



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0914985-6 B1



(22) Data do Depósito: 09/06/2009

(45) Data de Concessão: 31/08/2021

(54) Título: COMPOSIÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE BAIXA DOSE DE TOPIRAMATO/FENTERMINA

(51) Int.Cl.: A61K 31/35; A61K 31/137; A61P 3/04.

(30) Prioridade Unionista: 09/06/2008 US 12/135,953.

(73) Titular(es): VIVUS, INC..

(72) Inventor(es): THOMAS NAJARIAN; PETER Y. TAM; LELAND F. WILSON.

(86) Pedido PCT: PCT US2009046804 de 09/06/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/152189 de 17/12/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 08/12/2010

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO DE BAIXA DOSE DE TOPIRAMATO/FENTERMINA E MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO DESSA. A presente invenção refere-se a um método para efetuar a perda de peso ao administrar uma combinação de topiramato e fentermina. A fentermina é geralmente administrada em forma de liberação imediata, em uma dose diária na faixa de 2mg e 8 mg, em combinação com uma dose diária de topiramato selecionada para impedir a perda de eficácia de fentermina individualmente. Os métodos de tratamento de obesidade, condições associadas à obesidade, e outras indicações também são fornecidos, conforme as composições e formas de dosagem contendo baixas doses de fentermina e topiramato, por exemplo, 3,75 mg de fentermina e 23 mg de topiramato.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"COMPOSIÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE BAIXA DOSE
DE TOPIRAMATO/FENTERMINA".**

REFERÊNCIA REMISSIVA AOS PEDIDOS DE DEPÓSITO
CORRELATOS

[001] Esta é uma continuação em parte do Pedido de Patente No. de Série U.S. 12/135.953, depositado em 9 de junho de 2008, cuja descrição está incorporada a título de referência.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] A prevalência de obesidade tanto em crianças como em adultos vem aumentando em países de primeiro mundo, especialmente nos Estados Unidos, bem como em muitos países em desenvolvimento como China e Índia. Muitos aspectos da vida de uma pessoa são afetados pela obesidade, desde problemas físicos como deterioração da articulação do joelho e tornozelo, até problemas emocionais resultantes de baixa auto-estima e atitude da sociedade perante pessoas obesas. Os problemas médicos causados por obesidade podem ser sérios e geralmente oferecem risco de vida e incluem diabetes, falta de ar e outros problemas respiratórios como asma e hipertensão pulmonar, doença vesícula biliar, dislipidemia (por exemplo, colesterol alto ou altos níveis de triglicerídeos) e hipertensão dislipidêmica, osteoartrite e outros problemas ortopédicos, esofagite de refluxo (azia), ronco, apneia do sono, irregularidades menstruais, infertilidade, problemas associados à gravidez, gota, problemas cardiovasculares como doença arterial coronariana e outros problemas do coração, distrofia muscular, e distúrbios metabólicos como hipoalfalipoproteinemia, hiperlipidemia combinada familiar, e Síndrome X, inclusive Síndrome X resistente à insulina. Ademais, a obesidade foi associada a uma incidência aumentada de alguns cânceres, notavelmente cânceres do cólon, reto, próstata, mama, útero, e colo do útero.

[003] A obesidade aumenta substancialmente o risco de morbidez derivada de hipertensão, dislipidemia, diabetes tipo II, doença coronariana, acidente vascular cerebral, doença de vesícula biliar, osteoartrite e cânceres de endométrio, mama, próstata e cólon. Pesos corporais mais elevados também estão associados a aumentos na mortalidade geral. Muitos desses problemas são mitigados ou atenuados quando o indivíduo afilido sofrer uma perda de peso significativa permanente. A perda de peso nesses indivíduos também pode promover um aumento significativo na longevidade.

[004] As estratégias para tratar obesidade e distúrbios relacionados incluem restrição alimentar, atividade física aumentada, tratamentos farmacológicos, e ainda cirurgia, com a escolha dependendo, ao menos em parte, do grau de perda de peso que uma pessoa está tentando atingir bem como a gravidade da obesidade exibida pelo indivíduo. Por exemplo, os tratamentos como uma dieta de baixa caloria, baixo nível de gordura e/ou exercício regular são geralmente adequados com indivíduos que possuem apenas um ligeiro excesso de peso. A dificuldade em manter a perda de peso a longo prazo através da modificação da dieta e comportamento, entretanto, resultou em um aumento no interesse em outros caminhos para o tratamento, particularmente farmacoterapia.

[005] As intervenções farmacológicas tradicionais induzem tipicamente a perda de peso entre cinco e quinze quilogramas; se a medicação for descontinuada, geralmente ocorre um ganho de peso. Os tratamentos cirúrgicos são comparativamente bem-sucedidos e são reservados para pacientes com obesidade extrema e/ou com sérias complicações médicas.

[006] Os tratamentos acima podem ser aprimorados pelo uso controlado de supressores de apetite de venda livre que incluem cafeína, efedrina e fenilpropanolamina (Acutrim®, Dexatrim®).

Ademais, as medicações com prescrição que incluem anfetamina, dietilpropiona (Tenuate®), mazindol (Mazanor®, Sanorex®), fentermina (Fastin®, Ionamin®), fenmetrazina (Preludin®), fendimetrazina (Bontral®, Plegine®, Adipost®, Dital®, Dyrexan®, Melfiat®, Prelu-2®, Rexitil Forte®), benzefetamina (Didrex®) e fluoxetina (Prozac®) são geralmente usados no tratamento de indivíduos ou pacientes seriamente com excesso de peso e/ou obesos.

[007] Embora a sociedade observe grandes avanços no campo de produtos farmacêuticos, há, naturalmente, desvantagens com relação a administração de qualquer agente farmacêutico. Às vezes, as desvantagens, ou "efeitos colaterais", são tão graves que não possibilitam a administração de um agente particular em uma dose terapeuticamente eficaz. Ademais, muitos agentes da mesma classe terapêutica exibem perfis de efeito colateral similares, indicando que os pacientes devem descontinuar a terapia ou sofrem de graus variados de efeitos colaterais associados à medicação de escolha.

[008] Na Patente No. U.S. 7.056.890 de Najarian e a Publicação de Patente Nos. US 2006/0234950 A1, US 2006/0234951 A1, e US 2006/0234952 A1 de Najarian, todas possuem concessão comum com essa de Vivus, Inc. (Mountain View, Califórnia), uma terapia de combinação para tratar obesidade e efetuar a perda de peso é fornecida em que um efeito sinergístico entre os agentes ativos permite a redução de dose e um alívio concomitante de efeitos colaterais tipicamente associados a cada agente ativo. Um dos agentes ativos é um agente anti-convulsivo, por exemplo, topiramato, e o segundo agente ativo é um agente simpatomimético, tipicamente uma amina simpatomimética como fentermina. No Pedido de Patente No. de Série U.S. 12/135.935, também de concessão comum com esse, um regime de dosagem intensificado é descrito para administrar topiramato individualmente ou em combinação com um segundo agente terapêutico como fentermina,

em que o segundo agente é selecionado para reduzir direta ou indiretamente os efeitos colaterais associados a um ou ambos os agentes administrados. Por reduzir "indiretamente" os efeitos colaterais entende-se que um primeiro agente farmacêutico permite que o segundo agente seja administrados em uma dose inferior sem comprometer a eficácia terapêutica, reduzindo assim os efeitos indesejados dose-dependentes.

[009] Topiramato à base de sulfamato (2,3,4,5-bis-O-(1-metiletilideno)-β-D-frutopiranose) é um agente neuroterapêutico de amplo espectro aprovado pela FDA e as agências reguladoras de muitos outros países para o tratamento de alguns distúrbios convulsivos e a prevenção de enxaquecas. 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). Também há evidências que o topiramato é eficaz no tratamento de diabetes (Patente Nos. U.S. 7.109.174 e 6.362.220), distúrbios neurológicos (Patente No. U.S. 6.908.902), depressão (Patente No. U.S. 6.627.653), psicose (Patente No. U.S. 6.620.819), dores de cabeça (Patente No. U.S. 6.319.903) e hipertensão (Patente No. U.S. 6.201.010). Entretanto, há efeitos colaterais associados ao uso de topiramato em humanos, como entorpecimento cognitivo e dificuldades de encontrar palavras, que podem desencorajar muitos pacientes obesos a tomar esse fármaco.

[010] A fentermina foi aprovada pela FDA como um supressor de apetite em 1959, e hidrocloreto de fentermina foi usado como um agente de perda de peso desde 1970, por exemplo, sob os nomes comerciais Adipex-P®, Fastin®, Zantril®, e outros. Embora a FDA advirta contra a combinação de fentermina com um segundo agente ativo seguindo os relatos de problemas cardíacos e pulmonares associados ao produto

"Fen-Phen" (em que a fentermina foi combinada com fenfluramina, e depois com um fármaco relacionados, dexfenfluramina), foi descoberto então que um tratamento de perda de peso seguro e eficaz é fornecido ao combinar a fentermina com um agente ativo que mitiga os efeitos colaterais da fentermina e permite a administração de uma dose muito menor de fentermina do que em "Fen-Phen" (contendo 30 mg ou 37,5 mg de hidrocloreto de fentermina). Vide a Patente No. U.S. 7.056.890 de Najarian e Publicação de Patente Nos. U.S. US 2006/0234950 A1, US 2006/0234951 A1, e US 2006/0234952 A1 de Najarian, citadas acima.

