



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0121491  
(43) 공개일자 2014년10월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/22 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)  
A61K 31/137 (2006.01) A61K 31/35 (2006.01)  
A61P 3/04 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2014-7027268(분할)  
(22) 출원일자(국제) 2009년06월09일  
심사청구일자 없음  
(62) 원출원 특허 10-2011-7000417  
원출원일자(국제) 2009년06월09일  
심사청구일자 2012년05월25일  
(85) 번역문제출일자 2014년09월26일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/046805  
(87) 국제공개번호 WO 2009/152190  
국제공개일자 2009년12월17일  
(30) 우선권주장  
12/135,953 2008년06월09일 미국(US)

(71) 출원인  
비버스 인크.  
미국 94040 캘리포니아주 마운틴 뷰 카스트로 스트리트 1172  
(72) 발명자  
나자리안, 토마스  
미국 93402 캘리포니아주 로스 오소스 로드만 드라이브 2787  
탐, 피터, 와이.  
미국 94061 캘리포니아주 레드우드 시티 웹블리코트 404  
월슨, 헬란드, 에프.  
미국 94025 캘리포니아주 덴로 파크 이스트 크릭 드라이브 164  
(74) 대리인  
양영준, 양영환

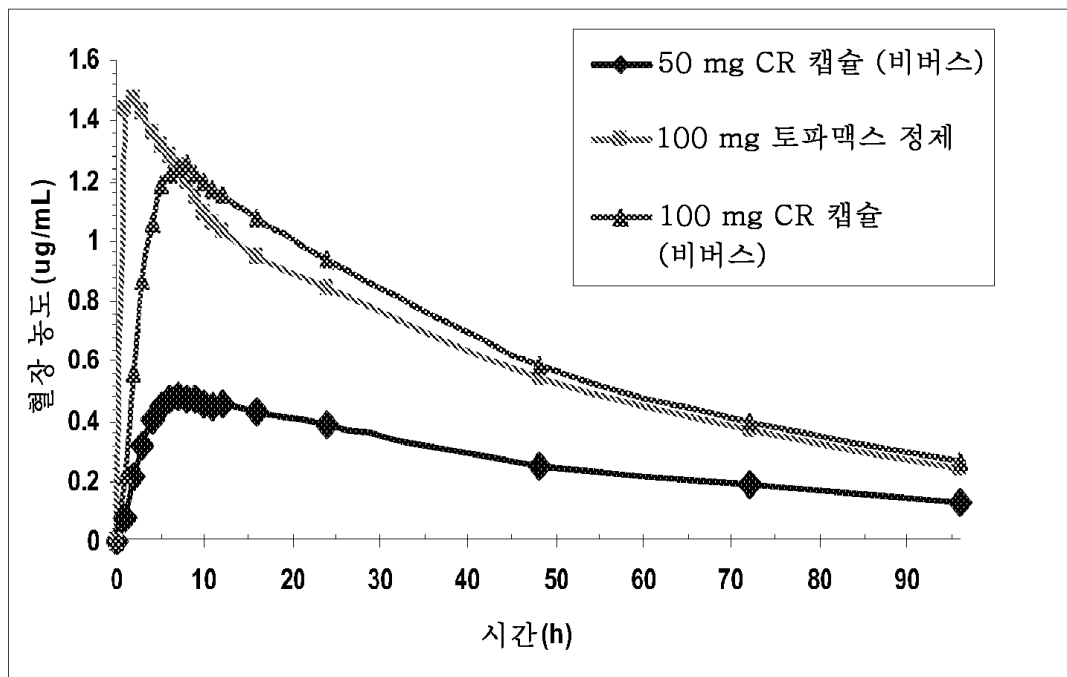
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **체중 감량을 성취하고 비만을 치료하기 위한 단계적상승 투여 요법**

(57) 요약

본 발명은 예를 들어 비만 및 관련 상태, 예를 들어 비만 그 자체와 관련되고/거나 비만 그 자체에 의해 유발된 상태의 치료에서 신규 토피라메이트 조성물 뿐만 아니라 체중 감량을 성취하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 비만 및 관련 상태의 치료에서 토피라메이트 및 임의로 교감신경흥분제, 예컨대 펜테르민 또는 부프로피온을 투여하도록 적합화된 단계적상승 투여 요법을 특징으로 한다.

대표도 - 도1



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

유효량의 토피라메이트;

미세결정질 셀룰로스 및

메틸셀룰로스

를 포함하는, 대상체에서 비만, 당뇨병 또는 관련 상태의 치료를 위한 제어 방출 조성물의 용도.

## 명세서

### 기술 분야

[0001] <관련 출원에 대한 교차 참조>

[0002] 이는 2008년 6월 9일에 출원된 미국 특허 출원 제12/135,953호의 일부 계속 출원이며, 상기 출원의 개시내용은 본원에 참고로 도입된다.

### 배경 기술

[0003] 아동 및 성인 양자 모두에서 비만의 유병률이 제1 세계 국가, 특히 미국 뿐만 아니라 많은 개발도상국, 예컨대 중국 및 인도에서 오름세에 있다. 사람의 일생의 많은 측면은 무릎 및 발목 관절 황폐와 같은 신체 문제점으로부터 자존심 문제 및 무거운 사람들에 대한 사회 태도로부터 기인하는 감정적 문제점에 이르기까지 비만에 의해 영향을 받는다. 비만에 의해 유발되는 의학적 문제점은 심각하고 종종 생명 위협적일 수 있고, 당뇨병, 숨참 및 다른 호흡기 문제점, 예컨대 천식 및 폐고혈압, 담낭 질환, 이상지혈증 (예를 들어, 높은 콜레스테롤 또는 높은 수준의 트리글리세리드) 및 이상지혈증성 고혈압, 골관절염 및 다른 정형외과학 문제점, 역류성 식도염 (속쓰림), 코골이, 수면 무호흡, 월경 불순, 불임, 임신과 관련된 문제점, 통풍, 심혈관 문제점, 예컨대 관상동맥 질환 및 다른 심장병, 근이영양증, 및 대사 장애, 예컨대 저알파지단백혈증, 가족성 복합성 고지혈증, 및 인슐린 저항성 증후군 X를 포함하는 증후군 X를 포함한다. 또한, 비만은 특정 암, 특히 결장, 직장, 전립선, 유방, 자궁 및 자궁경부의 암의 발병률 증가와 관련된다.

[0004] 비만은 고혈압, 이상지혈증, II형 당뇨병, 관상동맥 심질환, 졸증, 담낭 질환, 골관절염, 및 자궁내막, 유방, 전립선 및 결장 암의 이환의 위험을 실질적으로 증가시킨다. 더 높은 체중은 또한 모든 원인 사망률의 증가와 관련된다. 이들 문제점 중 많은 문제점은 병에 걸린 개체가 영구적인 유의한 체중 감량을 겪는 경우 완화되거나 개선된다. 이들 개체에서 체중 감량은 또한 수명의 유의한 증가를 촉진할 수 있다.

[0005] 비만 및 관련 장애의 치료를 위한 전략은 식이 제한, 신체 활동 증가, 약리학적 접근법 및 심지어 수술을 포함하며, 이는 적어도 부분적으로 개인이 달성하기 위해 시도하는 체중 감량 정도 뿐만 아니라 대상체가 나타낸 비만의 중증도에 따라 선택된다. 예를 들어, 오직 경증의 과체중인 개체에게는 종종 저칼로리, 저지방 식이 및/또는 규칙적인 운동과 같은 치료법이 적절하다. 그러나, 식이 및 행동 수정을 통한 장기간 체중 감량의 유지에 대한 어려움으로 인해 다른 치료 수단, 특히 약물요법에 대한 흥미가 증가되었다.

[0006] 전통적인 약리학적 개입은 전형적으로 5 내지 15 킬로그램의 체중 감량을 유도하고; 약물치료를 중단한 경우, 체중 증가 재개가 종종 잇따라 일어난다. 수술적 치료는 상당히 성공적이고 극도의 비만 및/또는 심각한 의학적 합병증을 갖는 환자를 위해 예정된다.

[0007] 상기 치료는 일반의약품 식욕 억제제, 예를 들어 카페인, 에페드린 및 페닐프로판올아민 (아큐트림(Acutrim)®, 텍사트림(Dexatrim)®)의 제어된 사용에 의해 향상될 수 있다. 더욱이, 암페타민, 디에틸프로피온 (테뉴에이트(Tenuate)®), 마진돌 (마자놀(Mazanor)®, 사노렉스(Sanorex)®), 펜테르민 (패스틴(Fastin)®, 아이오나민(Ionamin)®, 펜메트라진 (프렐루딘(Preludin)®), 펜디메트라진 (본트롤(Bontrol)®, 플레긴(Plegine)®, 아디포스트(Adipost)®, 다이탈(Dital)®, 다이렉산(Dyrexan)®, 멜피아트(Melfiat)®, 프렐루-2(Prelu-2)®, 렉시겐 포르테(Rexigen Forte)®, 벤즈페타민 (디드렉스(Didrex)®) 및 플루옥세틴 (프로작(Prozac)®)을 포함하는 전문의약품 약물이 종종 심각한 과체중 및/또는 비만 대상체 또는 환자의 치료에서 사용된다.

[0008] 사회는 제약 분야에서 방대한 진척을 보았으나, 물론, 임의의 제공된 약제의 투여에 대한 결점이 존재한다. 종종, 단점 또는 "부작용"은 치료 유효량의 특정 작용제의 투여를 배제할만큼 심각하다. 또한, 동일한 치료제 부류 내의 많은 작용제가 유사한 부작용 프로파일을 나타내며, 이는 환자가 치료요법을 선행하거나 선택된 약물치료와 관련된 다양한 정도의 부작용을 앓아야 한다는 것을 의미한다.

[0009] 본 발명은 토피라메이트를 단독으로, 또는 투여되는 작용제들 중 하나 또는 양자 모두와 관련된 부작용을 직접적으로 또는 간접적으로 감소시키는 제2 치료제와 조합하여 투여하는 것을 위한 단계적상승 투여 요법에 관한 것이다. 부작용을 "간접적으로" 감소시키다는 제2 치료제가 치료학적 효능 저하 없이 더 낮은 용량으로 제1 약제를 투여할 수 있게 하여 용량-의존적 원치않는 효과를 감소시키는 것을 의미한다.

[0010] 토피라메이트 (2,3,4,5-비스-0-(1-메틸에틸리덴)-β-D-프록토포라노스 술폰아메이트)는 특정 발작 장애의 치료 및 편두통의 예방에 대해 FDA 및 많은 다른 국가의 규제 기관에 의해 승인된 광범위 신경치료제이다 (문헌 [E. Faught et al. (1996) Neurology 46:1684-90]; [Karim et al. (1995) Epilepsia 36 (S4):33]; [S. K. Sachdeo et al. (1995) Epilepsia 36(S4):33]; [T. A. Glauser (1999) Epilepsia 40 (S5):S71-80]; [R. C. Sachdeo (1998) Clin. Pharmacokinet. 34:335-346]). 또한, 토피라메이트가 당뇨병 (미국 특허 제7,109,174호 및 제6,362,220호), 신경계 장애 (미국 특허 제6,908,902호), 우울증 (미국 특허 제6,627,653호), 정신병 (미국 특허 제6,620,819호), 두통 (미국 특허 제6,319,903호) 및 고혈압 (미국 특허 제6,201,010호)의 치료에서 효과적이라는 증거가 존재한다. 그러나, 인간에서 토피라메이트의 사용과 관련된 유해 효과, 예컨대 인지 둔감 및 단어 찾기의 어려움이 존재하며, 이는 많은 비만 환자가 이 약물을 섭취하는 것을 단념시킬 수 있다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0011] 이와 같이, 공지된 치료제 및 조성물의 치료학적 효능이 개선된, 비만 및 관련 상태의 치료를 위한 추가 방법 및 조성물의 개발에 대한 상당한 관심이 있다. 또한 2종 이상의 활성제가 조합으로 투여되는 조합 치료요법은 투여되는 각 개별 활성제의 용량을 감소시키고 다른 활성제 또는 활성제들의 하나 이상의 부작용을 경감시키기 위해 사용될 수 있다. 비만 및 비만에 의해 유발되거나 비만과 관련된 상태의 발병률이 유행병 비율에 도달된 것을 전제로 한다면, 독성 감소, 부작용 감소 및 효과적인 치료에 이르게 하는 조합 치료를 포함하는, 비만 및/또는 관련 상태의 치료를 위한 효과적인 방법에 대한 긴박한 필요성이 있다.

