迫观念与行为；焦虑发作；社会恐怖；诸如贪食症、厌食、吃零食和过度饮食这样的饮食紊乱；脂类综合征；血糖过高；血脂过高；和哺乳动物、特别是人体内的应激反应。

此外，本发明可以用于治疗或预防代谢性疾病和由此产生的疾病，例如非运动性活动的产热和代谢率增加；性功能障碍；睡眠性呼吸暂停（apnoea）；经前期综合征；包括压迫性尿失禁在内的尿失禁；机能亢进性疾病；食管裂孔疝和回流性食管炎；疼痛、特别是神经病性疼痛；与药物治疗相关的体重增加；慢性疲劳综合征；骨关节炎和痛风；与体重增加相关的癌症；月经不调；胆结石；直立性低血压和肺动脉高血压。

本发明可以用于预防心血管疾病和减少血小板粘连、用于妊娠后辅助减体重、降低烟瘾并在戒烟后辅助减体重。本发明还可以用于降低哺乳动物、特别是人体内的尿酸水平和脂类水平。

优选的通式 I 的化合物是 $\underline{N}$ -{1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁基}- $\underline{N}$, $\underline{N}$ -二甲胺或其盐，例如盐酸盐，称作盐酸西布曲明。该盐酸盐的优选形式是其一水合物，称作盐酸西布曲明一水合物。

通式 I 化合物、诸如 $\underline{N}$ -{1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁基}- $\underline{N}$, $\underline{N}$ -二甲胺及其盐的制备及其在治疗抑郁症中的用途描述在英国专利说明书 2098602 中。通式 I 化合物、诸如 $\underline{N}$ -{1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁基}- $\underline{N}$, $\underline{N}$ -二甲胺及其盐在治疗帕金森病中的用途描述在公开的 PCT 申请 WO 88/06444 中。 $\underline{N}$ -{1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基

丁基}-N,N-二甲胺及其盐在治疗大脑局部缺血疾病中的用途描述在美国专利 4939175 中。N-{1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁基}-N,N-二甲胺盐酸盐在治疗肥胖中的用途描述在欧洲专利号 397831 中。该化合物的特别优选的形式是盐酸 N-{1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁基}-N,N-二甲胺一水合物（盐酸西布曲明一水合物），它描述在欧洲专利号 230742 中。N-{1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁基}-N,N-二甲胺及其盐在改善患有葡萄糖耐量异常或非胰岛素依赖性糖尿病的人的葡萄糖耐量中的用途描述在公开的 PCT 申请 WO 95/20949 中。

通式 II 的化合物具有 (2S, 3S, 5S)-5-[(S)-2-甲酰胺基-4-甲基戊酰氧基]-2-己基-3-羟基十六酸内酯的化学名。它也称作“N-甲酰基-L-亮氨酸与 (3S, 4S)-3-己基-4-[(2S)-2-羟基-十三烷基]-2-氧杂环丁酮 (oxetanone) 的酯”、(-)-四氢一制膜脂菌素 ((-)-tetrahyrolipstatin)、四氢一制膜脂菌素 (tetrahyrolipstatin) 和奥利司他。

用于控制或预防肥胖和血脂过多的奥利司他的提取和用途描述在美国专利 4598089 中 (Hoffmann-La Roche Inc.)。奥利司他的制备方法描述在美国专利 4983746 中 (Hoffmann-La Roche Inc.)。包括奥利司他和阿卡波糖的组合物描述在 EP638317 中 (Hoffmann-La Roche AGF)。

本领域技术人员可以理解通式 I 的化合物含有手性中心。当通式 I 的化合物含有单一手性中心时，它可以以两种对映体的形式存在。本发明包括各个对映体和所述对映体的混合物的用途。通过下列本领域技术人员所公知的方法可以分离所述的对映体：例如通过形成可以通过例如结晶分离的非对映异构体的盐或复合物；通过形成可以通过例如结晶、气-液色谱或液相色谱分离的非对映异构体衍生物；使一种对映体与一种对映体特异性试剂发生选择性反应、例如酶氧化或还原，随后分离修饰和未修饰的对映体；或在手性环境中、例如在手性支持物、例如在含有结合的手性配体的二氧化硅上或在有手性溶剂存在的情况下进行气-液色谱或液相色谱。可以理解的是如果通过一种如

上所述的分离方法将所需的对映体转化成另一种化学个体，那么需要进一步的步骤来释放所需的对映体形式。另一方面，通过使用光活性试剂、底物、催化剂或溶剂的不对称合成方法或通过经不对称转化将一种对映体转化成另一种对映体可以合成特定的对映体。还可以通过制备伯胺外消旋物、将该混合物拆分成其各个对映体且然后将相关光学纯的伯胺对映体转化成所需的仲胺或叔胺产物来制备通式 I 的仲胺类和叔胺类的对映体。