[011] Descobriu-se que um produto de combinação de dose significativamente menor é eficaz para perder peso, tratar obesidade, e tratar as condições associadas à obesidade e peso excessivo. A presente invenção refere-se a esse produto e métodos de utilização do produto. A invenção fornece inúmeras vantagens importantes vis-à-vis sobre as terapias de perda de peso anteriores, como será descrito em detalhes aqui.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[012] Consequentemente, em uma primeira modalidade, a presente invenção refere-se a um método para efetuar a perda de perda em um indivíduo mediante a administração contínua durante um período de tempo significativo de uma dose diária de fentermina na faixa de 2 mg a 8 mg e em combinação com a mesma uma quantidade diária de topiramato selecionada para impedir a perda de eficácia de fentermina individualmente. Geralmente, a combinação desses agentes ativos é oralmente administrada. Os agentes podem ser administrados em momentos diferente do dia, com a fentermina administrada no dia anterior e o topiramato administrado no dia posterior, à tarde ou à noite. Normalmente, entretanto, os dois agentes são administrados simultaneamente utilizando uma ou mais formas de dosagem que fornecem a liberação imediata da fentermina e a liberação controlada

do topiramato. Em uma modalidade exemplificativa, a fentermina e o topiramato são administrados em uma forma de dosagem única que fornece a liberação imediata da fentermina e tanto a liberação retardada como sustentada do topiramato.

[013] Em outra modalidade, a invenção refere-se a um método para efetuar a perda de peso em um indivíduo mediante a administração contínua durante um período de tempo significativo de 3,75 mg de fentermina e, em combinação com essa, uma dose diária de 23 mg de topiramato.

[014] Em outra modalidade, a invenção se refere a um método para efetuar a perda de peso em um indivíduo mediante a administração contínua durante um período de tempo significativo de uma dose diária de 7,5 mg de fentermina e, em combinação com essa, a dose diária de 46 mg topiramato.

[015] Nesses métodos, as doses diárias de topiramato e fentermina também podem ser administradas para tratar uma ou mais condições associadas ao excesso de peso ou obesidade. Essas condições incluem, sem caráter limitativo, diabetes, distúrbios respiratórios, doença de vesícula biliar, dislipidemia, problemas ortopédicos, esofagite de refluxo, ronco, apneia do sono, irregularidades menstruais, infertilidade, complicações na gravidez, gota, problemas cardiovasculares, distrofia muscular, distúrbios metabólicos e alguns cânceres. Consequentemente, em uma modalidade adicional, a invenção se refere a um método como especificado acima que envolve tratar simultaneamente o indivíduo de uma condição associada ao excesso de peso ou obesidade.

[016] Em outra modalidade, proporciona-se uma composição para a administração a um indivíduo para efetuar a perda de peso, em que a composição contém 2 mg a 5 mg de fentermina e 17 mg a 23 mg de topiramato. A tal composição exemplificativa contém 3,75 mg de

fentermina e 23 mg de topiramato. Geralmente, a composição é uma forma de dosagem unitária oralmente administrável que contém ambos agentes ativos. Algumas formas de dosagem da invenção fornecem a liberação imediata da fentermina e a liberação controlada do topiramato.

[017] Em uma modalidade adicional, proporciona-se uma preparação farmacêutica embalada que contém uma composição da invenção em um recipiente vedado, com as instruções para a administração, tipicamente auto-administração, da composição. Geralmente, a preparação embalada contém uma pluralidade de formas de dosagem unitária oralmente administráveis, com, de preferência, cada forma de dosagem individual em um alojamento vedado separado, por exemplo, como em uma embalagem blister.

[018] Ainda em outra modalidade, o método, composição, e preparação embalada da invenção são adaptados para administrar a fentermina e o topiramato para tratar epilepsia.

[019] Ainda em outra modalidade, o método, composição, e preparação embalada da invenção são adaptados para administrar a fentermina e o topiramato para tratar um distúrbio de controle dos impulsos.

[020] Ainda em outra modalidade, o método, composição, e preparação embalada da invenção são adaptados para administrar a fentermina e o topiramato para tratar um distúrbio psiquiátrico como depressão, síndrome do pânico, geralmente distúrbio de ansiedade, síndromes fóbicas, mania, doença maníaco-depressiva, hipomania, depressão unipolar, distúrbios de estresse inclusive distúrbio de estresse pós-traumático ("PTSD"), transtornos somatoformes, distúrbios de personalidade, psicose e esquizofrenia.

[021] Ainda em outra modalidade, o método, composição, e preparação embalada da invenção são adaptados para administrar a fentermina e o topiramato para tratar obesidade na adolescência e juvenil.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[022] A figura 1 fornece um sumário da concentração plasmática de topiramato de liberação controlada de acordo com a presente invenção versus topiramato (Topamax®) em indivíduos obesos normais.

[023] A figura 2 mostra as concentrações médias plasmáticas de fentermina versus tempo para indivíduos administrados com fentermina em combinação com topiramato e fentermina de liberação controlada em combinação com topiramato de liberação imediata (Topamax®).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições e Nomenclatura:

[024] Deve ser observado que, como usado nesse relatório descritivo e nas reivindicações em anexo, as formas no singular "um", "uma" e "o" incluem referentes no plural exceto onde o contexto indicar claramente o contrário. Assim, por exemplo, "um agente ativo" se refere não só a um único agente ativo como também a uma combinação de dois ou mais agentes ativos diferentes, "uma forma de dosagem" se refere a uma combinação de formas de dosagem bem como a uma única forma de dosagem, e similares.

[025] Exceto onde definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos usados aqui possuem significado comumente entendido por um versado na técnica ao qual a invenção pertence. A terminologia específica de importância particular à descrição da presente invenção é definida abaixo.

[026] Quando refere-se a um agente ativo, os requerentes pretendem que o termo "agente ativo" inclua não só a entidade molecular especificada como também seus análogos farmacologicamente ativos e farmaceuticamente aceitáveis, inclusive, porém sem caráter limitativo, sais, ésteres, amidas, profármacos, conjugados, metabólitos ativos, e outros tais derivados, análogos, e compostos

relacionados como será discutido abaixo. Portanto, a referência à "fentermina" inclui não só a fentermina individualmente como também sais e outros derivados de fentermina, por exemplo, hidrocloreto de fentermina. Deve ser entendido que, quando as quantidades ou doses de fentermina forem especificadas, essas quantidades ou doses se referem à quantidade ou dose de fentermina individualmente e não a um sal de fentermina ou similares. Por exemplo, quando for indicado que uma dose ou quantidade de fentermina é 3,75 mg, essa poderia corresponder a 4,92 de hidrocloreto de fentermina e não 3,75 de hidrocloreto de fentermina.

[027] Os termos "tratar" e "tratamento" como usados aqui se referem à redução na gravidade e/ou frequência de sintomas, eliminação de sintomas e/ou causa subjacente, e aprimoramento ou reparação de danos. Em alguns aspectos, o termo "tratar" e "tratamento" como usado aqui se refere à prevenção da ocorrência de sintomas. Em outros aspectos, o termo "tratar" e "tratamento" como usado aqui se refere à prevenção da causa subjacente de sintomas associados à obesidade, excesso de peso, e/ou uma condição relacionada. A frase "administrar a um indivíduo" se refere ao processo de introduzir uma composição ou forma de dosagem da invenção no indivíduo (por exemplo, um indivíduo humano ou outro mamífero) através de um meio de introdução reconhecido na técnica.

[028] Pelos termos "quantidade eficaz" e "quantidade terapêuticamente eficaz" de um agente, composto, fármaco, composição ou combinação da invenção que é não-tóxico e eficaz para produzir algum efeito terapêutico desejado mediante a administração a um indivíduo ou paciente (por exemplo, um indivíduo humano ou paciente).

[029] O termo "forma de dosagem" indica qualquer forma de uma composição farmacêutica que contém uma quantidade de agente ativo suficiente para obter um efeito terapêutico com uma única

administração. Quando a formulação for um tablete ou cápsula, a forma de dosagem é geralmente um tal tablete ou cápsula. A frequência de administração que irá fornecer os resultados mais eficazes de maneira eficiente sem super-dosagem irá variar as características do agente ativo particular, inclusive suas características farmacológicas e suas características físicas, como hidrofilicidade.

[030] O termo "liberação controlada" se refere a uma formulação contendo fármaco ou fração dessa em que a liberação do fármaco não é imediata, ou seja, com uma formulação de "liberação controlada", a administração não resulta em liberação imediata do fármaco em um reservatório de absorção. O termo é usado de maneira intercambiável com "liberação não-imediata" como definido em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed. (Easton, PA: Mack Publishing Company, 1995). Em geral, o termo "liberação controlada" como usado aqui inclui formulações de liberação sustentada, liberação modificada e liberação retardada.

[031] O termo "liberação sustentada" (sinônimo de "liberação prolongada") é usado em seu sentido convencional para se referir a uma formulação de fármaco que fornece liberação gradual de um fármaco durante um período prolongado de tempo, e que, de preferência, embora não necessariamente, resulta em níveis sanguíneos substancialmente constantes de um fármaco durante um período de tempo prolongado. O termo "liberação retardada" também é usado em seu sentido convencional, para se referir a uma formulação de fármaco que, após a administração a um paciente fornece um retardo de tempo mensurável antes de o fármaco ser liberado da formulação no corpo do paciente.