### 과제의 해결 수단

[0012] 본 발명은 체중 감량의 성취, 비만의 치료, 및 과다 체중 또는 비만에 의해 유발되거나 과다 체중 또는 비만과 관련된 상태의 치료를 위한 신규 토피라메이트 조성물 및 방법을 제공한다. 조성물은 토피라메이트를 단일 활성제로서 함유할 수 있으나, 보다 전형적으로 토피라메이트를 하나 이상의 교감신경흥분제와 조합하여 함유한다. 용어 "교감신경흥분제"는 전문 용어이고, 교감 신경계의 흥분을 모방하거나 변화시키는 작용제 또는 화합물을 지칭한다. 예시적 교감신경흥분제로는 펜테르민 및 부프로피온을 들 수 있다. 최선으로, 토피라메이트 및 교감신경흥분제는 단일 투여형에 함유되며, 이는 교감신경흥분제의 즉시 방출, 및 토피라메이트의 제어 방출, 예를 들어 지속 방출, 지연 방출, 또는 지속 방출 및 지연 방출 양자 모두를 제공한다.

[0013] 본 발명의 다른 측면에서, 유효량의 토피라메이트, 미세결정질 셀룰로스 및 메틸셀룰로스로 구성된 제어 방출 토피라메이트 조성물이 제공된다. 이러한 조성물은 토피라메이트의 지속 방출을 제공할 것이다. 예를 들어 비드 또는 정제 형태의 조성물은 또한 토피라메이트의 지연 방출을 제공하기 위해 에틸 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈 등으로 코팅될 수 있다. 교감신경흥분제가 바람직하게는 (반드시는 아님) 포함되고, 존재하는 경우 바람직하게는 즉시 방출 형태이다.

[0014] 본 발명은 토피라메이트를 단독으로 또는 교감신경흥분제와 조합하여 투여하기 위한 단계적상승 투여 요법을 특징으로 하며, 여기서 투여 요법은 체중 감량을 성취하는 방법, 예를 들어 비만, 과체중 또는 비만과 관련된 상태를 치료하는 방법, 또는 별법의 방법에서, 예를 들어 간질을 치료하는 방법, 충동 조절 장애를 치료하는 방법 등과 관련된다. 방법은 상기 기재된 바와 같은 토피라메이트 조성물의 투여를 포함하며, 여기서 토피라메이트는 일반적으로 (반드시는 아님) 제어 방출 조성물로 및/또는 교감신경흥분제와 조합되어 투여된다. 단계적상승 투여 요법은 초기 1일 투여량을 특정 기간 동안 개체에게 투여하고, 다양한 지정된 시점에 투여량을 증분으로 증가시키는 것을 포함한다.

[0015] 본 발명은 또한 토피라메이트, 임의로 또한 교감신경흥분제, 및 활성제(들)의 투여, 예를 들어 자가투여에 대한 지시사항을 포함하는 포장된 제약 제제를 제공한다. 일반적으로, 투여에 대한 지시사항은 토피라메이트의 더 낮은 1일 투여량이 초기에 투여되고, 이후 다양한 지정된 시점에 증분으로 증가되는, 단계적상승 투여 요법에 대한 언급을 포함한다. 이상적으로, 4주 이상 동안의 추천된 투여량을 설명하는 적정 카드가 제공된다.

### 도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 통상적인 비만 대상체에서 토피라메이트 (토파맥스(Topamax)®)와 비교된 본 발명에 따른 제어 방출 토피라메이트의 혈장 농도의 요약을 제공한다.

도 2는 제어 방출 토피라메이트와 조합된 펜테르민 및 즉시 방출 토피라메이트 (토파맥스®)와 조합된 펜테르민이 투여된 대상체에서 시간에 대한 평균 혈장 펜테르민 농도를 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] <발명의 상세한 설명>

[0018] 정의 및 명명법:

[0019] 본 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용되는 바와 같이, 단수형 ("a", "an" 및 "the")은 문맥상 분명하게 별도의 언급이 없는 경우 복수의 지시대상을 포함한다는 것을 주목해야 한다. 그러므로, 예를 들어, "활성제"는 단일 활성제, 뿐만 아니라 2종 이상의 상이한 활성제들의 조합을 지칭하고, "투여형"은 투여형들의 조합 뿐만 아니라 단일 투여형을 지칭하며, 다른 경우도 마찬가지이다.

[0020] 별도의 정의가 없는 경우, 본원에서 사용되는 모든 기술적 용어 및 과학적 용어는 본 발명이 속한 당업자에 의해 흔히 이해되는 의미를 갖는다. 본 발명의 기재에서 특히 중요한 특정 전문용어는 하기 정의되어 있다.

[0021] 활성제를 언급하는 경우, 출원인은 용어 "활성제"가 특정 분자적 실체 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는, 약리학적으로 활성인 유사체, 예를 들어 제한 없이 염, 에스테르, 아미드, 전구약물, 접합체, 활성 대사물, 및 하기 논의된 바와 같은 다른 이러한 유도체, 유사체 및 관련 화합물을 포함하는 것을 의도한다. 그러므로, 예를 들어 "펜테르민" 또는 "부프로피온"에 대한 언급은 펜테르민 및 부프로피온 그 자체 뿐만 아니라 펜테르민 및 부프로피온의 염 및 다른 유도체, 예를 들어 각각 펜테르민 히드로클로라이드 및 부프로피온 히드로클로라이드를 포함한다. 양 또는 용량이 특정된 경우, 상기 양 또는 용량은 활성제 그 자체의 양 또는 용량을 지칭하는 것이고, 염 등을 지칭하는 것이 아닌 것으로 이해된다. 예를 들어, 펜테르민의 용량 또는 양이 7.5 mg인 것으로 표시된 경우, 이는 펜테르민 히드로클로라이드 9.84 mg에 상응하고, 펜테르민 히드로클로라이드 7.5 mg에 상응하지 않는다.

[0022] 본원에서 사용되는 용어 "치료하는" 및 "치료"는 증상의 중증도 및/또는 빈도수의 감소, 증상 및/또는 근본적인 원인의 제거, 손상의 개선 또는 교정을 지칭한다. 특정 측면에서, 본원에서 사용되는 용어 "치료하는" 및 "치료"는 증상의 발생의 예방을 지칭한다. 다른 측면에서, 본원에서 사용되는 용어 "치료하는" 및 "치료"는 비만, 과다 체중 및/또는 관련 상태와 관련된 증상의 근본적인 원인의 예방을 지칭한다. 어구 "대상체에게 투여하는"은 당분야에서 인정된 도입 수단을 통해 본 발명의 조성물 또는 투여형을 대상체 (예를 들어, 인간 또는 다른 포유동물 대상체)로 도입하는 과정을 지칭한다.

[0023] 본 발명의 작용제, 화합물, 약물, 조성물 또는 조합의 용어 "유효량" 및 "치료 유효량"은 대상체 또는 환자 (예를 들어, 인간 대상체 또는 환자)에게 투여시 얼마간의 원하는 치료학적 효과를 생성하는데 있어서 효과적이고 무독성인 것을 의미한다.

[0024] 용어 "투여형"은 단일 투여로 치료학적 효과를 달성하기에 충분한 양의 활성제를 함유하는 제약 조성물의 임의의 형태를 의미한다. 제형이 정제 또는 캡슐인 경우, 투여형은 통상적으로 이러한 정제 또는 캡슐 1개이다. 과다투여 없이 효율적인 방식으로 가장 효과적인 결과를 제공하는 투여 빈도수는 약리학적 특징 및 친수성과 같은 물리적 특징 양자 모두를 포함하는 특정 활성제의 특징에 따라 달라질 것이다.

[0025] 용어 "제어 방출"은 약물의 방출이 급속이 아닌 약물-함유 제형 또는 그의 분획을 지칭한다, 즉, "제어 방출" 제형의 경우, 투여는 흡수폴로의 약물의 즉시 방출을 초래하지 않는다. 상기 용어는 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed. (Easton, PA: Mack Publishing Company, 1995)]에 정의된 바와 같은 "비즉시 방출"과 상호교환가능하게 사용된다. 일반적으로, 본원에서 사용되는 용어 "제어 방출"은



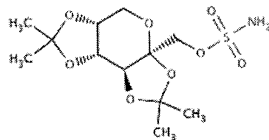
지속 방출, 변형 방출 및 지연 방출 제형을 포함한다.

- [0026] 용어 "지속 방출" ("연장 방출"과 동의어)은 그의 통상적인 의미로 사용되어, 연장된 기간에 걸쳐 약물의 점진적 방출을 제공하고 바람직하게는 (반드시는 아님) 연장된 기간에 걸쳐 약물의 실질적으로 일정한 혈액 수준을 초래하는 약물 제형을 지칭한다. 용어 "지연 방출"도 그의 통상적인 의미로 사용되어, 환자에게 투여 후 약물이 제형으로부터 환자의 신체로 방출되기 전에 측정가능한 시간 지연을 제공하는 약물 제형을 지칭한다.
- [0027] "제약상 허용되는"은 생물학적으로 또는 이와 다르게 바람직하지 않지 않은 물질을 의미하며, 즉, 물질은 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 초래하거나, 또는 조성물에 함유된 조성물의 임의의 다른 구성성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않고 환자에게 투여되는 제약 조성물로 혼입될 수 있다. 용어 "제약상 허용되는"이 제약 담체 또는 부형제를 지칭하는데 사용되는 경우, 이는 담체 또는 부형제가 독성학 및 제조 시험의 필수 표준을 충족시키거나, 담체 또는 부형제가 미국 식품의약국의 비활성 성분 지침에 포함되는 것을 함축한다. "약리학적으로 활성인" (또는 "활성") 유도체 또는 유사체에서와 같이 "약리학적으로 활성인" (또는 간단히 "활성")은 모 화합물과 동일한 유형의 약리학적 활성을 대략 동등한 정도로 갖는 유도체 또는 유사체를 지칭한다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 무기산, 예컨대 염산 또는 인산, 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 만델산 등으로 형성된 산 부가 염을 포함한다. 유리 카르복실 기로 형성된 염은 또한 무기 염기, 예컨대 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘 또는 수산화제2철, 및 유기 염기, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 히스티딘, 프로카인 등으로부터 유도될 수 있다.
- [0028] 본원에서 사용되는 "대상체" 또는 "개체" 또는 "환자"는 치료요법이 바람직한 임의의 대상체를 지칭하고, 일반적으로 본 발명에 따라 실시되는 치료요법의 수용자를 지칭한다. 대상체는 임의의 척추동물일 수 있으나, 전형적으로 포유동물일 것이다. 포유동물인 경우, 대상체는 많은 실시양태에서 인간일 것이나, 또한 가축, 실험 대상체 또는 애완동물일 수 있다.
- [0029] 별도의 정의가 없는 경우, 본원에서 사용되는 모든 기술적 용어 및 과학적 용어는 본 발명이 속한 당업자에 의해 흔히 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 등가인 임의의 방법 및 물질이 또한 본 발명의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있으나, 바람직한 방법 및 물질이 이하 기재되어 있다. 본원에서 언급된 모든 공개는 공개가 인용된 것과 관련된 방법 및/또는 물질을 개시하고 기재하기 위해 본원에 참고로 도입된다.
- [0030] 값들의 범위가 제공될 경우, 해당 범위 및 임의의 다른 언급된 범위 또는 언급된 범위 내의 중재 값의 상한과 하한 사이의 각 중재 값 (문맥상 분명하게 별도의 언급이 없는 경우 하한 단위의 1/10까지)은 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이들 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위 내에 포함될 수 있고, 또한 언급된 범위에서 임의의 구체적으로 배제된 한도를 조건으로 하여 본 발명 내에 포함된다. 언급된 범위가 상한 및 하한 중 하나 또는 양자 모두를 포함하는 경우, 상기 포함된 상한 및 하한 중 하나 또는 양자 모두를 제외하는 범위가 또한 본 발명에 포함된다.
- [0031] 별도의 정의가 없는 경우, 본원에서 사용되는 모든 기술적 용어 및 과학적 용어는 본 발명이 속한 당업자에 의해 흔히 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 등가인 임의의 방법 및 물질이 또한 본 발명의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있으나, 바람직한 방법 및 물질이 이하 기재되어 있다.
- [0032] 본원에서 논의된 공개는 본원의 출원일 전에 공개된 것에 한하여 제공된다. 본원에서 어떠한 것도 본 발명이 선행 발명 때문에 이러한 공개보다 선행할 권리가 부여되지 않는다는 허가로서 해석되지 않는다. 또한, 제공된 공개일자는 실제 공개일자와 상이할 수 있으며, 실제 공개일자는 독립적으로 확인될 필요가 있을 수 있다.
- [0033] 본 발명의 방법 및 제형:
- [0034] 본 발명은 체중 감량을 성취하고, 비만, 과다 체중 또는 비만과 관련된 상태, 당뇨병 (비만과 관련되거나 관련되지 않음), 및 이하 설명되는 바와 같은 다른 상태 및 장애를 치료하기 위한 신규 방법 및 조성물을 제공한다. 미국 질병관리본부에 따라, 과체중 (본원에서 용어 "과다 체중"과 동의어로 사용되는 용어)의 임상적 정의는 25.0 내지 29.9 kg/m<sup>2</sup>의 체질량지수 (BMI)를 갖는 것이고, BMI는 개체의 체중 (킬로그램)에 키 (미터)를 곱하여 계산된다. CDC는 30 이상의 BMI를 갖는 경우를 비만이라고 정의한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 체중 감량을 성취하고, 과체중, 비만, 및 과다 체중 및 비만과 관련된 상태를 치료하는 방법을 제공하고, 교감신경흥분제 펜테르민 및 항경련제 토피라메이트의 조합의 투여를 포함한다.
- [0035] 토피라메이트는 미국에서 상표명 토피맥스® (오르토-맥네일 파마슈티칼, 인크.(Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.)), 미국 뉴저지주 라리탄) 하에 시판되는 항경련제 술폰아미드 화합물이다. 토피라메이트는 부분 개시 발