通式 I 的优选化合物是 $\underline{N}$ -{1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁基}- $\underline{N}$, $\underline{N}$ -二甲胺； $\underline{N}$ -{1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁基}- $\underline{N}$, $\underline{N}$ -甲胺；和 $\underline{N}$ -1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁基胺，包括其外消旋物、其各个对映体及其混合物；及其药物上可接受的盐。通式 I 的特定对映体是 (+)- $\underline{N}$ -{1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁基}- $\underline{N}$, $\underline{N}$ -二甲胺、(-)- $\underline{N}$ -{1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁基}- $\underline{N}$, $\underline{N}$ -二甲胺、(R)-(+)- $\underline{N}$ -{1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁基}- $\underline{N}$ -甲胺、(S)-(-)- $\underline{N}$ -{1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁基}- $\underline{N}$ -甲胺、(R)-(+)-1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁基胺和 (S)-(-)-1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁基胺。

在本发明的方法中，可以将通式 I 的化合物和通式 II 的化合物相伴给药或同时给药，例如同时、分别或依次给予使用的单一剂量单位的形式。

在本发明的另一个方面中，提供了将通式 I 的化合物和通式 II 的化合物同时、分别或依次用于治疗与肥胖相关的并发症，所述的通式 I 的化合物包括其对映体及其药物上可接受的盐，其中 R_1 和 R_2 独立为 H 或甲基。

在本发明的另一个方面中，提供了一种通式 I 的化合物和通式 II 的化合物作为用于同时、分别或依次治疗与肥胖相关的并发症的联用制剂，所述的通式 I 的化合物包括其对映体及其药物上可接受的盐，其中 R_1 和 R_2 独立为 H 或甲基。

在本发明的另一个方面中，提供了一种含有通式 I 的化合物和通

式 II 的化合物作为联用制剂的产品，它用于同时、分别或依次治疗与肥胖相关的并发症，所述的通式 I 的化合物包括其对映体及其药物上可接受的盐，其中 R_1 和 R_2 独立为 H 或甲基。

在本发明的另一个方面中，提供了一种通式 I 的化合物在制备用于治疗与患者肥胖相关的并发症的药剂中的用途，该患者还接受奥利司他治疗，所述的通式 I 的化合物包括其对映体或其药物上可接受的盐，其中 R_1 和 R_2 独立为 H 或甲基。

在另一个方面中，本发明提供了一种治疗与肥胖相关的并发症的方法，该方法包括给予一种附加疗法的步骤，所述的附加疗法包括根据需要对患者给予治疗有效量的通式 I 的化合物和奥利司他。

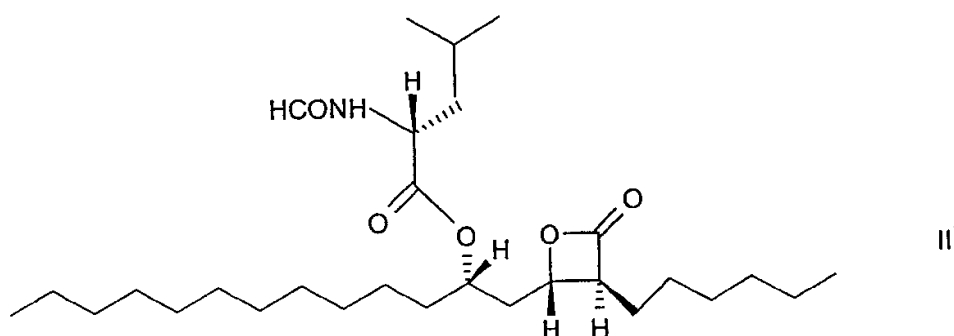
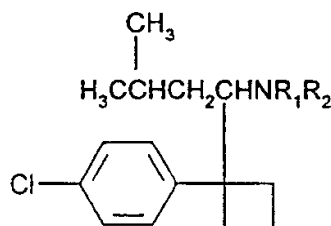
本发明还提供了上述联合用药物在制备用于治疗与肥胖相关的并发症的药剂中的用途。另外，本发明提供了该联合用药物在治疗与肥胖相关的并发症中的用途。

所给予的各个化合物的量取决于包括患者的年龄、疾病的严重程度和患者过去的病史在内的许多因素且始终由给药的临床医师根据听诊来决定，不过，一般预计所给予的通式 I 化合物的剂量为：0.1 - 50mg/天范围、优选 1 - 30mg/天的范围，分一次或多次剂量给予；且更优选 10mg/天、15mg/天、20mg/天、25mg/天或 30mg/天，且最优选 20mg/天。所给予的奥利司他的剂量在 50 - 1440mg 的范围，分一次或多次剂量给予，优选每日分三次给予，更优选 120 - 720mg 的范围，且最优选 120 - 360mg 的范围。可以将通式 I 的化合物、优选盐酸西布曲明一水合物以任意已知的药物剂型给药。优选通过口服方式给予奥利司他。