[032] Por "farmaceuticamente aceitável" entende-se um material que não é biologicamente ou, de outro modo, indesejado, ou seja, o material pode ser incorporado em uma composição farmacêutica

administrada a um paciente sem causar nenhum efeito biológico indesejado ou interagir de maneira prejudicial com quaisquer um dos outros componentes da composição em que essa está contida. Quando o termo "farmaceuticamente aceitável" for usado para se referir a um veículo ou excipiente farmacêutico, subentende-se que o veículo ou excipiente cumpra os padrões exigidos de teste toxicológico e de fabricação ou que esteja incluído em Inactive Ingredient Guide preparado pela U.S. Food and Drug Administration. "Farmacologicamente ativo" (ou simplesmente "ativo") como em um derivado ou análogo "farmacologicamente ativo" (ou "ativo") se refere a um derivado ou análogo que possui o mesmo tipo de atividade farmacológica que o composto original e aproximadamente equivalente em grau. O termo "saís farmaceuticamente aceitáveis" inclui sais de adição de ácido que são formados com ácidos inorgânicos como, por exemplo, ácidos clorídrico ou fosfórico, ou tais ácidos orgânicos como acético, oxálico, tartárico, mandélico e similares. Os sais formados com os grupos carboxila livres também podem ser derivados de bases inorgânicas como, por exemplo, hidróxidos de sódio, potássio, amônio, cálcio, ou férrico, e tais bases orgânicas como isopropilamina, trimetilamina, histidina, procaína e similares.

[033] Como usado aqui, "indivíduo" ou "paciente" se refere a qualquer indivíduo que necessite de terapia, e geralmente se refere ao recebedor da terapia que será praticada de acordo com a invenção. O indivíduo pode ser qualquer vertebrado, porém será tipicamente um mamífero. Se for um mamífero, o indivíduo será em muitas modalidades um humano, porém também pode ser um animal doméstico, animal de laboratório ou animal de estimação.

[034] Exceto onde definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos usados aqui possuem o mesmo significado que aquele comumente entendido por um versado na técnica à qual essa invenção

pertence. Embora qualquer método e material similar ou equivalente àquele descrito aqui também possa ser usado na prática ou teste da presente invenção, os métodos e materiais preferidos são agora descritos.

Métodos e Formulações da Invenção:

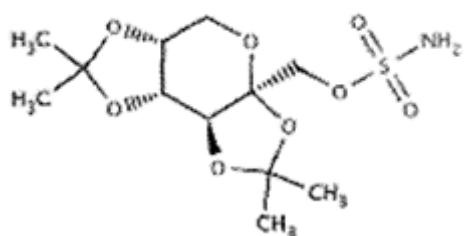
[035] A presente invenção fornece novos métodos e composições para efetuar a perda de peso e tratar obesidade, condições relacionadas ao excesso de peso ou obesidade, diabetes (seja ou não relacionada à obesidade), e outras condições e distúrbios serão explicados abaixo. De acordo com o Centro norte-americano de Controle de Doenças, a definição clínica de estar obeso (o termo é usado de forma sinônima aqui ao termo "excesso de peso") é ter um índice de massa corporal (BMI) entre 25,0 e 29,9 kg/m; o BMI é calculado ao multiplicar o peso de um indivíduo, em quilogramas, pela altura, em metros. O CDC define obesidade com um BMI de 30 ou maior. Em uma modalidade, a invenção fornece um método para efetuar a perda de peso e tratar o excesso de peso, obesidade, e condições associadas ao excesso de peso e obesidade, e envolve a administração de uma combinação do agente simpatomimético, fentermina, e o agente anti-convulsivo, topiramato.

[036] O topiramato é um composto sulfamato anti-convulsivo que é vendido nos Estados Unidos sob o nome comercial Topamax® (Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, N.J., U.S. A). O topiramato foi aprovado para uso como um agente anti-epiléptico como uma terapia adjuvante para pacientes com convulsões parciais ou convulsões tônico-clônicas generalizadas primárias, e para a prevenção de enxaqueca. Vide Physician's Desk Reference, 56th ed. (2002); veja também Patente No. U.S. 4.513.006 de Maryanoff *et al.* e Patente No. U.S. 7.351.695 de Almarssoo *et al.*

[037] "Topiramato" geralmente refere-se ao monossacarídeo

substituído por sulfamato que possui o nome químico sulfamato de 2,3,4,5-bis-O-(1-metiletilideno)- β -D-frutopiranose e a fórmula molecular C12H21NO8S. A estrutura do composto é representada pela Fórmula (I)

(I)

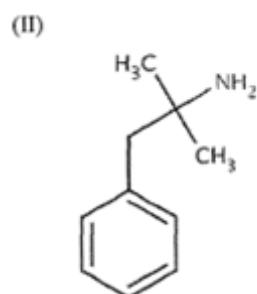


[038] Como usado aqui, o termo "topiramato" inclui sulfamato de 2,3,4,5-bis-(O)-(1-metiletilideno)- β -D-frutopiranose bem como enantiômeros individuais, diastereômeros individuais, ou misturas desses. O termo "topiramato" como usado aqui também inclui sais de topiramato bem como polimorfos, solvatos (inclusive hidratos e solvatos misturados, bem como hidratos de sais), co-cristais (por exemplo, com outros compostos ou outras formas de topiramato), formas amorfas, e anidrosas do composto da Fórmula (I). Os sais de topiramato úteis em conjunto com a presente invenção, como será avaliado a partir do fato de que o composto é um derivado de ácido sulfâmico, são sais de adição básicos farmaceuticamente aceitáveis. Tais sais são preparados a partir de bases que fornecem um cátion farmaceuticamente aceitável que se associa ao grupo de ácido sulfâmico do composto da Fórmula (I). Os cátions farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem cátions orgânicos e inorgânicos, inclusive, sem caráter limitativo, sódio, potássio, lítio, magnésio, cálcio, alumínio, zinco, procaína, benzatina, cloroprocaína, colina, dietilamina, etilenodiamina, N-metilglucamina, benetamina, clemizol, dietilamina, piperazina, trometamina, trietilamina, etanolamina, trietanolamina, arginina, lisina, histidina, tributilamina, 2-amino-2-pentilpropanol, 2-amino-2-metil-1-3-propanodiol, tris(hidróxi-metil)aminometano, benzilamina, 2-(dimetilamino)etanol, bário ou

contra-íons de bismuto. Os cátions particularmente preferidos são sódio, lítio e potássio. Outras formas de topiramato referidas acima podem ser preparadas utilizando métodos conhecidos na técnica; veja, por exemplo, Patente No. U.S. 7.351.695.

[039] Em dosagens anteriormente consideradas exigidas para eficácia terapêutica, a administração de topiramato foi associada a efeitos adversos significativos, como observado acima, inclusive, sem caráter limitativo, tontura, lentidão psicomotora, dificuldade com a memória, fadiga e sonolência. Vide Patente No. U.S. 7.351.695, supra, e Physicians' Desk Reference, supra.

[040] A fentermina é um agente simpatomimético que foi usado como um supressor de apetite, porém, similar ao topiramato, foi associada com efeitos adversos significativos em doses anteriormente consideradas como exigidas para eficácia; esses efeitos são geralmente associados às propriedades de liberação de catecolamina do fármaco, inclusive, por exemplo, taquicardia, pressão sanguínea elevada, ansiedade e insônia. A fentermina é uma versão reduzida do nome químico do composto, fenil-butilamina- terciária, e também é referida como 2-metil-1-fenilpropan-2-amina e 2-metil-anfetamina. A fentermina possui a fórmula molecular C₁₀H₁₅N, a estrutura química da Fórmula (II)



e é uma amina primária quirial. Como tal, a fentermina pode estar sob a forma da base livre ou um sal de adição de ácido preparado com um ácido que produz um ânion farmaceuticamente aceitável. Os sais de adição de ácido adequados podem ser preparados a partir de ácidos orgânicos, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico,

ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, e similares, bem como ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc. Conforme com topiramato, a fentermina pode assumir várias outras formas também.

[041] Foi surpreendentemente descoberto que uma combinação de uma baixa dose diária de topiramato e uma baixa dose diária de fentermina é eficaz para efetuar a perda de peso, tratar obesidade, tratar condições relacionadas ao excesso de peso e obesidade, e atender outras indicações como será discutido aqui. A incidência de efeitos adversos anteriormente associados a cada agente ativo é significativamente reduzida devido à dosagem diária reduzida bem como ao efeito compensador que cada agente ativo possui sobre os efeitos adversos potenciais do outro agente ativo. Mesmo nas baixas doses presentes métodos, a fentermina possui propriedades anorexiantes (por exemplo, suprime o apetite) e é anorexígena sem perda de eficácia ou sem efeitos adversos ou colaterais indesejados a um indivíduo quando administrado de acordo com os regimes de dosagem descritos aqui quando a fentermina for administrada em combinação com o topiramato.