작 또는 일차성 전신 긴장성-간대성 발작을 갖는 환자를 위한 보조 치료요법으로서 항간질제로서 및 편두통의 예방을 위해 사용하는 것에 대해 승인되었다. 문헌 [Physician's Desk Reference, 56th ed. (2002)]을 참조하고; 또한 미국 특허 제4,513,006호 (Maryanoff et al.) 및 미국 특허 제7,351,695호 (Almarssoo et al.)를 참조한다.

[0036] \*"토피라메이트"는 일반적으로 화학명 2,3,4,5-비스-O-(1-메틸에틸리덴)-β-D-프루토피라노스 술포메이트 및 분자식 C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>0</sub>S<sub>8</sub>를 갖는 술포메이트-치환된 당당류를 지칭한다. 화합물의 구조는 하기 화학식 I에 의해 표시된다.

[0037] <화학식 I>



[0038]

[0039] 본원에서 사용되는 용어 "토피라메이트"는 2,3,4,5-비스-O-(1-메틸에틸리덴)-β-D-프루토피라노스 술포메이트, 뿐만 아니라 개별 거울상이성질체, 개별 부분입체이성질체 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "토피라메이트"는 또한 화학식 I의 화합물의 토피라메이트 염, 뿐만 아니라 다형체, 용매화물 (수화물 및 혼합된 용매화물, 뿐만 아니라 염의 수화물 포함), 공결정 (예를 들어, 다른 화합물 또는 토피라메이트의 다른 형태와의 공결정), 무정형 및 무수 형태를 포함한다. 화합물이 술포산 유도체라는 사실로부터 이해되는 바와 같이 본 발명과 함께 유용한 토피라메이트 염은 제약상 허용되는 염기 부가 염이다. 이러한 염은 화학식 I의 화합물의 술포산 기와 회합하는 제약상 허용되는 양이온을 제공하는 염기로부터 제조된다. 적합한 제약상 허용되는 양이온은 유기 양이온 및 무기 양이온 양자 모두, 예를 들어 제한 없이, 나트륨, 칼륨, 리튬, 마그네슘, 칼슘, 알루미늄, 아연, 프로카인, 벤자민, 클로로프로카인, 콜린, 디에틸아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 베네타민, 클레미줄, 디에틸아민, 피페라진, 트로메타민, 트리에틸아민, 에탄올아민, 트리에탄올아민, 아르기닌, 리신, 히스티딘, 트리부틸아민, 2-아미노-2-펜틸프로판올, 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 벤질아민, 2-(디메틸아미노)에탄올, 바륨 또는 비스무스 반대이온을 포함한다. 특히 바람직한 양이온은 나트륨, 리튬 및 칼륨이다. 상기 언급된 토피라메이트의 다른 형태는 당분야에 공지된 방법을 이용하여 제조될 수 있으며; 예를 들어 미국 특허 제7,351,695호를 참조한다. 본 방법은 토피라메이트 단독의 투여 또는 보다 바람직하게는 교감신경흥분제와 조합된 토피라메이트의 투여를 위한 투여요법을 포함한다. 특정 측면에서, 본 발명은 예를 들어 토피라메이트를 부프로피온 또는 펜테르민과 조합하여 포함하는, 제약 조성물의 투여를 위한 투여요법을 제공한다.

[0040] 단계적상승 투여량 요법에 관한 본 발명의 한 실시양태에서, 투여 전략은 토피라메이트의 더 낮은 1일 투여량을 단독으로 또는 교감신경흥분제와 조합하여 특정 기간 동안 환자에게 투여한 후, 다양한 지정된 시점에 투여량을 증분으로 증가시키는 것을 포함한다.

[0041] 예를 들어, 과체중 또는 비만인 환자 및 과다 체중 또는 비만과 관련되거나 과다 체중 또는 비만에 의해 유발된 상태를 앓을 수 있는 환자의 치료의 경우, 환자는 토피라메이트 15 mg/일 내지 30 mg/일, 예를 들어 23 mg/일의 투여량을 1주 동안 투여받는다. 다음, 환자는 토피라메이트 35 mg/일 내지 55 mg/일, 예를 들어 46 mg/일의 투여량을 제2 주 동안 투여받는다. 이후, 환자는 토피라메이트 60 mg/일 내지 80 mg/일, 예를 들어 69 mg/일의 투여량을 제3 주 동안 투여받으며, 이어서 토피라메이트 85 mg 내지 125 mg/일, 예를 들어 92 mg/일의 최종 투여량을 제4 주 동안 투여받는다.

[0042] 다른 예에서, 비만 및/또는 관련 상태를 위한 환자의 치료의 경우, 환자는 토피라메이트 15 mg/일 내지 30 mg/일, 예를 들어 23 mg/일의 투여량을 펜테르민 3.75 mg/일의 투여량과 조합하여 1주 동안 투여받는다. 다음, 환자는 토피라메이트 35 mg/일 내지 55 mg/일, 예를 들어 46 mg/일의 투여량을 펜테르민 7.5 mg/일의 투여량과 조합하여 제2 주 동안 투여받는다. 이후, 환자는 토피라메이트 60 mg/일 내지 80 mg/일, 예를 들어 69 mg/일의 투여량을 펜테르민 11.25 mg/일의 투여량과 조합하여 제3 주 동안 투여받으며, 이어서 토피라메이트 85 mg 내지 125 mg/일, 예를 들어 92 mg/일의 최종 투여량을 펜테르민 15 mg/일의 투여량과 조합하여 제4 주 동안 투여받는다.

- [0043] 투여의 제4 주 후, 토피라메이트 단독 또는 페네티르민과 조합된 토피라메이트의 추가 투여는 무기한으로 또는 보다 전형적으로 증상의 충분한 감소가 달성될 때까지 수행된다. 특정 측면에서, 토피라메이트 92 mg/일의 최종 용량은 단독으로 또는 페네티르민 15 mg/일의 투여량과 조합되어 무기한으로 또는 증상의 충분한 감소가 달성될 때까지 투여된다. 다른 측면에서, 토피라메이트 단독 또는 페네티르민과 조합된 토피라메이트의 최종 용량은 요법의 초기 개시 용량으로 감소되고, 무기한으로 또는 증상의 충분한 감소가 달성될 때까지 유지된다. 체중 감량 요법에서, 투여량 요법은 일반적으로 개체의 체중 문제의 중증도, 감량해야 할 체중의 양, 및 체중 감량 속도에 따라 유의한 기간에 걸친, 예를 들어 약 4주 내지 약 67주 범위의 기간에 걸친 연속적인, 즉 진행중인 투여를 포함한다.
- [0044] 본 발명의 다른 실시양태에서, 토피라메이트는 진행중인 기준으로, 즉, 일반적으로 상기 기재된 단계적상승 투여량 요법에 따라 투여된다. 이들 방법 중 하나에서, 즉, 단계적상승 투여량 요법 또는 진행중인 유지 투여량 요법에서, 유효량의 토피라메이트를 활성제로서 포함하는 제약 조성물이 투여되며, 여기서 토피라메이트의 "유효량"은 일반적으로 비만, 과다 체중 및/또는 관련 장애와 관련된 하나 이상의 병리학적 파라미터의 감소에 이르게 하는 양이다. 본 발명의 방법에서, 예를 들어 체중 감량을 성취하는 방법, 예컨대 비만 및/또는 비만과 관련된 상태의 치료에서, 토피라메이트의 유효량은 비만, 과다 체중 및/또는 관련 장애를 앓고 토피라메이트 조성물로 치료되지 않은 개체에서 파라미터의 예상 감소, 예를 들어 체중 감량과 비교하여, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 55% 이상, 약 60% 이상, 약 65% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상 또는 약 95% 이상의 감소를 달성하기에 효과적인 양이다.
- [0045] 토피라메이트의 적합한 1일 용량은 10 mg 내지 1500 mg의 범위이다. 예를 들어, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 150 mg, 180 mg, 210 mg, 240 mg, 270 mg, 300 mg, 330 mg, 360 mg, 390 mg, 420 mg, 450 mg, 480 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg, 1000 mg, 1200 mg, 1500 mg 등이 1일 투여량으로서 환자에게 투여된다. 다른 예에서, 23 mg, 46 mg, 69 mg 및 92 mg 등이 1일 투여량으로서 환자에게 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 토피라메이트의 1일 투여량은 10 mg 내지 150 mg의 범위이다. 특정 실시양태에서, 토피라메이트의 1일 투여량은 10 mg 내지 100 mg의 범위이다. 상기 언급된 "1일 투여량" 각각은 일반적으로 (반드시는 아님) 단일 1일 용량으로서 투여된다.
- [0046] 환자는 수주, 수개월 또는 수년, 예를 들어 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년 등의 기간에 걸쳐 토피라메이트의 특정 투여량을 투여받을 수 있다.
- [0047] 본 발명의 측면은 본 토피라메이트 제형이 10 내지 23 mg만큼 낮은 초기 용량으로 투여되는 경우 효과적인, 토피라메이트 단일 치료요법 또는 조합 치료요법을 제공한다. 특정 측면에서, 토피라메이트 제형은 대략 20 mg의 용량에서 효과적이다. 본 발명의 신규 토피라메이트 제형은 농도-시간 곡선하면적 (AUC)에 의해 정의된 총 약물 노출의 감소 없이 더 낮은 최대 농도 (Cmax)를 갖는다. 또한, 본 발명의 신규 토피라메이트 제형은 약물의 투여 후 최대 혈장 농도가 도달되는 시간 (Tmax)의 6 내지 8시간만큼의 지연을 갖는다. 도 1에 나타난 바와 같이, 제어 방출 (CR) 제형 캡슐에 대한 AUC에 의해 측정된 바와 같은 약물 노출은 Cmax의 20% 감소에도 불구하고 즉시 방출 토피라메이트 (토파맥스®) 정제 100 mg과 동일하다. 그러므로, 이 제형은 Cmax를 감소시킬 수 있으며, 이는 AUC가 동일하기 때문에 치료의 효능을 저하시키지 않으면서 부작용을 감소시킬 것이다. Cmax의 이러한 감소는 토피라메이트가 진정효과가 있을 수 있기 때문에 바람직하고, 최대 혈장 농도에 도달하는 시간의 늦은 오후 또는 저녁 시간으로의 지연은 약물의 관용성을 개선시킬 것이다.
- [0048] 이와 같이, 토피라메이트의 유효량이 감소되어, 이에 의해 환자에서 임의의 독성 또는 유해한 부작용을 추가로 감소시킨다. 환자에게 투여되는 토피라메이트의 양은 환자에서 독성을 유발시키는 양보다 적다. 특정 실시양태에서, 환자에게 투여되는 화합물의 양은 환자의 혈장 중 화합물의 농도가 화합물의 독성 수준과 동등하거나 이를 초과하게 하는 양보다 적다. 본 발명의 실시에서 환자에게 투여되어야 하는 화합물의 최적의 양은 개체뿐만 아니라 개체의 증상의 중증도에 의존적일 것이다.
- [0049] 의도된 투여 방식에 따라, 제약 제형은 고체, 반고체 또는 액체, 예를 들어, 정제, 캡슐, 카플렛, 액제, 현탁액, 에멀전, 좌약, 과립, 펠렛, 비드, 산제 등, 바람직하게는 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여형일 수 있다. 적합한 제약 조성물 및 투여형은 제약 제제화 분야에 공지되고 해당 문서 및 문헌, 예를 들어 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Easton, PA: Mack Publishing Co., 1995)]에 기재된 통상적인 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 경구 투여 및 그러므로 경구 투여형이 일반적으로 바람직하고,