在本发明的一个优选的方面中，盐酸西布曲明一水合物每日一次给予，且优选在早晨进行的第一件事就是给药；而奥利司他每日给予三次，与膳食同时进行或在膳食前进行。优选每日一次给予的盐酸西布曲明一水合物的剂量为 20mg 或 30mg 且每日三次与膳食同时或在膳食前的给予的奥利司他的剂量为 120mg。最优选在第一次奥利司他剂量前给予盐酸西布曲明一水合物的剂量，优选在第一次奥利司他剂量

前 30 分钟 - 3 小时的范围, 例如 30 分钟、1 小时、1.5 小时、2 小时、2.5 小时或 3 小时。

在本发明的另一个方面中, 提供了一种药物组合物, 它包括通式 I 的化合物和通式 II 的化合物以及药物上可接受的稀释剂或载体, 所述的通式 I 的化合物包括其对映体及其药物上可接受的盐, 其中 R_1 和 R_2 独立为 H 或甲基。



口服剂型是用于本发明的优选组合物且它们是已知用于这类给药的公知药物剂型, 例如片剂、胶囊剂、颗粒剂、糖浆剂和水或油混悬剂。用于制备这些组合物的赋形剂是药师领域的技术人员所公知的赋形剂。可以由活性化合物与下列赋形剂的混合物来制备片剂: 填充剂, 例如磷酸钙; 崩解剂, 例如玉米淀粉; 润滑剂, 例如硬脂酸镁; 粘合剂, 例如微晶纤维素或聚乙烯吡咯烷酮; 以及本领域中已知用于通过公知方法将所述混合物压片的其它可选择组分。如果需要, 可以使用公知方法和可以包括肠溶包衣材料、例如使用邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素这样的赋形剂给所述片剂包衣, 可以按照本领域技术人员所公知的方式配制片剂以便使本发明的化合物得到缓慢释放。如果需要,

可以通过公知方法、例如通过使用乙酸邻苯二甲酸纤维素给这类片剂包肠溶衣。类似地，可以通过公知方法制备含有活性化合物与添加的赋形剂或不含赋形剂的胶囊剂，例如硬胶囊或软胶囊，且如果需要可以按照一种公知方式给所述的胶囊剂包裹肠溶包衣材料。可以使用公知方法配制胶囊剂中的内含物以便使所述的活性化合物得到缓慢释放。片剂和胶囊剂各自可以便利地含有 1-50mg 的通式 I 化合物和 1-360mg 的奥利司他。

用于口服给药的其它剂型例如包括：在含水介质中含有活性化合物以及诸如羧甲基纤维素钠这样的无毒性悬浮剂的水混悬剂；和在例如花生油这样的合适的植物油中含有活性化合物的油混悬剂。可以将活性化合物配制成含有或不含其它赋形剂的颗粒剂。该颗粒剂可以由患者直接咽下或在吞咽前可以将它们加入到合适的液体载体（例如水）中。该颗粒剂可以含有例如由酸和碳酸盐或碳酸氢盐制成的泡腾偶联物这样的崩解剂以便有利于在液体介质中的分散。

可以将通式 I 的化合物和奥利司他配制成患者可在其口腔中保留以便通过口腔粘膜给予所述活性化合物的组合物。

适合于直肠给药的通式 I 化合物的剂型是已知用于这类给药的药物剂型，例如含有可可脂或聚乙二醇基质的栓剂。

适合于非肠道给药的通式 I 化合物的剂型是已知用于这类给药的药物剂型，例如溶于合适溶剂的无菌混悬剂或无菌溶液。

用于局部给药的通式 I 化合物的剂型可以包括一种基质，其中分散有本发明具药理活性的化合物，使得该化合物保持与皮肤的接触以便经皮给予该化合物。可以通过将药物活性化合物与诸如矿物油、凡士林和/或例如石蜡或蜂蜡这样的蜡这类局部用载体以及诸如二甲亚砜或丙二醇这样可能的经皮促进剂进行混合来制备合适的经皮组合物。另一方面，可以将所述的活性化合物分散在药物上可接受的霜剂、凝胶或软膏基质中。局部用制剂中包含的各活性化合物的量应是使得能够在将该局部用制剂施用于皮肤上的时间期限内输送各化合物的治疗有效量。