[042] O presente método para efetuar a perda de peso em um indivíduo envolve administrar uma dose diária de fentermina na faixa de 2 mg a 8 mg, por exemplo, 2 mg a 5 mg, em combinação com uma dose diária de topiramato selecionada para impedir a perda de eficácia de fentermina individualmente. Um exemplo de uma dose diária adequada de topiramato que poderia impedir a perda de eficácia de fentermina individualmente é 15 mg a 50 mg, por exemplo, 15 mg a 25 mg ou 17

mg a 23 mg. Um regime de dosagem exemplificativo envolve a administração de doses diárias de 3,75 mg de fentermina e 23 mg de topiramato. Outro regime de dosagem exemplificativo envolve a administração de doses diárias de 7,5 mg e 46 mg de topiramato.

[043] Quando o topiramato e/ou a fentermina forem associados a porções adicionais, por exemplo, estiverem sob a forma de sais, hidratos, ou similares, a dosagem aqui se refere ao composto individualmente e não inclui as porções associadas, por exemplo, cátions, ânions, hidratos, etc. Assim, se o hidrocloreto de fentermina for usado nos métodos e composições da invenção, 4,92 mg de hidrocloreto de fentermina (que possui um peso molecular de 195,69 g/mols) serão necessários para fornecer a dose diária de 3,75 mg de fentermina (que possui um peso molecular de 149,23 g/mols).

[044] O regime de dosagem envolve a administração contínua, ou seja, existente, durante um período de tempo significativo, por exemplo, na faixa de cerca de 4 semanas a cerca de 67 semanas, dependendo da gravidade de um problema de peso do indivíduo, da quantidade de peso que deve ser perdida, e da taxa na qual o peso foi perdido. Geralmente, embora não necessariamente, a combinação dos agentes ativos é oralmente administrada.

[045] O método de administração pode envolver a administração simultânea dos dois agentes ativos, em uma única composição ou em duas composições separadas sendo que cada uma contém um dos agentes ativos. O método de administração também pode envolver a administração dos dois agentes ativos em momentos diferentes do dia, com a fentermina geralmente administrada no dia anterior e o topiramato geralmente administrado no dia posterior. Normalmente, entretanto, os dois agentes são administrados simultaneamente utilizando uma ou mais formas de dosagem que fornecem a liberação imediata da fentermina e a liberação controlada do topiramato. Em uma

modalidade exemplificativa, a fentermina e topiramato são administrados em uma forma de dosagem única que fornece a liberação imediata da fentermina e a liberação sustentada e/ou liberação retardada do topiramato.

[046] Exemplos de composições que contêm uma combinação de fentermina e topiramato incluem, sem caráter limitativo: (1) 2 mg a 5 mg de fentermina e 17 mg a 23 mg de topiramato; (2) 3,75 mg de fentermina e 23 mg de topiramato; (3) 3,75 mg de fentermina sob a forma de 4,92 mg de hidrocloreto de fentermina e 23 mg de topiramato; (4) 7,5 mg de fentermina e 46 mg de topiramato; e (5) 7,5 mg de fentermina sob a forma de 9,84 mg de hidrocloreto de fentermina e 46 mg de topiramato.

[047] Essas e outras composições da invenção exibem uma concentração máxima inferior (C_{max}) de topiramato sem reduzir a exposição ao fármaco total definida pela área sob a curva de concentração em função do tempo (AUC). Ademais, as composições preferidas da presente invenção podem fornecer a liberação retardada, sustentada de topiramato de modo que a concentração plasmática máxima (T_{max}) atinja 6 a 10, tipicamente 6 a 8 horas após a administração. Como mostrado na figura 1, a exposição ao fármaco como medida por AUC para uma cápsula de formulação de liberação controlada (CR) preparada como descrito no Exemplo 1 é igual àquela observada com um tablete de topiramato de liberação imediata (Topamax®) apesar de uma redução de 20% na C_{max} . Portanto, as formulações da invenção são capazes de reduzir a C_{max} de topiramato, permitindo uma redução nos efeitos colaterais sem comprometer a eficácia do tratamento, desde que a AUC seja a mesma. Essa redução em C_{max} é preferida visto que o topiramato pode ser sedativo, como observado acima, e um retardo no tempo para atingir a concentração plasmática máxima na tarde ou noite posterior aumenta a tolerabilidade do fármaco. Por outro lado, as formulações preferidas da invenção

fornecem a liberação imediata de fentermina, com a medicação administrada no dia anterior, de modo que os efeitos estimulantes que podem ser experimentados não ocorram à noite.

[048] Em outra modalidade da invenção, proporciona-se uma composição que contém 7,5 mg de fentermina e 46 mg de topiramato.

[049] Dependendo do modo pretendido de administração, a formulação farmacêutica pode ser um sólido, semi-sólido ou líquido, como, por exemplo, um tablete, uma cápsula, um líquido, uma suspensão, uma emulsão, um supositório, grânulos, péletes, microesferas, um pó, ou similares, de preferência, em forma de dosagem unitária adequada para administração única de uma dosagem precisa. As composições farmacêuticas e formas de dosagem adequadas podem ser preparadas utilizando métodos convencionais conhecidos no campo de formulação farmacêutica e descritos nos textos e literatura pertinentes, por exemplo, em Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Easton, PA: Mack Publishing Co., 1995). A administração oral e, portanto, formas de dosagem orais são geralmente preferidas, e incluem tabletes, cápsulas, soluções, suspensões e xaropes, e também podem compreender uma pluralidade de grânulos, microesferas, pós, ou péletes que podem ou não ser encapsulados. As formas de dosagem orais preferidas são cápsulas e tabletes, particularmente cápsulas e tabletes de liberação controlada, como observado acima.

[050] Como observado acima, é especialmente vantajoso formular as composições da invenção em forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. O termo "formas de dosagem unitária" como usado aqui se refere a unidades fisicamente distintas adequadas como dosagens unitárias para os indivíduos que serão tratados. Ou seja, as composições são formuladas em unidades de dosagem diferentes que contêm uma quantidade de

"dosagem unitária" predeterminada de um agente ativo calculado para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico exigido. As especificações de formas de dosagem unitária da invenção são dependentes das características exclusivas do agente ativo que será administrado. As dosagens podem ser adicionalmente determinadas à guisa de referência à dose comum e modo de administração dos ingredientes. Deve ser observado que, em alguns casos, duas ou mais unidades de dosagem individuais em combinação fornecem uma quantidade terapeuticamente eficaz do agente ativo, por exemplo, dois tabletes ou cápsulas administradas juntamente podem fornecer uma dosagem terapeuticamente eficaz de topiramato, de modo que a dosagem unitária em cada tablete ou cápsula seja aproximadamente 50% da quantidade terapeuticamente eficaz.

[051] Os tabletes podem ser fabricados utilizando procedimentos de processamento de tablete e equipamento padrão. As técnicas de compressão e granulação direta são preferidas. Além do agente ativo, os tabletes irão conter geralmente materiais de veículo inativos farmaceuticamente aceitáveis como aglutinantes, lubrificantes, desintegrandes, cargas, estabilizantes, tensoativos, agentes de coloração, e similares.

[052] As cápsulas também são formas de dosagem oral preferidas, em AL caso a composição contendo agente ativo pode ser encapsulada sob a forma de um líquido ou sólido (inclusive particulados como grânulos, microesferas, pós ou péletes). As cápsulas adequadas podem ser duras ou macias, e são geralmente feitas de gelatina, amido, ou um material celulósico, com cápsulas de gelatina preferidas. As cápsulas de gelatina duras de duas partes são, de preferência, seladas, conforme com faixas de gelatina ou similares. Vide, por exemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, citado anteriormente aqui, que descreve materiais e métodos para preparar produtos farmacêuticos encapsulados.

[053] As formas de dosagem oral, sejam tabletes, cápsulas, ou particulados, podem, se desejado, ser formulados para fornecer a liberação controlada de topiramato, e em uma modalidade preferida, as presentes formulações são formas de dosagem oral de liberação controlada. Geralmente, as formas de dosagem fornecem a liberação sustentada, ou seja, gradual, a liberação de topiramato, da forma de dosagem ao corpo do paciente durante um período de tempo prolongado, tipicamente fornecendo um nível sanguíneo substancialmente constante do agente durante um período de tempo na faixa de cerca de 4 a cerca de 12 horas, tipicamente na faixa de cerca de 6 a cerca de 10 horas ou 6 a cerca de 8 horas. A liberação do topiramato também pode ser retardada; ou seja, há um retardo de tempo entre a administração e o início da liberação de topiramato. Desse modo, por exemplo, um indivíduo não irá sentir sonolência ou outros efeitos colaterais de topiramato na escola ou no trabalho. As formas de dosagem preferidas envolvem desse modo a liberação sustentada do topiramato, a liberação retardada do topiramato, ou tanto a liberação sustentada como retardada do topiramato.

[054] Geralmente, como será avaliado pelos versados na técnica, as formas de dosagem de liberação sustentada podem ser formuladas mediante a dispersão do agente ativo dentro de uma matriz de um material gradualmente hidrolisável como um polímero hidrofílico, ou mediante o revestimento de um sólido, forma de dosagem contendo fármaco com tal material. Os polímeros hidrofílicos úteis para fornecer um revestimento ou matriz de liberação sustentada incluem, à guisa de exemplo: polímeros celulósicos como hidróxipropil celulose, hidróxietil celulose, hidróxipropil metil celulose, metil celulose, etil celulose, acetato de celulose, e carbóximetilcelulose de sódio; polímeros de ácido acrílico e copolímeros, de preferência, formados de ácido acrílico, ácido metacrílico, alquil ésteres de ácido acrílico, alquil ésteres de ácido

metacrílico, e similares, por exemplo, copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metila, acrilato de etila, metacrilato de metila e/ou metacrilato de etila; e polímeros e copolímeros de vinila como pirrolidona polivinil, por exemplo, Povidone K30, acetato de polivinila, e copolímero de etileno-vinil acetato. Os polímeros de liberação sustentada preferidos aqui incluem aqueles disponíveis como polímeros "Methocel" de Dow Chemical, particularmente os polímeros de éter metilcelulose no grupo Methocel® A, que possui um grau de viscosidade de cerca de 4.000 cps e um teor de metoxila de cerca de 27,5% a 31,5%, por exemplo,, Methocel® A 15LV, Methocel® A15C, e Methocel® A4M.