정제, 캡슐, 카플렛, 용액, 현탁액 및 시럽을 포함하고, 또한 캡슐화될 수 있거나 캡슐화되지 않을 수 있는 다수의 과립, 비드, 분말 또는 펠렛을 포함할 수 있다. 바람직한 경구 투여형은 캡슐 및 정제, 특히 상기 언급된 바와 같은 제어 방출 캡슐 및 정제이다.

[0050] 상기 언급된 바와 같이, 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 본 발명의 조성물을 단위 투여형으로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용되는 용어 "단위 투여형"은 치료될 개체를 위한 단위 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 지칭한다. 즉, 조성물은 필요한 제약 담체와 함께 원하는 치료 효과를 생성하기 위해 계산된 활성제의 예정된 "단위 투여량" 양을 각각 함유하는 별개의 투여량 단위로 제제화된다. 본 발명의 단위 투여형의 세부사항은 전달될 활성제의 독특한 특징에 의존적이다. 투여량은 추가로 성분의 통상적인 용량 및 투여 방법과 관련하여 결정될 수 있다. 몇몇 경우에, 2개 이상의 개별 투여량 단위가 조합으로 치료 유효량의 활성제를 제공하며, 예를 들어 함께 섭취된 2개의 정제 또는 캡슐은 각 정제 또는 캡슐 내의 단위 투여량이 치료 유효량의 대략 50%가 되도록 치료학상 효과적인 투여량의 토피라메이트를 제공할 수 있다는 것을 주목해야 한다.

[0051] 정제는 표준 정제 가공 절차 및 장비를 사용하여 제조될 수 있다. 직타 및 과립화 기술이 바람직하다. 정제는 일반적으로 활성제 이외에 비활성 제약상 허용되는 담체 물질, 예컨대 결합제, 윤활제, 붕해제, 충전제, 안정화제, 계면활성제, 착색제 등을 함유할 것이다.

[0052] 캡슐이 또한 바람직한 경구 투여형이며, 이 경우에 활성제-함유 조성물은 액체 또는 고체 (미립자, 예컨대 과립, 비드, 분말 또는 펠렛 포함) 형태로 캡슐화될 수 있다. 적합한 캡슐은 경질 또는 연질일 수 있고, 일반적으로 젤라틴, 전분 또는 셀룰로스성 물질로 제조되며, 젤라틴 캡슐이 바람직하다. 2-조각 경질 젤라틴 캡슐은 바람직하게는 예컨대 젤라틴 밴드 등으로 밀봉된다. 예를 들어, 본원에 상기 인용된 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy]을 참조하며, 여기에 캡슐화된 제약의 제조를 위한 물질 및 방법이 기재되어 있다.

[0053] 경구 투여형 (정제, 캡슐, 카플렛 또는 미립자)은 필요하다면 토피라메이트의 제어 방출을 제공하도록 제제화될 수 있고, 바람직한 실시양태에서, 본 제형은 제어 방출 경구 투여형이다. 일반적으로, 투여형은 연장된 기간에 걸쳐 투여형으로부터 환자의 신체로의 토피라메이트의 지속 방출, 즉 점진적 방출을 제공하며, 전형적으로 약 4 내지 약 12시간의 범위, 전형적으로 약 6 내지 약 10시간, 또는 6 내지 약 8시간의 범위의 기간에 걸쳐 작용제의 실질적으로 일정한 혈액 수준을 제공한다. 토피라메이트의 방출은 또한 지연될 수 있다; 즉, 토피라메이트 투여와 방출 개시 사이에 지체 시간이 존재한다. 이러한 방법으로, 예를 들어 개체는 학교 또는 근무 시간 동안 졸음 또는 토피라메이트의 다른 부작용을 경험하지 않을 것이다. 그러므로, 바람직한 투여형은 토피라메이트의 지속 방출, 토피라메이트의 지연 방출, 또는 토피라메이트의 지속 방출 및 지연 방출 양자 모두를 포함한다.

[0054] 일반적으로, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 지속 방출 투여형은 점진적으로 가수분해가능한 물질, 예컨대 친수성 중합체의 매트릭스 내에 활성제를 분산시킴으로써 또는 이러한 물질로 고체 약물-함유 투여형을 코팅함으로써 제제화된다. 지속 방출 코팅 또는 매트릭스를 제공하기에 유용한 친수성 중합체로는 예시를 위해, 셀룰로스성 중합체, 예컨대 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 및 카르복시메틸셀룰로스 나트륨; 아크릴산 중합체 및 공중합체, 바람직하게는 아크릴산, 메타크릴산, 아크릴산 알킬 에스테르, 메타크릴산 알킬 에스테르 등으로부터 형성된 아크릴산 중합체 및 공중합체, 예를 들어 아크릴산, 메타크릴산, 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및/또는 에틸 메타크릴레이트의 공중합체; 및 비닐 중합체 및 공중합체, 예컨대 폴리비닐 피롤리돈, 예를 들어 포비돈 K30, 폴리비닐 아세테이트 및 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체를 들 수 있다. 본원에서 바람직한 지속 방출 중합체는 다우 케미칼(Dow Chemical)로부터의 "메토셀(Methocel)" 중합체, 특히 약 4,000 cps의 점도 등급 및 약 27.5% 내지 31.5%의 메톡실 함량을 갖는 메토셀™ A 군의 메틸 셀룰로스 에테르 중합체, 예를 들어 메토셀™ A15LV, 메토셀™ A15C 및 메토셀™ A4M으로서 이용가능한 것을 포함한다.

[0055] 지속 방출 제제가 제조되는 경우, 부형제, 및 필요에 따라, 결합제, 붕해제, 윤활제, 착색제, 미각-변형제, 향미제 등을 첨가한 후 통상적인 방법에 따라 정제, 과립, 산제, 캡슐 등이 제조될 수 있다. 이들 첨가제는 당분야에서 일반적으로 사용되는 것일 수 있고, 예를 들어, 부형제로서 락토스, 염화나트륨, 글루코스, 전분, 미세 결정질 셀룰로스 및 규산, 결합제로서 물, 에탄올, 프로판올, 단미 시럽, 젤라틴 용액, 히드록시프로필 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 셀락, 인산칼슘 및 폴리비닐피롤리돈, 붕해제로서 한천 분말, 탄산수소나트



를, 나트륨 라우릴 술페이트 및 스테아르산 모노글리세리드, 윤활제로서 정제된 탈크, 스테아르산 염, 보락스 및 폴리에틸렌 글리콜, 착색제로서  $\beta$ -카로텐, 황색 삼이산화철 및 카라멜, 및 미각-변형제로서 사카로스 및 오렌지 껍질이 예로서 나열될 수 있다. 다양한 등급의 미세결정질 셀룰로스, 예를 들어 아비셀(Avicel)® PH101, 아비셀® PH102 및 아비셀® PH200 (FMC) (각각 약 50 마이크로미터, 100 마이크로미터 및 190 마이크로미터의 입자 크기를 갖음)이 본원에서 바람직한 충전제라는 것을 주목해야 한다. 약 50 마이크로미터 내지 200 마이크로미터 범위의 입자 크기를 갖는 미세결정질 셀룰로스가 본원에서 바람직하다.

[0056] 또한, 지연 방출 코팅, 예를 들어 아크릴레이트 및/또는 메타크릴레이트 공중합체로 구성된 코팅을 갖는 투여형이 제공될 수 있다. 이러한 중합체의 예는 뢰름 파르마(Rohm Pharma) (독일)로부터 상표명 "유드라짓(Eudragit)" 하에 이용가능한 것이다. 유기 용매 내에, 수성 분산액 내에 가용화된 것 또는 건조 분말로서의 유드라짓 시리즈 E, L, S, RL, RS 및 NE 공중합체가 이용가능하다. 바람직한 아크릴레이트 중합체는 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체, 예컨대 유드라짓 L 및 유드라짓 S 시리즈 중합체이다. 다른 바람직한 유드라짓 중합체, 예컨대 유드라짓 E, RS 및 RL 시리즈 중합체는 양이온성이다. 유드라짓 E100 및 E P0는 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트 및 중성 메타크릴레이트 (예를 들어, 메틸 메타크릴레이트)의 양이온성 공중합체인 반면, 유드라짓 RS 및 유드라짓 RL 중합체는 중성 메타크릴산 에스테르 및 작은 비율의 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트로 구성된 유사한 중합체이다.

[0057] 특정 실시양태에서, 경구 투여를 위한 제어 방출 토피라메이트 비드는, 예를 들어 경구로 투여가능한 캡슐 내의 혼입 또는 경구로 투여가능한 정제로의 압축에 의해, 압출 구형화 방법을 이용하여 토피라메이트, 40.0% w/w; 미세결정질 셀룰로스, 예를 들어 아비셀® PH102, 56.5 % w/w; 및 메틸셀룰로스, 예를 들어 메토셀™ A15 LV, 3.5% w/w로 구성된 매트릭스 코어를 제조하여 제조된다. 그 후, 토피라메이트 코어는 에틸 셀룰로스, 5.47% w/w 및 포비돈 K30, 2.39% w/w로 코팅된다. 하기 상세히 기재되는 바와 같이, 제2 활성제, 예를 들어 교감신경 흥분제의 비드가 또한 제조되고 캡슐에 혼입될 수 있다. 예를 들어, 당 구체 또는 유사한 비활성 코어 상에 즉시 방출 약물 코팅을 갖는 펜테르민 또는 부프로피온 비드가 사용될 수 있다. 그 후, 상기 두 비드 세트는 하나의 캡슐로 캡슐화될 수 있다.

[0058] 비경구 투여를 위한 본 발명에 따른 제제로는 멸균 수성 및 비수성 용액, 현탁액 및 에멀전을 들 수 있다. 주사가능한 수용액은 활성제를 수용성 형태로 함유한다. 비수성 용매 또는 비히클의 예로는 지방 오일, 예컨대 올리브유 및 옥수수유, 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 또는 트리글리세리드, 저분자량 알코올, 예컨대 프로필렌 글리콜, 합성 친수성 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 리포솜 등을 들 수 있다. 비경구 제형은 또한 아췌반트, 예컨대 가용화제, 보존제, 습윤제, 유화제, 분산제 및 안정화제를 함유할 수 있고, 수성 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 및 텍스트란을 함유할 수 있다. 주사가능한 제형은 멸균화제의 혼입, 박테리아-거름 필터를 통한 여과, 방사선조사 또는 열에 의해 멸균된다. 이는 또한 멸균 주사가능한 매질을 사용하여 제조될 수 있다. 활성제는 또한 주사를 통한 투여 직전에 적합한 비히클로 재수화될 수 있는 건조 형태, 예를 들어 동결건조 형태일 수 있다.