可以将通式 I 的化合物配制成作为气雾剂分散入患者口腔或鼻腔的组合物。可以从泵包装中给予这类气雾剂或从含有挥发性抛射剂的加压包装中给予这类气雾剂。

还可以通过从外部来源中连续输注来给予通式 I 的化合物，例如通过静脉内输注或从置于体内的化合物的来源给予通式 I 的化合物。内部来源包括含有例如通过渗透作用连续释放而输注的化合物的植入储蓄器和可以是下列情况的植入物：(a) 所输注化合物的油混悬剂这样的液体，例如极难溶于水的衍生物形式，诸如十二酸盐或亲油酯；或 (b) 所输注化合物的植入的支持物形式的固体，例如合成树脂或蜡状物质的形式。所述的支持物可以是含有所有化合物的单体或各自含有所输送的部分化合物的一系列几种单体。存在于内部来源的活性化合物的量应是使得能够在长时期内输送各化合物的治疗有效量。

在某些制剂中，可能有利的是使用例如通过气流粉碎机获得的粒径极小的颗粒形式的本发明化合物。

在本发明的组合物中，如果需要，可以将所述的活性化合物与其它相容性的具药理活性的组分混合。可以将维生素添加剂与本发明的化合物一起给药。

混合了通式 I 化合物和奥利司他的药物组合物是本发明的重要实施方案。这类药物组合物含有治疗有效量的各化合物。各剂量单位可以含有两种化合物的每日剂量或可以含有诸如三分之一所述剂量的部分每日剂量。另一方面，各剂量单位可以含有所述化合物之一的全剂量和另一种化合物的部分剂量。在这类情况中，患者每日服用组合的剂量单位之一和仅含有另一种化合物的一个或多个剂量单位。

本发明化合物在制备药物组合物中的用途通过下列描述来说明。在本说明书中，除非另有说明，术语“活性化合物”表示本发明的两种化合物。

a) 胶囊剂

在胶囊剂的制备过程中，将 10 重量份活性化合物和 240 重量份乳

糖解聚集并混合。将该混合物装填入硬胶囊，各胶囊含有单位剂量或部分单位剂量的活性化合物。

b) 片剂

由下列组分制备片剂。

	<u>重量份</u>
活性化合物	10
乳糖	190
玉米淀粉	22
聚乙烯吡咯烷酮	10
硬脂酸镁	3

将活性化合物、乳糖和一定量的淀粉解聚集、混合并将所得混合物与聚乙烯吡咯烷酮的乙醇溶液一起制粒。将干燥颗粒与硬脂酸镁和剩余的淀粉混合。然后将该混合物在压片机中压制而得到各自含有单位剂量或部分单位剂量活性化合物的片剂。

包肠溶衣片

通过上述 (b) 中所述的方法制备片剂。使用 20% 乙酸邻苯二甲酸纤维素和 3% 邻苯二甲酸二乙酯溶于乙醇: 二氯甲烷 (1: 1) 所得到的溶液按照常规方法给所述片剂包肠溶衣。

d) 栓剂 (仅通式 (I) 的化合物)

在制备栓剂的过程中，将 100 重量份的活性化合物混入 1300 重量份的甘油三酯栓剂基质并将该混合物制成各含治疗有效量的活性组分的栓剂。

配方 1

使用下列组分制备硬胶囊:

	量 (mg/胶囊)
盐酸西布曲明一水合物	20
奥利司他	120
淀粉	200
硬脂酸镁	10
总计	350

配方 2

使用下列组分制备片剂:

	量 (mg/胶囊)
盐酸西布曲明一水合物	10
奥利司他	120
微晶纤维素	400
二氧化硅	10
硬脂酸	5
总计	545

混合各成分并压制成重量各为 545mg 的片剂。

本发明的优点可以通过本领域技术人员所公知的那些动物模型或临床试验来证明。合适的动物模型和临床试验方法可以在下列文献中找到:

(1) 《新型抗糖尿病药》 (New Antidiabetic drugs) 编辑: CJ Bailey & PR Flatt 1990 Smith-Gordan 和 company Ltd, UK;

(2) 《肥胖》 (Obesity) 编辑: P Bjorntorp & BN Brodoff, 1992, JB Lippincott Company, Philadelphia, USA; 和

(3) 《肥胖: 倾向与治疗》 (Obesity: Trends and Treatments) S Parker 1996 Scrip Report, PJB Publications Ltd

以及其中的参考文献。

进行下列研究：其中将通式 I 的化合物给予第一试验组，将通式 II 的化合物给予第二试验组，将通式 I 的化合物与通式 II 的化合物的联合用药物给予第三试验组，并且采用适宜对照组以便消除所用给药载体的作用。

对各组中产生的作用的统计学分析提供了证实本发明优点的结果。