[055] Quando as preparações de liberação sustentada forem preparadas, tabletes, grânulos, pó, cápsulas, e similares podem ser produzidos de acordo com um método convencional após adicionar o excipiente, e quando necessário, aglutinante, agente desintegrante, lubrificante, agente de coloração, agente modificador de sabor, agente flavorizante, e similares. Esses aditivos podem ser aqueles geralmente usados no campo, e por exemplo, lactose, cloreto de sódio, glicose, amido, celulose microcristalina, e ácido silícico como o excipiente, água, etanol, propanol, xarope simples, solução de gelatina, hidróxipropil celulose, celulose de metila, celulose de etila, goma laca, fosfato de cálcio, e polivinilpirrolidona como o aglutinante, pó de ágar, carbonato de hidrogênio de sódio, lauril sulfato de sódio, e monoglicerídeo de ácido esteárico como o agente desintegrante, talco purificado, sal de ácido esteárico, bórax, e polietileno glicol como o lubrificante, β-caroteno, sesquióxido de ferro amarelo, e caramelo como o agente de coloração, e sacarose e casca de laranja como o agente modificador de sabor podem ser listados como exemplos. Deve ser observado que vários graus de celulose microcristalina são cargas preferidas aqui, por exemplo, Avicel® PH101, Avicel® PH 102, e Avicel® PH200 (FMC),

com tamanhos de partícula de cerca de 50 mícrons, 100 mícrons, e 190 mícrons, respectivamente. A celulose microcristalina que possui um tamanho de partícula na faixa de cerca de 50 mícrons a 200 mícrons é preferida aqui.

[056] As formas de dosagem também podem ser fornecidas com um revestimento de liberação retardada, por exemplo, compostas de um copolímero de acrilato e/ou metacrilato. Exemplos de tais polímeros são aqueles disponíveis sob o nome comercial "Eudragit" junto à Rohm Pharma (Alemanha). Os copolímeros da série Eudragit E, L, S, RL, RS, e NE estão disponíveis como solubilizados em solvente orgânico, em uma dispersão aquosa, ou como um pó seco. Os polímeros de acrilato preferidos são copolímeros de ácido metacrílico e metacrilato de metila, como os polímeros da série Eudragit L e Eudragit S. Outros polímeros Eudragit preferidos são aqueles catiônicos, como os polímeros da série Eudragit E, RS e RL. Eudragit E100 e EPO são copolímeros catiônicos de metacrilato de dimetilaminoetil e metacrilatos neutros (por exemplo, metacrilato de metila), enquanto os polímeros Eudragit RS e Eudragit RL são polímeros análogos, compostos de ésteres de ácido metacrílico neutros e uma pequena proporção de metacrilato de trimetilamônioetil.

[057] Em uma modalidade específica, as microesferas de topiramato de liberação controlada para administração oral, por exemplo, mediante a incorporação em uma cápsula ou compactação oralmente administrável em um tablete oralmente administrável, são feitas utilizando um processo de esferonização e extrusão para produzir um núcleo de matriz compreendido de: topiramato, 40,0% w/w; celulose microcristalina, por exemplo,, Avicel® PH102, 56,5 % w/w; e metilcelulose, por exemplo,, Methocel® A15 LV, 3,5% w/w. Os núcleos de topiramato são então revestidos com celulose de etila, 5,47% w/w e Povidone K30: 2,39% w/w. As microesferas de fentermina são compostas de um revestimento de fármaco de liberação imediata sobre

as esferas de açúcar ou núcleos não-ativos análogos. Ambos os conjuntos de microesferas podem ser então encapsulados em uma cápsula.

[058] As preparações de acordo com essa invenção para administração parenteral incluem soluções, suspensões, e emulsões aquosas e não-aquosas estéreis. As soluções aquosas injetáveis contêm o agente ativo em forma solúvel em água. Exemplos de solventes ou veículos não-aquosos incluem óleos graxos, como óleo de oliva e óleo de milho, ésteres de ácido graxo sintéticos, como oleato de etila ou triglicerídeos, álcoois de baixo peso molecular como propileno glicol, polímeros hidrofílicos sintéticos como polietileno glicol, lipossomas e similares. As formulações parenterais também podem conter adjuvantes como solubilizantes, conservantes, agentes umectantes, emulsificantes, dispersantes, e estabilizantes, e as suspensões aquosas podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, como carbóximetil celulose de sódio, sorbitol e dextrano. As formulações injetáveis se tornam estéreis mediante a incorporação de um agente esterilizante, filtração através de um filtro retentor de bactéria, irradiação, ou calor. Esses também podem ser fabricados utilizando um meio injetável estéril. O agente ativo também pode estar em forma seca, por exemplo, liofilizada, que pode ser reidratada com um veículo adequado imediatamente antes da administração através de injeção.

[059] Os agentes ativos também podem ser administrados através da pele utilizando os sistemas de entrega transdérmica de fármaco convencionais, em que o agente ativo está contido dentro de uma estrutura laminada que serve como um dispositivo de entrega de fármaco que será fixado à pele. Em tal estrutura, a composição de fármaco está contida em uma camada, ou "reservatório", "camada de suporte subjacente e superior. A estrutura laminada pode conter um

único reservatório, ou essa pode conter múltiplos reservatórios. Em uma modalidade, o reservatório comprehende uma matriz polimérica de um material adesivo de contato farmaceuticamente aceitável que serve para fixar o sistema à pele durante a entrega de fármaco. Alternativamente, o reservatório contendo fármaco e adesivo de contato à pele estão presentes como camadas separadas e diferentes, com o adesivo subjacente ao reservatório que, nesse caso, pode ser uma matriz polimérica como descrito acima, ou esse pode ser um reservatório de líquido ou hidrogel, ou pode tomar alguma outra forma. Os sistemas de entrega transdérmica de fármaco podem conter além disso um intensificador de permeação na pele.

[060] Além das formulações anteriormente descritas, o agente ativo pode ser formulado como uma preparação de depósito para liberação controlada do agente ativo, de preferência, liberação sustentada durante um período de tempo prolongado. Essas formas de dosagem de liberação sustentada são geralmente administradas mediante a implantação (por exemplo, subcutânea ou intramuscular ou injeção intramuscular).

[061] Embora as presentes composições serão geralmente administradas de forma oral, parenteral, transdérmica, ou através de um depósito implantado, outros modos de administração também são adequados. Por exemplo, a administração pode ser transmucosa, por exemplo, retal ou vaginal, de preferência, utilizando um supositório que contém, além do agente ativo, excipientes como uma cera de supositório. As formulações para administração nasal ou sublingual também são preparadas com excipientes padrão bem conhecidos na técnica. As composições farmacêuticas da invenção também podem ser formuladas para inalação, por exemplo, como uma solução em salina, como um pó seco, ou como um aerossol.

Indicações:

[062] As condições de interesse particular para que a invenção encontre utilidade incluem excesso de peso, obesidade e condições geralmente associadas e/ou causadas por excesso de peso e obesidade. A combinação de topiramato e fentermina nas dosagens fornecidas aqui dá origem a efeitos terapêuticos significativos e efeitos colaterais reduzidos, tornando essas combinações farmacêuticas terapêuticos extremamente eficazes, especialmente no tratamento de excesso de peso, obesidade e/ou condições relacionadas, inclusive condições associadas e/ou causadas por excesso de peso ou obesidade individualmente. Os indivíduos adequados para tratamento com o regime de tratamento de terapia de combinação do indivíduo incluem desse modo os indivíduos que sofrem de condições associadas à obesidade, tais condições incluem, sem caráter limitativo: diabetes, resistência à insulina, e tolerância à glicose comprometida; problemas respiratórios como hipertensão pulmonar, asma, e falta de ar; doença da vesícula biliar; dislipidemia, por exemplo, colesterol alto, altos níveis de triglicerídeos, etc.; osteoartrite e outros problemas ortopédicos; esofagite de refluxo; condições adversas relacionadas ao sono, inclusive apneia do sono e ronco; irregularidades menstruais, infertilidade, e complicações na gravidez; gota; pressão sanguínea alta, ou seja, hipertensão; problemas cardiovasculares como doença arterial coronariana e outro problema de coração; distrofia muscular; acidente vascular cerebral, particularmente acidente vascular cerebral trombótico e trombose venosa profunda (DVT); enxaquecas; distúrbios metabólicos como hipoalfalipoproteinemia, hiperlipidemia combinada familiar, e Síndrome X, inclusive Síndrome X resistente à insulina; e cânceres de cólon, retal, renal, de esôfago, vesícula biliar, pancreático, de próstata, mama, uterino, ovariano, endometrial, e cervical.