[0059] 활성제는 또한 통상적인 경피 약물 전달 시스템을 사용하여 피부를 통해 투여될 수 있으며, 여기서 활성제는 피부에 고착되는 약물 전달 장치로서 역할을 하는 적층 구조 내에 함유된다. 이러한 구조에서, 약물 조성물은 상부 배면층 밑에 놓인 층 또는 "저장소" 내에 함유된다. 적층 구조는 단일 저장소를 함유할 수 있거나, 다중 저장소를 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 저장소는 약물 전달 동안 시스템을 피부에 고착시키는 역할을 하는 제약상 허용되는 접촉형 접착제 물질의 중합체성 매트릭스를 포함한다. 별법으로, 약물-함유 저장소 및 피부 접촉형 접착제가 독립적이고 별개의 층으로서 존재하며, 여기서 접착제는 저장소 밑에 놓이고, 이 경우에, 저장소는 상기 기재된 바와 같은 중합체성 매트릭스일 수 있거나, 또는 액체 또는 히드로겔 저장소일 수 있거나, 또는 몇몇 다른 형태를 취할 수 있다. 경피 약물 전달 시스템은 또한 피부 투과 증진제를 함유할 수 있다.

[0060] 상기 기재된 제형 이외에, 활성제는 활성제의 제어 방출, 바람직하게는 연장된 기간에 걸친 지속 방출을 위해 저장부 제제로서 제제화될 수 있다. 이들 지속 방출 투여형은 일반적으로 이식에 의해 (예를 들어, 피하로 또는 근육내로 또는 근육내 주사에 의해) 투여된다.

[0061] 본 조성물은 일반적으로 경구로, 비경구로, 경피로 또는 이식된 저장부를 통해 투여될 것이나, 다른 투여 방식이 또한 적합하다. 예를 들어, 투여는 경점막, 예를 들어 직장 또는 질 (바람직하게는 활성제 이외에, 좌약 왁스와 같은 부형제를 함유하는 좌약을 사용함)일 수 있다. 비강 또는 설하 투여를 위한 제형은 또한 당분야에 익히 공지된 표준 부형제로 제조된다. 본 발명의 제약 조성물은 또한 흡입을 위해, 예를 들어 염수 중 용액, 건조 분말 또는 에어로졸로서 제제화될 수 있다.

[0062] 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법, 즉, 단계적상승 투여량 요법 또는 진행중인 유지 투여는 토피라메이트 및 교감신경흥분제의 조합의 투여를 포함한다.

[0063] 본 발명에서 사용하기 위한 교감신경흥분제 및 그의 일반적인 임상적 용도 또는 효과는 표 1에 기재되어 있다.

[0064] <표 1>

교감신경흥분제 및 그의 임상적 용도

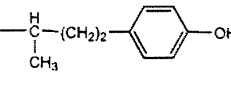
일반 구조:

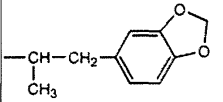
주요 임상적 용도

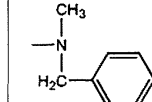
교감신경흥분제 명칭	고리 치환체 (들)	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	R <sup>γ</sup>	⊂ 수용체 A N P V	⊗ 수용체 B C	CNS, 0
부프로피온	3-Cl	=O	CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>			
페닐에틸아민		H	H	H			
에피네프린	3-OH, 4-OH	OH	H	CH <sub>3</sub>	A, P, V	B, C	
노르에피네프린	3-OH, 4-OH	OH	H	H	P		
에피네프린	3-OH, 4-OH	H	H	CH <sub>3</sub>			
도파민	3-OH, 4-OH	H	H	H	P		
도부타민	3-OH, 4-OH	H	H	1*		C	
노르레프린	3-OH, 4-OH	OH	CH <sub>3</sub>	H	V		
에틸노르에피네프린	3-OH, 4-OH	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H		B	
이소프로테레놀	3-OH, 4-OH	OH	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		B, C	
프로토킬롤	3-OH, 4-OH	OH	H	2*		B	
이소에타린	3-OH, 4-OH	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		B	
메타프로테레놀	3-OH, 5-OH	OH	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		B	
터부탈린	3-OH, 5-OH	OH	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		B	
메타라미놀	3-OH	OH	CH <sub>3</sub>	H	P		
페닐에프린	3-OH	OH	H	CH <sub>3</sub>	N, P		
티라민	4-OH	H	H	H			
히드록시암페타민	4-OH	H	CH <sub>3</sub>	H	N, P	C	
메톡시페나민	2-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		B	
메톡사민	2-OCH <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	H	P		
알부테롤	3-CH <sub>2</sub> OH, 4-OH	OH	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		B	
암페타민		H	CH <sub>3</sub>	H			CNS, 0

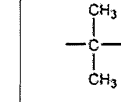
[0065]


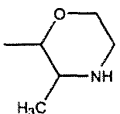
교감신경흥분제 명칭	고리 치환체 (들)	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	R <sup>γ</sup>	〈 수용체 A N P V	Ⓢ 수용체 B C	CNS, 0
메탐페타민		H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	P		CNS, 0
벤즈페타민		H	CH <sub>3</sub>	-NHR <sup>γ</sup> 가 3*으로 대체됨			0
에페드린		OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N, P	B, C	
페닐프로판올아민		OH	CH <sub>3</sub>	H	N		
메펜테르민		H	-CHR <sup>β</sup> 가 4*으로 대체됨	CH <sub>3</sub>	N, P		
펜테르민		H	**	H			0
클로르펜테르민	4-Cl	H	**	H			0
펜플루라민	3-CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			0
프로필헥세드린	5*: 페닐 고리가 시클로헥실로 대체됨	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N		
디에틸프로피온		6*: 1-위치에 있는 치환체가 하기 6으로 대체됨					0
펜메트라진		7*: 1-위치에 있는 치환체가 하기 7로 대체됨					0
펜디메트라진		8*: 1-위치에 있는 치환체가 하기 8로 대체됨					0

\*1:  


\*2:  


\*3:  


\*4:  


교감신경흥분제 명칭	고리 치환체 (들)	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	R <sup>γ</sup>	〈 수용체 A N P V	Ⓢ 수용체 B C	CNS, 0
*5: 	*6:	*7: 					
〈 활성		Ⓢ 활성					
A=알레르기 반응 (Ⓢ작용 포함) N=비충혈 P=승압제 (Ⓢ작용을 포함할 수 있음) V=기타 국소 혈관수축 (예를 들어, 국소 마취)		B=기관지확장제 C=심장			CNS=중추 신경계  0=식욕감퇴		

\* 별표를 갖는 숫자는 표의 하단 행에 숫자로 표시된 치환체를 지칭하고;  
치환체 5는 페닐 고리를 대체하고, 6, 7 및 8은 페닐 고리에 직접적으로 부착되어  
에틸아민 측쇄를 대체한다.  
\*1기본형 화학식에서 < 및 Ⓢ은 에틸아민 측쇄에 있는 C 원자의 위치를 지칭한다.

특정 실시양태에서, 교감신경흥분제는 펜테르민 또는 펜테르민-유사 화합물이다. 본원에서 정의된 "펜테르민-유사 화합물"은 펜테르민과 유사한 식욕감퇴 활성을 유지하는 펜테르민과 구조적으로 관련된 화합물 (예를 들어, 유사체 또는 유도체)이다. 한 펜테르민-유사 화합물은 클로르펜테르민이다. 또 다른 실시양태에서, 교감신경흥분제는 암페타민 또는 암페타민-유사 화합물이다. 본원에서 사용되는 "암페타민-유사 화합물"은 암페타민의 식욕감퇴 효과를 유지하는 암페타민과 구조적으로 관련된 화합물 (예를 들어, 유사체 또는 유도체)이다. 또 다른 실시양태에서, 교감신경흥분제는 펜메트라진 또는 펜메트라진-유사 화합물이다. 본원에서 정의된 "펜

메트라진-유사 화합물"은 펜메트라진의 식욕감퇴 효과를 유지하는 펜메트라진과 구조적으로 관련된 화합물 (예를 들어, 유사체 또는 유도체)이다. 한 펜메트라진-유사 화합물은 펜디메트라진이다. 본 발명의 화합물의 유사체 및/또는 유도체는 대상체 (예를 들어, 포유동물 대상체)에서 식욕을 억제시키는 (예를 들어, 음식 섭취를 억제시키는) 능력에 대해 시험될 수 있다.

- [0069] 다른 실시양태에서, 교감신경흥분제는 부프로피온 또는 부프로피온-유사 화합물이다. 본원에서 정의된 "부프로피온-유사 화합물"은 부프로피온과 유사한 항우울 활성을 유지하는 부프로피온과 구조적으로 관련된 화합물 (예를 들어, 유사체 또는 유도체)이다.
- [0070] 한 예시적 실시양태에서, 교감신경흥분제는 부프로피온, 암페타민, 메탐페타민, 벤즈페타민, 페닐프로판올아민, 펜테르민, 클로르펜테르민, 디에틸프로피온, 펜메트라진 및 펜디메트라진 (표 1에 기재됨)에서 선택된다.
- [0071] 한 실시양태에서, 교감신경흥분제는 펜테르민이다. 또한, 슈도에페드린 (에페드린의 입체이성질체), 메틸페니데이트, 텍스메틸페니데이트, 투아미노헵탄 및 다른 CNS 흥분제 (예를 들어, 카페인 및 부프로피온 포함)를 포함하는 다른 교감신경흥분제를 사용하는 것은 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0072] 본 발명에 따라 조합 치료요법에서 사용되는 약물에 대한 적절한 투여량의 선택은 당업자에 의해, 예를 들어 환자의 전반적인 건강, 조합 치료요법에 대한 반응 등을 포함하는 환자의 관찰에 의해 결정되고 최적화될 수 있다. 최적화는 환자가 원하는 치료학적 효과를 나타내지 않는가를 결정하는 경우, 또는 반대로, 환자가 너무 많거나 고질적인 중증도의 바람직하지 않은 또는 유해한 부작용을 경험하는가를 결정하는 경우 필수적일 수 있다.
- [0073] 사용되는 투여량은 임상적 목표가 달성되는가에 따라 달라질 것이나, 교감신경흥분제에 대한 적합한 1일 용량 범위는 일반적으로 2 mg 내지 1500 mg의 범위이며, 이는 진행중인 기간에 걸쳐 환자에게 투여된다. 예를 들어, 2 mg, 4 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 150 mg, 180 mg, 210 mg, 240 mg, 270 mg, 300 mg, 330 mg, 360 mg, 390 mg, 420 mg, 450 mg, 480 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg, 1000 mg, 1200 mg, 1500 mg 등이 1일 투여량 (단일 1일 투여량일 수 있음)으로서 환자에게 투여된다. 다른 예에서, 3.75 mg, 7.5 mg, 11.75 mg, 15 mg 등이 1일 투여량 (다시 단일 1일 투여량일 수 있음)으로서 환자에게 투여된다.
- [0074] 한 실시양태에서, 조합의 각 구성성분 (예를 들어, (i) 토피라메이트 및 (ii) 교감신경흥분제 약물)은 단일 치료요법으로서의 각 구성성분에 대한 전형적으로 기재된 용량 미만의 용량으로 처방된다. 구성성분은 개별적으로 또는 조합 투여량으로서 처방될 수 있다. 한 실시양태에서, 조합의 각 구성성분 (예를 들어, (i) 토피라메이트 및 (ii) 교감신경흥분제 약물)은 단일 치료요법으로서의 각 구성성분에 대한 전형적으로 기재된 용량 초과 용량으로 처방된다. 구성성분은 개별적으로 또는 조합 투여량으로서 처방될 수 있다.
- [0075] 다른 실시양태에서, 교감신경흥분제 약물의 처방된 투여량은 단일 치료요법을 위한 전형적으로 기재된 용량 초과이고, 토피라메이트는 단일 치료요법을 위한 전형적으로 기재된 용량 또는 상기 용량 미만의 투여량으로 처방된다. 다른 실시양태에서, 교감신경흥분제 약물의 처방된 투여량은 단일 치료요법을 위한 전형적으로 기재된 용량 또는 상기 용량 미만이고, 토피라메이트는 단일 치료요법을 위한 전형적으로 기재된 용량 초과 용량으로 처방된다.
- [0076] 특정 실시양태에서, 펜테르민이 교감신경흥분제인 경우, 펜테르민은 예를 들어 2 mg 내지 60 mg 범위의 1일 투여량, 예를 들어 단일 1일 투여량으로 투여될 수 있다. 한 측면에서, 펜테르민은 2 mg 내지 30 mg 범위의 1일 투여량, 예를 들어 단일 1일 투여량으로 투여된다. 다른 측면에서, 펜테르민은 2 mg 내지 15 mg 범위의 1일 투여량, 예를 들어 단일 1일 투여량으로 투여된다.
- [0077] 특정 실시양태에서, 부프로피온이 교감신경흥분제인 경우, 부프로피온은 예를 들어 50 mg 내지 400 mg의 범위, 보다 전형적으로 50 mg 내지 200 mg의 범위의 1일 투여량, 예를 들어 단일 1일 투여량으로 투여될 수 있다.
- [0078] 본 발명의 제약 조합의 투여 방법은 특히 사용되는 교감신경흥분제의 유형에 의존적일 것이다. 토피라메이트 및 교감신경흥분제는 동일한 조성물로 함께, 또는 2개의 별개의 조성물로 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 또한, 하나 이상의 교감신경흥분제는 치료학적 조성물 형태로 또는 조합으로, 예를 들어 동시에 또는 순차적으로 투여되는 하나 이상의 별개의 조성물 형태로 대상체 또는 환자에게 투여될 수 있다. 투여 스케줄은 선택되는 교감신경흥분제(들)의 유형에 의존적일 것이다. 예를 들어, 교감신경흥분제는 흥분 효과를 가질 수 있고, 흥분 효과의 정도는 선택되는 교감신경흥분제에 따라 달라질 것이다. 유의한 흥분 효과를 갖는 교감신경흥분제는 바람직하게는 더 적은 흥분 효과를 갖는 교감신경흥분제보다 하루 중 더 일찍 투여될 것이다. 전형적으로 심지어 더 낮은 용량에서 적어도 얼마간의 진정 효과를 갖는 토피라메이트는 더 적은 진정 효과를 갖는 화합