[063] Pesos corporais mais elevados também estão associados a aumentos na mortalidade geral. A maior parte desses problemas é

mitigada ou melhorada por perda de peso significativa permanente. A longevidade também é significativamente aumentada por perda de peso significativa permanente.

[064] O diabetes melito é muito comumente observado em indivíduos obesos, e está associado à concentração de glicose no sangue patologicamente elevada. Essa é uma das principais causas de morte nos Estados Unidos e é responsável por cerca de 5% de toda a mortalidade. O diabetes é dividido em duas subclasses principais: Tipo I, também conhecido como diabetes juvenil, ou Diabetes Melito Insulino-Dependente (IDDM); e Tipo II, também conhecido como diabetes do adulto, ou Diabetes Melito Não-Insulino Dependente (NIDDM).

[065] De acordo com a Sociedade Americana de Diabetes, há mais de um milhão de jovens diabéticos nos Estados Unidos. O Diabetes Tipo I é uma forma de doença autoimune. Os auto-anticorpos produzidos pelos pacientes destroem completa ou parcialmente as células produtoras de insulina do pâncreas. O jovem diabético deve, portanto, receber insulina exógena durante sua vida. Sem tratamento, pode levar à acidose excessiva, desidratação, dano do rim, e morte. Mesmo com tratamento, complicações como cegueira, aterosclerose, e impotência podem ocorrer.

[066] Há mais de cinco milhões de diabéticos do Tipo II (do adulto) diagnosticados nos Estados Unidos. A doença Tipo II geralmente começa durante a meia idade; a principal causa é agora conhecida pelo excesso de peso e obesidade. Em diabéticos Tipo II, a elevação dos níveis de glicose no sangue após as refeições não estimula adequadamente a produção de insulina pelo pâncreas. Adicionalmente, os tecidos periféricos são geralmente resistentes aos efeitos de insulina. Os altos níveis de glicose no sangue resultantes (hiperglicemia) podem causar danos consideráveis ao tecido. Os diabéticos Tipo II são geralmente referidos como resistentes à insulina. Esses geralmente

possuem níveis de insulina no plasma maiores do que o normal (hiperinsulinemia) visto que o corpo tenta superar sua resistência à insulina. Alguns pesquisadores acreditam agora que a hiperinsulinemia pode ser um fator causador no desenvolvimento de alta pressão sanguínea, altos níveis de lipoproteínas de baixa densidade circulantes (LDLs), e níveis menores do que o normal das lipoproteínas de alta densidade benéficas (HDLs). Embora a resistência à insulina moderada possa ser compensada em estágios iniciais de diabetes Tipo II por secreção de insulina aumentada, em estados da doença mais avançados a secreção de insulina também é comprometida.

[067] A resistência à insulina e hiperinsulinemia também foram ligadas a dois outros distúrbios metabólicos que possuem riscos à saúde consideráveis: tolerância à glicose diminuída e obesidade metabólica. A tolerância à glicose diminuída é caracterizada por níveis de glicose normais antes de comer, com uma tendência a níveis elevados (hiperglicemia) após uma refeição. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, estima-se que aproximadamente 11% da população americana entre as idades de 20 e 74 possuem tolerância diminuída à glicose. Esses indivíduos são considerados em risco maior de contrair diabetes e doença arterial coronariana.

[068] A obesidade também pode estar associada à resistência à insulina. Uma ligação causal entre obesidade, tolerância à glicose diminuída, e diabetes Tipo II foi proposta, porém uma base fisiológica ainda não foi estabelecida. Alguns pesquisadores acreditam que a tolerância à glicose diminuída e a diabetes são clinicamente observadas e diagnosticadas apenas posteriormente no processo de doença uma pessoa desenvolver resistência à insulina e hiperinsulinemia.

[069] A resistência à insulina é frequentemente associada à hipertensão, doença arterial coronariana (arteriosclerose), e acidose láctica, bem como estados de doença relacionados. A relação

fundamental entre esses estados de doença, e um método de tratamento, ainda não foi estabelecida.

[070] A hipertensão é outra condição que é frequentemente observada em indivíduos obesos, e ocorre quando a pressão sanguínea dentro das artérias grandes está cronicamente elevada. A hipertensão afeta cerca de 50 milhões de pessoas só nos Estados Unidos. É mais comum à medida que a pessoa envelhece e mais comum e mais sério em afro-americanos. A maior parte dos casos de hipertensão é de etiologia desconhecida. Sabe-se que a tendência de desenvolver hipertensão pode ser herdada. O ambiente também exerce uma função muito importante em hipertensão. Por exemplo, a hipertensão pode ser evitada mantendo o peso corporal sob controle, mantendo-se fisicamente saudável, comendo uma dieta saudável, limitando a ingestão de álcool, e evitando medicações que possam aumentar a pressão sanguínea. Outras causas menos comuns de hipertensão incluem distúrbios dos rins ou glândulas endócrinas. A hipertensão foi denominada "o assassino silencioso", pois não há sintomas específicos e ainda pode levar à morte. As pessoas com hipertensão não-tratada têm mais chance de morrer ou ficarem inválidas por complicações cardiovasculares como acidentes vasculares cerebrais, ataques cardíacos, insuficiência cardíaca, irregularidades no ritmo cardíaco, e insuficiência renal, do que as pessoas que possuem pressão sanguínea normal.

[071] Os tratamentos atuais de hipertensão incluem mudanças no estilo de vida (dieta, exercício, não fumar, etc.) bem como terapia de fármaco. As classes principais de medicações atualmente usadas para tratar hipertensão incluem antagonistas de neurônios adrenérgicos (que são perifericamente atuantes), agonistas alfa adrenérgicos (que são centralmente atuantes), bloqueadores alfa adrenérgicos, alfa e beta bloqueadores, bloqueadores de receptor angiotensina II, inibidores de

enzima de conversão de angiotensina (ACE), bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores de canal de cálcio, tiazidas (derivados de benzodiáxina) e diuréticos relacionados, e vasodilatadores (que atuam por relaxamento direto de músculos lisos vasculares).

[072] Um distúrbio hipertensivo particularmente grave é a hipertensão pulmonar primária, também conhecida como hipertensão pulmonar idiopática. Essa é uma condição em que a pressão sanguínea nas artérias pulmonares é anormalmente alta na ausência de outras doenças do coração ou pulmões. A causa de hipertensão pulmonar primária é desconhecida. A hipertensão pulmonar se desenvolve em resposta à resistência aumentada ao fluxo sanguínea. O estreitamento das arteríolas pulmonares ocorre e o lado direito do coração se dilata devido ao trabalho aumentado de bombear sangue contra a resistência. Eventualmente, desenvolve-se insuficiência cardíaca progressiva. Atualmente, não há cura para hipertensão pulmonar primária. O tratamento é principalmente voltado para o controle dos sintomas, embora ocorra algum sucesso com o uso de vasodilatadores. Outras medicações usadas para tratar os sintomas de hipertensão pulmonar primária incluem diuréticos e bloqueadores de canal de cálcio. Tipicamente, à medida que a doença progride, geralmente exige-se oxigênio. Em alguns casos, um transplante cardiopulmonar pode ser indicado para alguns candidatos adequados, embora a disponibilidade de órgãos doadores continue a ser extremamente limitada. Infelizmente, a hipertensão pulmonar primária é uma doença progressiva, que geralmente resulta em insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência respiratória.

[073] A hipertensão pulmonar secundária é um sério distúrbio que surge como uma complicação de outras condições como, por exemplo, escleroderma. Os tratamentos são similares àqueles para hipertensão pulmonar primária e, infelizmente, o prognóstico é o mesmo também.

[074] Outros distúrbios respiratórios que são frequentemente observados em indivíduos obesos incluem asma e falta de ar, sendo que ambas as condições são geralmente aliviadas pela perda de peso.

[075] Com relação às condições adversas e distúrbios associados ao sono, talvez a apneia do sono seja a mais preocupante. A apneia do sono é classificada como apneia do sono obstrutiva, a forma mais comum que ocorre quando os músculos da garganta relaxam, ou a apneia do sono central, que ocorre quando o cérebro não envia sinais adequados aos músculos que controlam a respiração. Adicionalmente, algumas pessoas possuem apneia do sono mista, que é uma combinação de apneia do sono obstrutiva e central. A apneia do sono significa literalmente "cessação de respiração". Essa é caracterizada por episódios repetitivos de obstrução das vias aéreas superiores que ocorrem durante o sono, geralmente associados a uma redução na saturação de oxigênio no sangue. Em outras palavras, as vias aéreas se tornam obstruídas em vários locais possíveis. A via aérea superior pode ser obstruída por excesso de tecido nas vias aéreas, amídalas grandes, e uma língua grande e geralmente inclui o relaxamento e colapso de músculos das vias aéreas durante o sono. Outro local de obstrução pode ser as passagens nasais. Às vezes a estrutura da mandíbula e vias aéreas pode ser um fator na apneia do sono.

[076] Os sinais e sintomas de apneia do sono obstrutiva e central se sobrepõem, às vezes tornando o tipo de apneia do sono mais difícil de se determinar. Os sinais e sintomas mais comuns de apneias do sono obstrutiva e central incluem: sonolência diurna excessiva (hipersônia); ronco alto; episódios observados de cessação de respiração durante o sono; despertar repentina acompanhado por falta de ar; despertar com a boca seca ou dor de garganta; cefaleia diurna; e/ou dificuldade em permanecer dormindo (insônia). O ronco perturbador pode ser uma característica mais proeminente de apneia do

sono obstrutiva, embora despertar com falta de ar pode ser mais comum com apneia do sono central.