물의 투여보다 하루 중 더 늦게 투여될 수 있다.

- [0079] 한 실시양태에서, 토피라메이트는 제어 방출 형태, 즉, 지속 방출 및/또는 지연 방출 형태, 바람직하게는 양자 모두로 투여되고, 펜테르민은 즉시 방출 형태로 투여된다. 이와 같이, 펜테르민은 흥분제일 뿐만 아니라 식욕 억제제이기 때문에 아침에 섭취될 수 있다. 이 실시양태에서, 토피라메이트는 펜테르민보다 하루 중 더 늦게 섭취될 수 있다. 바람직하게는, 환자는 토피라메이트가 진정효과가 있기 때문에 저녁 직전에 또는 저녁 이후에 토피라메이트를 섭취한다.
- [0080] 또 다른 실시양태에서, 토피라메이트는 제어 방출 형태, 즉, 지속 방출 및/또는 지연 방출 형태로 투여되고, 부프로피온은 즉시 방출 형태로 투여된다. 이와 같이, 부프로피온은 흥분제일 뿐만 아니라 식욕 억제제이기 때문에 아침에 섭취될 수 있다. 이 실시양태에서, 토피라메이트는 부프로피온보다 하루 중 더 늦게 섭취될 수 있다. 바람직하게는, 환자는 토피라메이트가 진정효과가 있기 때문에 저녁 직전에 또는 저녁 이후에 토피라메이트를 섭취한다.
- [0081] 상기 기재된 바와 같이, 조합 치료요법이 지정된 본 발명의 제어 방출 투여형은 제어 방출 토피라메이트 비드 및 즉시 방출 펜테르민 비드, 부프로피온 비드 등을 함유하는 캡슐일 수 있다. 토피라메이트 비드는, 압출 구형화 방법을 이용하여 토피라메이트, 40.0% w/w; 미세결정질 셀룰로스, 예를 들어 아비셀® PH102, 56.5 % w/w; 및 메틸셀룰로스, 예를 들어 메토셀™ A15 LV, 3.5% w/w로 구성된 매트릭스 코어를 제조하여 제조될 수 있다. 그 후, 토피라메이트 코어는 에틸 셀룰로스, 5.47% w/w 및 포비돈 K30, 2.39% w/w로 코팅된다. 펜테르민 비드, 부프로피온 비드 등은 당 구체 또는 유사한 비활성 코어 상의 즉시 방출 약물 코팅으로 구성된다. 그 후, 상기 두 비드 세트는 하나의 캡슐로 캡슐화된다.
- [0082] 특정 실시양태에서, 펜테르민 비드는 당 구체 또는 다른 비활성 코어 상의 제어 방출 약물 코팅으로 제공될 수 있다. 다른 측면에서, 펜테르민 비드는 제어 방출 토피라메이트 비드 상에 코팅될 수 있다.
- [0083] 따라서, 조합 치료요법에서, 바람직한 투여 방법은 단일 조성물로 또는 2개의 별개의 조성물 (각 조성물은 활성제 중 하나를 함유함)로 2종의 활성제의 동시 투여를 포함한다. 투여 방법은 또한 하루 중 상이한 시간에 2종의 활성제를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서 교감신경흥분제는 일반적으로 하루 중 더 일찍 투여되고, 토피라메이트는 일반적으로 하루 중 더 늦게 투여된다. 그러나, 통상적으로, 2종의 작용제는 교감신경흥분제의 즉시 방출 및 토피라메이트의 제어 방출을 제공하는 하나 이상의 투여형을 사용하여 동시에 투여된다. 한 예시적 실시양태에서, 교감신경흥분제 및 토피라메이트는 교감신경흥분제의 즉시 방출 및 토피라메이트의 지속 방출 및/또는 지연 방출, 바람직하게는 지속 방출 및 지연 방출 양자 모두를 제공하는 단일 투여형으로 투여된다. 이러한 투여형은 상기 기재된 바와 같이 코팅된 코어 또는 캡슐화된 비드일 수 있거나, 또는 정제일 수 있으며, 여기서 정제는 예를 들어 2개 이상의 별개의 세그먼트를 함유하며, 그 중 적어도 하나는 즉시 방출 형태의 교감신경흥분제, 예컨대 펜테르민 또는 부프로피온을 함유하고, 다른 하나는 제어 방출 형태의 토피라메이트를 함유한다.
- [0084] 적응증:
- [0085] 본 발명이 유용한 것으로 밝혀진 관심있는 특정 상태는 과체중, 비만, 및 종종 과다 체중 및 비만과 관련되고/거나 과다 체중 및 비만에 의해 유발된 상태를 포함한다. 본원에 제공된 투여량 요법에 따라 투여되는 토피라메이트 조성물 및 조합은 유의한 치료학적 효과 및 감소된 유해 효과를 발생시켜, 이들 제약 조성물을 특히 과체중, 비만 및/또는 관련 상태 (과다 체중 또는 비만 그 자체와 관련되고/거나 과다 체중 또는 비만 그 자체에 의해 유발된 상태 포함)의 치료에서 극히 효과적인 치료제로 만든다. 그러므로, 본 조합 치료요법 처치 요법에 의한 치료에 적합한 대상체는 비만과 관련된 상태를 앓는 개체를 포함하며, 이러한 상태로는 제한 없이
- [0086] 당뇨병, 인슐린 저항성 및 내당능 장애;
- [0087] 호흡기 문제점, 예컨대 폐고혈압, 천식 및 숨참;
- [0088] 담낭 질환;
- [0089] 이상지혈증, 예를 들어 높은 콜레스테롤, 높은 수준의 트리글리세리드 등;
- [0090] 골관절염 및 다른 정형외과학 문제점;
- [0091] 역류성 식도염;
- [0092] 수면 무호흡 및 시끄러운 코골이를 포함하는 수면과 관련된 유해 상태;

- [0093] 월경 불순, 불임 및 임신 합병증;
- [0094] 통풍;
- [0095] 높은 혈압, 즉 고혈압;
- [0096] 심혈관 문제점, 예컨대 관상 동맥 질환 및 다른 심장병;
- [0097] 근이영양증;
- [0098] 졸중, 특히 혈전성 졸중 및 심부정맥 혈전증 (DVT);
- [0099] 편두통;
- [0100] 대사 장애, 예컨대 저알파지단백혈증, 가족성 복합성 고지혈증 및 증후군 X (인슐린 저항성 증후군 X 포함); 및
- [0101] 결장, 직장, 신장, 식도, 담낭, 췌장, 전립선, 유방, 자궁, 난소, 자궁내막 및 자궁경부 암
- [0102] 을 들 수 있다.
- [0103] 더 높은 체중은 또한 모든 원인 사망률의 증가와 관련된다. 이들 문제점 중 대부분 또는 모든 문제점은 영구적인 유의한 체중 감량에 의해 완화되거나 개선된다. 수명은 마찬가지로 영구적인 유의한 체중 감량에 의해 유의하게 증가된다.
- [0104] 당뇨병은 비만 개체에서 매우 흔하게 관찰되고, 연속적이고 병리학적으로 상승된 혈당 농도와 관련된다. 이는 미국에서 주요 사망 원인 중 하나이고, 전체 사망률의 약 5%의 원인이다. 당뇨병은 2개의 주요 하위 부류, 즉 I형 (또한 소아 당뇨병 또는 인슐린-의존성 당뇨병 (IDDM)이라고 공지됨) 및 II형 (또한 성인 발병형 당뇨병 또는 비인슐린-의존성 당뇨병 (NIDDM)이라고 공지됨)으로 나뉜다.
- [0105] 미국 당뇨병 협회에 따르면, 미국 내에 소아 당뇨병 환자가 1백만명이 넘는다. I형 당뇨병은 자가면역 질환의 한 형태이다. 환자에 의해 생성된 자가항체가 췌장의 인슐린 생성 세포를 완전히 또는 부분적으로 파괴한다. 그러므로, 소아 당뇨병은 평생 동안 외인성 인슐린을 투여받아야 한다. 치료를 받지 않으면, 과도한 산증, 탈수증, 신장 손상 및 사망이 초래될 수 있다. 심지어 치료를 받아도, 실명, 족상경화증 및 발기부전과 같은 합병증이 발생할 수 있다.
- [0106] 미국 내에 II형 (성인 발병형) 당뇨병으로 진단된 환자가 5백만명이 넘는다. II형 질환은 통상적으로 중년기 동안 개시하고; 주요 원인은 현재 과체중 및 비만인 것으로 공지되어 있다. II형 당뇨병에서, 식후 혈당 수준 상승은 췌장에 의한 인슐린 생성을 적절히 자극하지 않는다. 또한, 말초 조직은 일반적으로 인슐린의 효과에 대해 저항적이다. 얻어진 높은 혈당 수준 (고혈당증)은 광범위한 조직 손상을 유발할 수 있다. II형 당뇨병은 종종 인슐린 저항성이라고 지칭된다. II형 당뇨병 환자는 종종 그의 인슐린 저항성을 극복하기 위한 신체 시도로서 정상적인 혈장 인슐린 수준보다 더 높은 혈장 인슐린 수준을 갖는다 (고인슐린혈증). 몇몇 연구자들은 고인슐린혈증이 고혈압, 높은 수준의 순환 저밀도 지단백질 (LDL) 및 정상적인 수준보다 더 낮은 수준의 이로운 고밀도 지단백질 (HDL)의 발병에서 원인이 되는 인자일 수 있다고 현재 믿고 있다. 중등도 인슐린 저항성은 II형 당뇨병의 초기 상태에서 인슐린 분비 증가에 의해 보상될 수 있으나, 더 진행된 질환 상태에서 인슐린 분비가 또한 손상된다.
- [0107] 인슐린 저항성 및 고인슐린혈증은 또한 상당한 건강 위험을 갖는 두 가지 다른 대사 장애 (내당능 장애 및 대사성 비만)와 관련된다. 내당능 장애는 식후 상승된 수준 (고혈당증)을 향한 경향과 식전 정상적인 글루코스 수준을 특징으로 한다. 세계 보건 기구에 따르면, 20세 내지 74세의 미국 인구의 대략 11%가 내당능 장애를 갖는 것으로 추정된다. 이들 개체들은 당뇨병 및 관상 동맥 질환에 대한 더 높은 위험을 갖는 것으로 고려된다.
- [0108] 비만은 또한 인슐린 저항성과 관련될 수 있다. 비만, 내당능 장애 및 II형 당뇨병 간의 원인 관계는 제안되었으나 생리학적 근거는 아직 확립되지 않았다. 몇몇 연구자들은 내당능 장애 및 당뇨병이 개체가 인슐린 저항성 및 고인슐린혈증을 발병한 후 질환 진행에서 오직 후기에 임상적으로 관찰되고 진단된다고 믿는다.
- [0109] 인슐린 저항성은 종종 고혈압, 관상 동맥 질환 (동맥경화증) 및 유산증, 뿐만 아니라 관련 질환 상태와 관련된다. 이들 질환 상태와 치료 방법 사이의 기본적인 관계는 확립되지 않았다.
- [0110] 고혈압은 비만 개체들에서 종종 관찰되는 다른 상태이고, 대동맥 내의 혈압이 만성적으로 상승된 경우 발생한다. 미국에서만 약 5천만명이 고혈압에 걸린다. 고혈압은 나이가 들수록 더 흔해지며, 아프리카계 미국