[077] A apneia do sono é uma condição progressiva e pode ser muito séria; essa é uma condição potencialmente letal que exige atenção médica imediata. Os riscos de apneia do sono obstrutiva não-diagnosticada incluem ataques cardíacos, acidentes vasculares cerebrais, pressão sanguínea alta, doença cardíaca, batimento cardíaco irregular, e impotência. Ademais, a apneia do sono obstrutiva causa sonolência diurna que pode resultar em acidentes, perda de produtividade e problemas de relacionamento interpessoal. A gravidade dos sintomas pode ser leve, moderada ou severa.

[078] A apneia do sono é diagnosticada utilizando um teste de sono, denominado polissonografia, porém as metodologias de tratamento se diferem dependendo da gravidade do distúrbio. A apneia do sono leve é geralmente tratada por algumas mudanças no comporto; perder peso e dormir de um lado só são geralmente recomendados. Há dispositivos bucais orais (que ajudam a manter as vias aéreas abertas) que podem ajudar a reduzir o ronco de três maneiras diferentes. Alguns dispositivos (1) colocam a mandíbula para frente ou (2) elevam o palato mole ou (3) retêm a língua (de retroceder nas vias aéreas e bloquear a respiração).

[079] A apneia do sono moderada a severa é geralmente tratada com uma pressão das vias aéreas positiva contínua (C-PAP). C-PAP é uma máquina que sopra ar para dentro do nariz através de uma máscara para proteção do nariz, mantendo as vias aéreas abertas e desobstruídas. Para apneia mais severa, há uma máquina de nível de Bi (Bi-PAP). A máquina de nível de Bi é diferente daquela que sopra ar em duas pressões diferentes. Quando uma pessoa inala, a pressão é maior e quando exala, a pressão é menor.

[080] Algumas pessoas possuem deformidades faciais que podem

causar a apneia do sono. Simplesmente pode ser que sua mandíbula seja menor do que deveria ser ou podem possuir uma abertura menor na parte posterior da garganta. Algumas pessoas possuem amídalas grandes, a língua grande ou alguns outros tecidos que bloqueiam parcialmente as vias aéreas. A fixação de um septo desviado pode ajudar a abrir as passagens nasais. A remoção das amídalas e adenoides ou pólipos também pode ajudar. As crianças são muito mais propensas a ter suas amídalas e adenoides removidas. Os procedimentos cirúrgicos, como traqueostomia, uvulopalatofaringoplastia (UPPP), uvuloplastia assistida por laser (LAUP), sonoplastia, e miotomia mandibular são geralmente exigidos para tratar de maneira eficaz a apneia do sono. A perda de peso, entretanto, particularmente em uma pessoa obesa, pode aliviar significativamente a apneia do sono e outras condições adversas relacionadas ao sono como ronco alto ou similares.

[081] Relativamente recentemente, foi observada uma conexão entre obesidade e a ocorrência ou incidência aumentada de enxaquecas. As enxaquecas começam com dor leve, que aumenta de intensidade durante um curto período de tempo. Há dois tipos de enxaquecas. A enxaqueca comum afeta 80 a 85% de pessoas que sofrem de enxaqueca e a enxaqueca clássica com efeitos de aura em 15% de pessoas que sofrem de enxaqueca. Os sintomas associados às enxaquecas incluem dores de cabeça, sintomatologia psicológica como irritabilidade, depressão, fadiga, sonolência, agitação; sintomas neurológicos como fotofobia, fonofobia ou sintomas gastrointestinais como alteração no hábito intestinal, alteração de ingestão alimentar ou sintomas urinários como frequência urinária, auras que são déficits neurológicos e podem ser uma variedade de déficits para a população que sofre de enxaqueca, porém no indivíduo é geralmente estereotipada. Esses déficits podem ser escotoma visual ou desenhos visuais, hemiplegia, parestesia migratória, disartria, disfasia ou déjà vu.

A dor de cabeça é geralmente acompanhada por sensibilidade à luz ou sonora, fotofobia ou fonofobia, irritabilidade e concentração diminuída. Para esses indivíduos cujas dores de cabeça são causadas ou exacerbadas pela obesidade, o tratamento de acordo com a metodologia da presente invenção pode ser eficaz.

[082] Outras indicações para que a presente invenção seja facilmente adaptada incluem epilepsia e algumas indicações psiquiátricas como distúrbios de controle de impulsos.

[083] O topiramato é conhecido como um agente anti-epiléptico. Em dosagens anteriormente exigidas ou consideradas exigidas para eficácia, entretanto, a terapia de topiramato resultou em efeitos colaterais significativos, como observado aqui. A presente invenção, de acordo com a qual a dosagem de topiramato pode ser reduzida por administração concomitante de fentermina, reduz significativamente os efeitos colaterais de topiramato, a maioria se não todos são relacionadas à dose.

[084] Entre as indicações psiquiátricas, depressão é particularmente comum.

[085] "Depressão", como é bem conhecido, é manifestada por uma combinação de sintomas que interferem na capacidade de trabalhar, estudar, dormir, comer, e participar de atividades prazerosas. A depressão inclui depressão maior, especialmente depressão refratária, depressão bipolar, e a degeneração associada à depressão. Os sintomas de depressão incluem tristeza persistente, ansiedade, ou humor "vazio", sentimentos de desesperança, pessimismo, sentimentos de culpa, inutilidade, impotência, perda de interesse ou prazer nas atividades que costumavam gostar, inclusive sexo, energia reduzida, fadiga, dificuldade de concentração, recordar, tomar decisões, insônia, despertar muito cedo, ou dormir demais, perda de apetite e/ou de peso ou comer em excesso, pensamentos de morte ou suicídio; tentativas de

suicídio, agitação, irritabilidade, sintomas físicos persistentes que não respondem ao tratamento, como dores de cabeça, distúrbios digestivos e dor crônica.

[086] Outros transtornos psiquiátricos também podem ser tratados utilizando as composições e métodos da invenção. Esses transtornos incluem distúrbios de controle de impulsos, síndrome do pânico, transtorno de ansiedade geral, síndromes fóbicas de todos os tipos, mania, transtorno maníaco-depressivo, hipomania, depressão unipolar, transtornos de estresse, PTSD, transtornos somatoformes, distúrbios de personalidade, psicose e esquizofrenia.

[087] "Transtornos de Controle de Impulsos" são caracterizados por comportamentos prejudiciais exigidos em resposta a impulsos irresistíveis. A característica essencial de um transtorno de controle de impulsos é o fracasso em resistir a um impulso, ou tentação para realizar uma ação que é prejudicial à pessoa ou a outros. Os sintomas incluem uma sensação aumentada de tensão ou excitação antes de realizar uma ação, e então sensação de prazer, gratificação, ou liberação no momento de realizar a ação. Após a ação ser realizada, pode haver ou não arrependimento ou culpa. Inúmeros distúrbios podem ser caracterizados como distúrbios de controle de impulsos inclusive distúrbio explosivo intermitente, kleptomania, jogo patológico, piromania, tricotilomania, consumo compulsivo, automutilação repetitiva, vícios sexuais não-parafílicos, onicofagia severa, dermatilomania compulsiva, transtornos de personalidade com características impulsivas, déficit de atenção/distúrbio de hiperatividade, transtornos alimentares caracterizados por compulsão alimentar periódica, e distúrbios de abuso de substâncias como alcoolismo e vício em fármacos. A compulsão alimentar periódica e bulimia também são às vezes classificadas como transtornos de controle de impulsos.

Preparações farmacêuticas embaladas:

[088] Também são fornecidas preparações farmacêuticas embaladas para praticar os métodos em questão. A preparação embalada contém uma composição da invenção em um recipiente vedado, e tipicamente contém uma pluralidade de formas de dosagem individuais em um alojamento vedado, como em uma embalagem blister, porém também pode conter uma ou mais formas de dosagem em um único recipiente vedado. As formas de dosagem devem ser, por exemplo, formas de dosagem contendo 3,75 mg de fentermina em forma de liberação imediata e 23 mg de topiramato em forma de liberação controlada, ou, em um exemplo alternativo, 7,5 mg de fentermina em forma de liberação imediata e 46 mg de topiramato em forma de liberação controlada. Opcionalmente, as formas de com doses menores de um ou ambos os agentes ativos também podem ser incluídas, para titulação de dose e escalonamento de dose.

[089] Em algumas modalidades, as preparações farmacêuticas embaladas incluem instruções para um paciente realizar a administração de fármaco para efetuar a perda de peso, tratar obesidade, tratar condições associadas à obesidade, ou tratar outras condições como explicado antes aqui. Por exemplo, as instruções podem incluir a dose diária de topiramato que será administrada, a dose diária de fentermina que será administrada, e/ou o regime de dosagem para auto-administração de uma forma de dosagem de liberação controlada contendo ambos os agentes ativos. As instruções podem ser gravadas em um meio de gravação adequado ou impressas em um substrato como papel ou plástico. Como tais, as instruções podem estar presentes como um inserto de embalagem, no rótulo da embalagem, recipiente(s), ou componentes desses (ou seja, associados à embalagem ou sub-embalagem), etc. Em outras modalidades, as instruções estão presentes como um arquivo de dados de armazenamento eletrônico presente em um meio de armazenamento legível de computador adequado, por exemplo, CD-ROM, disquete, etc. Ainda em outras modalidades, as instruções reais

não estão presentes, porém meios para obter as instruções de uma fonte remota, por exemplo, através da internet, são fornecidos. Como um exemplo, um endereço da web deve ser incluído para conduzir os pacientes a um site da web onde as instruções podem ser visualizadas e/ou a partir do qual as instruções podem ser descarregadas. Conforme com as instruções individualmente, esses meios para obter as instruções são gravados em um substrato adequado.