인에서 더 흔하고 더 심각하다. 고혈압의 대부분의 경우는 병인이 공지되지 않았다. 고혈압을 발병하는 경향은 유전될 수 있다고 공지되어 있다. 환경이 또한 고혈압에서 매우 중요한 역할을 한다. 예를 들어, 고혈압은 체중을 계속 제어하고, 신체적으로 건강하게 유지하고, 건강한 식이를 섭취하고, 알코올 섭취를 제한하고, 혈압을 증가시킬 수 있는 약물치료를 회피함으로써 회피될 수 있다. 고혈압의 다른 덜 흔한 원인은 신장 또는 내분비선의 장애를 포함한다. 고혈압은 특별한 증상이 없고 언젠가는 사망에 이르게 할 수 있기 때문에 "조용한 살인자"라고 불린다. 치료되지 않은 고혈압을 갖는 사람들은 정상적인 혈압을 갖는 사람들보다 심혈관 합병증, 예컨대 졸중, 심장 마비, 심부전, 심장박동 불규칙 및 신부전으로 사망하거나 이로 인해 불구가 될 가능성이 훨씬 더 높다.

[0111] 현재 고혈압 치료법은 생활방식 변화 (식이, 운동, 금연 등) 뿐만 아니라 약물 치료요법을 포함한다. 고혈압 치료를 위해 현재 사용되는 약물의 주요 부류로는 아드레날린성 뉴런 길항제 (말초 작용), 알파 아드레날린 효능제 (중추 작용), 알파 아드레날린 차단제, 알파 및 베타 차단제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 베타 아드레날린 차단제, 칼슘 채널 차단제, 티아지드 (벤조티아디아진 유도제) 및 관련 이뇨제, 및 혈관확장제 (혈관 평활근의 직접 이완에 의해 작용함)를 들 수 있다.

[0112] 특히 심각한 고혈압 장애는 원발성 폐고혈압 (또한 특발성 폐고혈압이라고 공지됨)이다. 이는 심장 또는 폐의 다른 질환의 부재하에 폐동맥의 혈압이 비정상적으로 높은 상태이다. 원발성 폐고혈압의 원인은 공지되지 않았다. 폐고혈압은 혈류에 대한 저항 증가에 반응하여 발병한다. 폐세동맥의 협소화가 발생하고, 저항에 대항하여 혈액을 펌핑하는 작업 증가로 인해 심장의 우측이 거대해진다. 결국, 진행성 심부전이 발병한다. 현재, 원발성 폐고혈압을 위한 치료법은 공지되지 않았다. 치료는 주로 증상을 제어하는 것에 관한 것이거나, 혈관확장제의 사용으로 얼마간의 성공이 나타났다. 원발성 폐고혈압의 증상을 치료하기 위해 사용되는 다른 약물로는 이뇨제 및 칼슘 채널 차단제를 들 수 있다. 전형적으로, 질환이 진행하기 때문에, 산소가 종종 필요하다. 특정 경우에, 특정 적합한 후보자를 위해 심장-폐 이식이 지시될 수 있으나, 기증 장기의 이용가능성은 계속 극히 제한적이다. 불행하게도, 원발성 폐고혈압은 진행성 질환이며, 통상적으로 울혈성 심부전 및 호흡부전에 이르게 한다.

[0113] 이차성 폐고혈압은 예를 들어, 경피증과 같은 다른 상태의 합병증으로서 발생하는 심각한 장애이다. 치료는 원발성 폐고혈압에서와 유사하나, 불행하게도 예후도 이와 동일하다.

[0114] 비만 개체들에서 종종 관찰되는 다른 호흡기 장애로는 천식 및 습참을 들 수 있고, 두 상태 모두 체중 감량에 의해 종종 경감된다.

[0115] 수면과 관련된 유해 상태 및 장애에 관하여, 수면 무호흡이 아마도 가장 걱정되는 것일 것이다. 수면 무호흡은 인후 근육이 이완할 때 발생하는 더 흔한 형태인 폐쇄성 수면 무호흡, 또는 뇌가 호흡을 제어하는 근육에 적절한 신호를 보내지 않는 경우 발생하는 중추성 수면 무호흡으로 분류된다. 또한, 일부 사람들은 폐쇄성 수면 무호흡과 중추성 수면 무호흡의 조합인 혼합성 수면 무호흡을 갖는다. 수면 무호흡은 문자 그대로 "호흡 정지"를 의미한다. 이는 혈액 산소 포화도의 감소와 통상적으로 관련된, 수면 도중 발생하는 상기도 폐쇄의 반복 삽화를 특징으로 한다. 다시 말해서, 기도는 여러 가능한 부위에서 폐쇄된다. 상기도는 기도 내의 과잉 조직, 큰 편도선 및 큰 혀에 의해 폐쇄될 수 있고, 통상적으로 수면 중에 기도 근육의 이완 및 붕괴를 포함한다. 다른 폐쇄 부위는 코 통로일 수 있다. 때때로, 턱 및 기도의 구조가 수면 무호흡의 인자일 수 있다.

[0116] 폐쇄성 수면 무호흡 및 중추성 수면 무호흡의 징후 및 증상은 중복되어, 때때로 수면 무호흡의 유형을 결정하기 더 어렵게 만든다. 폐쇄성 수면 무호흡 및 중추성 수면 무호흡의 가장 흔한 징후 및 증상으로는 주간 과다 졸음 (과수면증); 시끄러운 코골이; 수면 도중 호흡 정지의 삽화 관찰; 습참과 동반된 갑작스러운 각성; 구갈 또는 인후염 동반 각성; 아침 두통; 및/또는 수면 유지 곤란 (불면증)을 들 수 있다. 심한 코골이는 폐쇄성 수면 무호흡의 더 현저한 특징일 수 있으나, 습참 동반 각성이 중추성 수면 무호흡에서 더 흔할 수 있다.

[0117] 수면 무호흡은 진행성 상태이고, 매우 심각할 수 있으며; 즉시 의학적 치료를 필요로 하는 잠재적으로 생명 위협적인 상태이다. 진단되지 않은 폐쇄성 수면 무호흡의 위험으로는 심장 마비, 졸중, 고혈압, 심질환, 불규칙 심박동 및 발기부전을 들 수 있다. 또한, 폐쇄성 수면 무호흡은 사고, 생산성 손실 및 대인관계 문제점을 초래할 수 있는 주간 졸음을 유발한다. 증상의 중증도는 경증, 중등도 또는 중증일 수 있다.

[0118] 수면 무호흡은 수면다원검사라고 불리는 수면 시험을 이용하여 진단되나, 치료 방법은 장애의 중증도에 따라 상이하다. 경증 수면 무호흡은 통상적으로 몇몇 행동 변화에 의해 치료되며; 체중 감량 및 몸을 옆으로 하고 잠자기가 종종 추천된다. 세 가지 상이한 방법으로 코골이를 감소시키는 것을 도울 수 있는 (기도 개방을 유지시

키는 것을 돕는) 구강 장치가 있다. 몇몇 장치는 (1) 턱이 전방을 향하게 하거나, 또는 (2) 연구개를 올리거나, 또는 (3) 혀를 유지시킨다 (혀가 기도에서 뒤로 늘어져서 호흡을 차단하는 것을 막는다).

[0119] 중등도 내지 중증 수면 무호흡은 통상적으로 지속적 상기도 양압술 (C-PAP)로 치료된다. C-PAP는 코 마스크를 통해 공기를 코로 불어넣어, 기도가 개방되고 폐쇄되지 않도록 유지시키는 기계이다. 더 중증인 무호흡을 위해 바이-레벨 (Bi-PAP) 기계가 있다. 바이-레벨 기계는 두 가지 상이한 압력에서 공기를 불어넣는다는 측면에서 상이하다. 사람이 흡입하면 압력이 더 높아지고, 호기에서 압력이 더 낮아진다.

[0120] 몇몇 사람들은 수면 무호흡을 유발할 수 있는 안면 기형을 갖는다. 간단히 턱이 원래 가져야하는 크기보다 더 작을 수 있거나, 인후의 뒤에 더 작은 개구부를 가질 수 있다. 몇몇 사람들은 기도를 부분적으로 차단하는 거대 편도선, 큰 혀 또는 몇몇 다른 조직을 갖는다. 비중격 만곡증의 치료는 코 통로를 개방시키는 것을 도울 수 있다. 편도선 및 아데노이드 또는 폴립의 제거가 또한 도움이 될 수 있다. 아데노이드 및 아데노이드를 제거할 가능성이 훨씬 더 높다. 수술적 처치, 예컨대 기관절개술, 구개수구개인두성형술(UPPP), 레이저에 의한 구개성형술 (LAUP), 고주파가열수술 및 하악 근절개술이 종종 수면 무호흡을 효과적으로 치료하는데 필요하다. 그러나, 체중 감량, 특히 비만인 사람에서의 체중 감량이 수면 무호흡 및 다른 수면-관련 유해 상태, 예컨대 시끄러운 코골이 등을 유의하게 경감시킬 수 있다.

[0121] 상대적으로 최근에, 편두통의 발생 또는 발병률 증가와 비만 사이의 관계가 주목되었다. 편두통은 경증 통증으로 시작하여, 짧은 기간에 걸쳐 강도가 증가한다. 두 가지 주요 유형의 편두통이 존재한다. 흔한 편두통은 편두통 환자의 80 내지 85%에 영향을 미치고, 전조가 있는 고전적인 편두통은 편두통 환자의 15%에 영향을 미친다. 편두통과 관련된 증상으로는 두통, 심리적 증상, 예컨대 과민성, 우울증, 피로, 기면, 안절부절증; 신경계 증상, 예컨대 광선공포증, 고성공포증 또는 위장 증상, 예컨대 배변 습관의 변화, 음식 섭취의 변화 또는 배뇨 증상, 예컨대 빈뇨, 신경학적 결손이고 편두통 집단에 대해 다양한 결손일 수 있으나 개체에서 통상적으로 형식적인 전조를 들 수 있다. 이들 결손은 암점 또는 시각 디자인, 편마비, 이동성 감각이상, 구음장애, 언어 장애 또는 기시감일 수 있다. 두통은 통상적으로 빛 또는 소리 민감성, 광선공포증 또는 고성공포증, 과민성 및 집중 장애와 동반된다. 편두통이 비만에 의해 유발되거나 악화되는 개체의 경우, 본 발명의 방법에 따른 치료가 효과적일 수 있다.

[0122] 본 발명이 쉽게 채택되는 다른 적응증으로는 간질 및 특정 정신과 적응증, 예컨대 충동 조절 장애를 들 수 있다.

[0123] 토피라메이트는 오랫동안 항간질제로서 공지되었다. 그러나, 효능을 위해 이전에 필요한 또는 필요하다가 믿어진 투여량에서, 토피라메이트 치료요법은 본원 다른 곳에 주목된 바와 같이 유의한 부작용을 초래하였다. 펜테르민의 동시 투여에 의해 토피라메이트 투여량을 감소시킬 수 있는 본 발명은 토피라메이트의 상기 부작용들을 유의하게 감소시키며, 여기서 상기 부작용들 모두가 용량-관련된 것은 아니다.

[0124] 정신과 적응증 중에서, 우울증이 특히 흔하다. 익히 공지된 바와 같이 "우울증"은 근무하고 공부하고 수면하고 식사하고 유쾌한 활동을 일단 즐기는 능력을 방해하는 증상들의 조합에 의해 표시된다. 우울증으로는 주요 우울증, 특히 불응성 우울증, 양극성 우울증, 및 우울증과 관련된 변성을 들 수 있다. 우울증의 증상으로는 지속적 슬픔, 염려 또는 "공허한" 기분, 절망감, 비관주의, 죄책감, 하찮음, 무력함, 성교를 포함하는 예전에 즐겼던 취미 및 활동에 대한 관심 및 흥미 손실, 에너지 감소, 피로, 기력 "쇠약", 집중, 기억, 결정의 곤란, 불면증, 이른 아침 각성 또는 늦잠, 식욕 손실 및/또는 체중 감량 또는 과식 및 체중 증가, 죽음 또는 자살에 대한 생각; 자살 시도, 안절부절증, 과민성, 치료에 반응하지 않는 지속적 신체 증상, 예컨대 두통, 소화 장애 및 만성 통증을 들 수 있다.

[0125] 다른 정신과 장애가 또한 본 발명의 조성물 및 방법을 사용하여 치료될 수 있다. 이들 장애로는 충동 조절 장애, 공황 증후군, 범불안 장애, 모든 유형의 공포 증후군, 조증, 조울병, 경조증, 단극성 우울증, 스트레스 장애, PTSD, 신체형 장애, 인격 장애, 정신병 및 정신분열증을 들 수 있다.

[0126] "충동 조절 장애"는 억누를 수 없는 충동에 반응하여 행하는 해로운 행동을 특징으로 한다. 충동 조절 장애의 필수적 특징은 충동, 유인 또는 유혹에 저항하는데 실패하여 개체 또는 다른 사람들에게 해로운 행동을 행하는 것이다. 증상으로는 행동을 저지르기 전에 긴장 또는 환기 느낌이 증가하고 이어서 행동을 저지러 때 즐거움, 만족감 또는 해방감을 경험하는 것을 포함한다. 행동을 행한 후, 후회 또는 죄책감을 느낄 수 있거나 또는 느끼지 않을 수 있다. 수많은 장애, 예를 들어 간헐성 폭발 장애, 절도광, 병적 도박, 방화광, 발모광, 충동 구매 또는 쇼핑, 반복적 자해, 성도착성 성탐닉, 중증 교조증, 강박적 피부 뜯기, 충동성 동반 인격 장애, 주의력



결핍/과잉행동 장애, 폭식을 특징으로 하는 섭식 장애, 및 물질 남용 장애, 예컨대 알코올중독 및 약물 탐닉이 충동 조절 장애로서 특징화될 수 있다. 또한, 폭식 장애 및 대식증은 때때로 충동 조절 장애로서 분류된다.

포장된 제약 제제:

또한, 본 방법을 실행하기 위한 포장된 제약 제제가 제공된다. 포장된 제제는 밀봉된 용기 내에 본 발명의 조성물을 함유하고, 전형적으로 각각 밀봉된 하우징, 예컨대 블리스터 팩 내에 다수의 개별 투여형을 함유하나, 또한 단일 밀봉된 용기 내에 하나 이상의 투여형을 함유할 수 있다. 임의로, 용량 적정 및 용량 단계적상승을 위해 하나 또는 둘 모두의 활성제의 더 낮은 용량을 갖는 투여형이 또한 포함될 수 있다.

특정 실시양태에서, 포장된 제약 제제는 체중 감량을 달성하거나 비만을 치료하거나 비만과 관련된 상태를 치료하거나 본원에서 앞서 설명된 바와 같은 다른 상태를 치료하기 위해 환자가 약물 투여를 수행하는 것에 대한 지시사항을 포함한다. 예를 들어, 지시사항은 섭취될 토피라메이트의 1일 용량, 섭취될 펜테르민 또는 다른 교감 신경흥분제의 1일 용량, 및/또는 토피라메이트 및 임의로 제2 활성제를 함유하는 제어 방출 투여형의 자가투여를 위한 투여 요법을 포함할 수 있다. 지시사항은 적합한 기록 매체 상에 기록되거나 종이 또는 플라스틱과 같은 기관 상에 인쇄될 수 있다. 이와 같이, 지시사항은 의약품 첨부문서로서, 포장, 용기(들) 또는 그의 구성성분(즉, 포장 또는 하위포장과 회합됨) 등의 라벨에 존재할 수 있다. 다른 실시양태에서, 지시사항은 적합한 컴퓨터 판독형 저장 매체, 예를 들어 CD-ROM, 디스켓 등 상에 존재하는 전자 저장 데이터 파일로서 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 실제 지시사항이 존재하지 않으나, 원거리 공급원으로부터 예를 들어 인터넷을 통해 지시사항을 얻기 위한 수단이 제공된다. 예로서, 환자에게 지시사항을 볼 수 있고/거나 지시사항을 다운로드 받을 수 있는 웹사이트로 가는 길을 안내해주는 웹 주소가 포함될 수 있다. 지시사항 그 자체와 마찬가지로, 지시사항을 얻기 위한 이러한 수단은 적합한 기관 상에 기록된다.

포함된 구성성분 중 일부 또는 전체는 멸균 상태를 유지하기 위한 적합한 포장으로 포장될 수 있다. 많은 실시양태에서, 구성성분은 쉽게 취급되는 단일 유닛을 제공하기 위해 보유 구성요소에 포장되며, 여기서 보유 구성요소, 예를 들어 상자 또는 유사 구조는 예를 들어 구성성분 중 일부 또는 전체의 멸균 상태를 추가로 보존하기 위한 기밀 용기일 수 있거나 기밀 용기가 아닐 수 있다. 특정 측면에서, 투여형이 즉시 방출 형태의 펜테르민 및 제어 방출, 예를 들어 지속 방출 및 지연 방출 형태의 토피라메이트를 함유하는, 제어 방출 투여형의 밀봉된 포장이 제공된다. 별법으로, 독립적인 펜테르민-함유 및 토피라메이트-함유 투여형이 포함될 수 있다.

실시예

하기 실시예는 본 발명을 만들고 사용하는 방법에 대한 충분한 개시 및 기재를 당업자에게 제공하기 위해 제안된 것이고, 본 발명자들이 본 발명으로서 간주하는 것의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않고, 하기 실험이 모든 실험 또는 오직 수행된 실험임을 나타내는 것으로 의도되지 않는다. 사용된 수치 (예를 들어 양, 온도 등)에 관하여 정확성을 확실하게 하기 위해 노력하였으나, 몇몇 실험 오차 및 편차가 설명되어야 한다. 별도의 표시가 없는 경우, 부는 중량부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이고, 온도는 섭씨도이고, 압력은 대기압 또는 대략 대기압이다.

### 실시예 1

압출 구형화 방법을 이용하여 토피라메이트, 40.0% w/w; 미세결정질 셀룰로스 (아비셀® PH102), 56.5 %w/w; 및 메토셀™ A15 LV, 3.5% w/w로 구성된 매트릭스 코어를 제조하여, 제어 방출 토피라메이트 비드를 제조하였다. 그 후, 토피라메이트 코어를 에틸 셀룰로스, 5.47% w/w 및 포비돈 K30, 2.39% w/w로 코팅하였다.

이렇게 제조된 토피라메이트 비드의 조성은 아래와 같았다:

구성성분 %W/W

토피라메이트 36.85

미세결정질 셀룰로스.

(아비셀® PH102) 52.05

## 메틸셀룰로스

(메토셀™ A15 LV) 3.22

에틸셀룰로스 5.47

[0143] 폴리비닐피롤리돈

[0144] (포비돈 K30) 2.39

[0145] 펜테르민 히드로클로라이드를 당 구체 상에 코팅하여, 즉시 방출 펜테르민 비드를 제공하였다. 그 후, 비드 세트 양자 모두를 다수의 캡슐 각각으로 캡슐화하였다.

[0146] 실시예 2

[0147] 펜테르민과 조합하여 본 발명에 따른 토피라메이트의 제어 방출 제형 대 즉시 방출 토피라메이트 (토파맥스®) 를 비교하는 연구에서, 토피라메이트의 본 발명의 제어 방출 제형은 펜테르민 노출에 대해 10 내지 15% 더 낮은 효과를 가졌다 (도 2).

[0148] 다중 용량 투여에서 정상 상태에서 혈장 펜테르민 PK 파라미터에 대한 평균 및 통계적 비교는 표 2에 요약되어 있다.

[0149] <표 2>

혈장 펜테르민에 대한 약동학 파라미터의 산술 평균 (SD) 및 통계적 비교

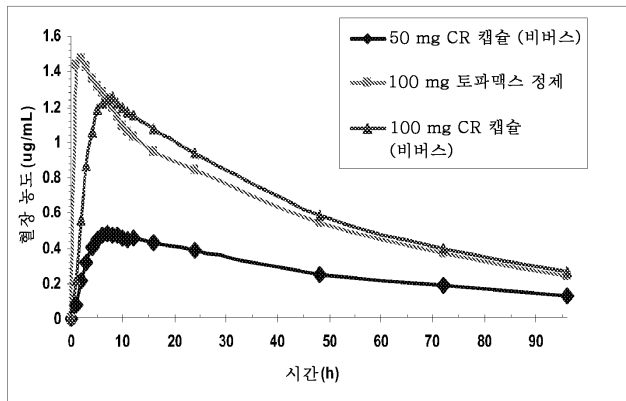
약동학 파라미터	평균 +/- SD	치료 2 대 치료 4		
	치료 2 (N= 13)	치료 4 (N=12)	90% 신뢰 구간	평균 비율%
AUC <sub>0-tau</sub> (ng*hr/mL)	2250 +/- 563	2530 +/- 644	(75.6, 105.3)	89.2
AUC <sub>0-96</sub> (ng*hr/mL)	4640 +/- 1570	5550 +/- 1960	(67.1, 105.0)	84.0
AUC <sub>0-t</sub> (ng*hr/mL)	4640 +/- 1570	5550 +/- 1960	(67.1, 105.0)	84.0
C <sub>max,ss</sub> (ng*hr/mL)	114 +/- 23.6	127 +/- 27.6	(78.8, 104.5)	90.7
C <sub>min,ss</sub> (ng*hr/mL)	9.84 +/- 7.24	14.6 +/- 11.3	(42.5, 109.0)	68.1
t <sub>max</sub> (hr)	4.01 (1.04, 7.00)	4.54 (1.00, 10.0)		
T <sub>1/2</sub> (hr)	23.3 +/- 6.17	26.3 +/- 7.43		
CL <sub>ss</sub> /F (L/hr)	7.10 +/- 1.89	6.38 +/- 2.00		
V <sub>2</sub> /F (L/hr)	229 +/- 45.3	232 +/- 58.5		
t <sub>max</sub> 는 중위수 (최소, 최대)로서 제공된다. 파라미터는 분석 전에 용량-표준화되고 내변환되었다. 평균 비율% = 100*ex[내변환된 파라미터에 대한 (치료 2 - 치료 4)] 치료 1 (시험): 펜테르민 7.5 mg/토피라메이트 50 mg (제형 A) 치료 2 (시험): 펜테르민 15 mg/토피라메이트 100 mg (제형 A) 치료 4 (참조): 펜테르민 15 mg/토피라메이트 100 mg 공급원: 표 14.2.1.8, 14.2.1.10, 14.2.1.12 및 14.2.1.17				

[0150]

[0151] 이들 데이터는 다중-용량 투여 후 시험들과 참조 치료들 사이의 펜테르민 노출의 더 낮은 최대치 및 정도를 나타내었다. 이와 같이, 토피라메이트의 제어 방출 제형은 펜테르민과의 약물 상호작용을 감소시켰으며, 이는 다시 펜테르민과 관련된 추가 부작용을 감소시킬 것이다.

도면

도면1



도면2