[090] Alguns ou todos os componentes incluídos podem ser embalados em uma embalagem adequada para manter a esterilidade. Em muitas modalidades, os componentes são embalados em um elemento de contenção para fornecer uma única unidade facilmente manipulada, em que o elemento de contenção, por exemplo, caixa ou estrutura análoga, pode ou não ser um recipiente hermético, por exemplo, para preservar adicionalmente a esterilidade de alguns ou todos os componentes. Em alguns aspectos, uma embalagem vedada de formas de dosagem de liberação controlada é fornecida onde as formas de dosagem contêm fentermina em forma de liberação imediata e topiramato em forma de liberação controlada, por exemplo, liberação sustentada e liberação retardada. Alternativamente, as formas de dosagem contendo fentermina e contendo topiramato separadamente podem ser incluídas.

[091] Essa invenção é adicionalmente ilustrada pelos seguintes exemplos que não devem ser interpretados como limitativos. Embora qualquer método e material similar ou equivalente àqueles descritos aqui possa ser útil na prática ou teste da presente invenção, os métodos e materiais preferidos são descritos abaixo.

Exemplos:

[092] Os exemplos a seguir são apresentados para fornecer aos versados na técnica uma descrição e revelação completa de como realizar e utilizar a presente invenção, e não pretendem limitar o escopo

daquilo que os inventores consideram como sua invenção nem pretendem representar que os experimentos abaixo são todos ou os únicos experimentos realizados. Esforços foram feitos para garantir a precisão em relação aos números usados (por exemplo, quantidades, temperatura, etc.), porém alguns erros experimentais e desvios devem ser levados em consideração. Exceto onde indicado em contrário, as partes são partes em peso, o peso molecular é o peso molecular médio, a temperatura está em graus Celsius, e a pressão é ou está próxima à atmosférica.

Exemplo 1

[093] As microesferas de topiramato de liberação controlada são produzidas utilizando um processo de esferonização e extrusão para produzir um núcleo de matriz compreendido de topiramato, 40,0% w/w; celulose microcristalina (Avicel® PH102), 56,5 %w/w; e Methocel® A15 LV, 3,5% w/w. Os núcleos de topiramato foram então revestidos com celulose de etila, 5,47% w/w, e Povidone K30, 2,39% w/w.

[094] A composição das microesferas de topiramato preparada é a seguinte:

<u>Componente</u>	<u>%w/w</u>
Topiramato	36,85
celulose microcristalina,(Avicel® PH102)	52,05
metilcelulose (Methocel® A15 LV)	3,22
etilcelulose	5,47
polivinilpirrolidona (Povidone K30)	2,39

[095] O hidrocloreto de fentermina é revestido em esferas de açúcar para fornecer microesferas de fentermina de liberação imediata. Ambos os conjuntos de microesferas são então encapsulados em cada uma entre uma pluralidade de cápsulas, com cada cápsula contendo 3,75 mg de fentermina (como 4,92 mg de HCl fentermina) e 23 mg de topiramato.

Exemplo 2

[096] As microesferas de topiramato de liberação controlada e microesferas de fentermina de liberação imediata são preparadas como no Exemplo 1. Ambos os conjuntos de microesferas são então encapsulados em cada uma entre uma pluralidade de cápsulas, com cada cápsula contendo 7,5 mg de fentermina e 46 mg de topiramato.

Exemplo 3

[097] Em um estudo que compara a formulação de liberação controlada de topiramato de acordo com a presente invenção versus o topiramato de liberação imediata (Topamax®) em combinação com fentermina, a formulação de liberação controlada da presente invenção de topiramato possui um efeito inferior de 10 a 15% sobre a exposição de fentermina (figura 2).

[098] A média e comparações estatísticas de parâmetros de fentermina PK no plasma no estado estacionário em administrações de múltiplas doses são resumidas na Tabela 1.

Tabela 1 Média Aritmética (SD) e Comparação Estatística de Parâmetros Farmacocinéticos para Fentermina Plasmática

Parâmetros farmacocinéticos	Média +/- SD	Tratamento 2 Versus tratamento 4		
	Tratamento 2 (N=13)	Tratamento 4 (N=12)	90% de Intervalos de Confidênci a	% de Razão Média
AUC _{0-tau} (ng* h/mL)	2250 +/- 563	2530 +/- 644	(75,6, 105,3)	89,2
AUC ₀₋₉₆ (ng* h/mL)	464 +/- 1570	5550 +/- 1960	(67,1, 105,0)	84,0
AUC _{0-t} (ng* h/mL)	114 +/- 23,6	127 +/- 27,6	(78,8, 104,5)	90,7
C _{min, ss} (ng* h/mL)	9,84 +/- 7,24	14,6 +/- 11,3	(42,5, 109,0)	68,1

Parâmetros farmacocinéticos	Média +/- SD	Tratamento 2 Versus tratamento 4		
	Tratamento 2 (N=13)	Tratamento 4 (N=12)	90% de Intervalos de Confidência	% de Razão Média
$t_{max}(h)$	4,01 (1,04, 7,00)	4,54 (1,00, 10,0)		
$T_{\frac{1}{2}}(h)$	23,3+/- 6,17	2,63 +/ - 7,43		
$CL_{ss}/F (L/h)$	7,10 +/- 1,89	6,38 +/- 2,00		
$V_2/F (L/h)$	229 +/- 45,3	232 +/- 58,5		

T_{max} é apresentado como média (mínima, máxima)

Os parâmetros foram normalizados em dose e transformados por ln antes da análise

% de Razão Média = $100 * \text{ex} [(\text{Tratamento 2} - \text{Tratamento 4}) / \text{parâmetros transformados por ln}]$

Tratamento 1 (Teste): 7,5 mg de fentermina/50 mg de topiramato (Formulação A)

Tratamento 2 (Teste): 15 mg de fentermina/100 mg de topiramato (Formulação A)

Tratamento 4 (Referência): 15 mg de fentermina/100 mg de topiramato

Fonte: Tabelas 14.2, 1.8, 14.2, 1.10, 14.2, 1.12 e 14.2, 1.7

[099] Esse dados indicam uma extensão máxima inferior de exposição à fentermina entre os testes versus tratamentos de referência após a administração de múltiplas doses. Como tal, a formulação de liberação controlada de topiramato reduziu a interação de fármaco com fentermina que por sua vez irá reduzir os efeitos colaterais adicionais associados à fentermina.

Exemplo 4

[0100] Um paciente com obesidade e lipídeos elevados que exibe

um sopro cardíaco, falta de ar desproporcional ao peso e idade, baixa pressão sanguínea, edema nas pernas, e um BMI de 46 se submete a um ecocardiograma, que mostra a regurgitação mitral de 1-2+ e elevação leve na pressão arterial pulmonar de 36 mm.

[0101] A composição preparada no Exemplo 1 é administrada ao paciente sobre uma base diária, e o paciente procede adicionalmente com uma dieta de baixo teor de gordura, baixo teor de carboidrato e exercícios diários. Duas semanas após o início de seu programa de perda de peso esse relata que a tolerância aos exercícios é visivelmente aumentada e a pressão no peito e falta de ar anteriores mediante esforço passaram. O paciente perde peso continuamente no programa e após quatro meses pode-se esperar uma perda de ao menos 9,07 kg (20 libras). Pode-se esperar que a continuação do programa resulte em perda de peso adicional e aprimoramento adicional nas condições relacionadas à obesidade.

Exemplo 5

[0102] O procedimento do Exemplo 4 é repetido com um segundo paciente que possui um BMI maior que 40 e sofre de condições similares relacionadas à obesidade.

[0103] A composição preparada no Exemplo 2 é administrada ao paciente em uma base diária, e o paciente procede adicionalmente com uma dieta de baixo teor de gordura, baixo teor de carboidrato e exercícios diários. Duas semanas após o início do programa de perda de peso esse relata que sua tolerância a exercícios é visivelmente aumentada. O paciente perde peso continuamente no programa e após quatro meses pode-se esperar uma perda de ao menos 11, 33 quilos (25 libras). Pode-se esperar que a continuação do programa resulte em perda de peso adicional e aprimoramento adicional nas condições relacionadas à obesidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição para administração oral a um indivíduo para efetuar a perda de peso, caracterizada pelo fato de que compreende: uma dose de 3,75 mg de fentermina e uma dose de 23 mg de topiramato, ou uma dose de 7,5 mg de fentermina e uma dose de 46 mg de topiramato.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende uma forma de dosagem unitária.

3. Composição de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem proporciona liberação imediata da fentermina e liberação controlada do topiramato.

4. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o topiramato está contido dentro de um núcleo polimérico de liberação controlada, e a fentermina é fornecida como um revestimento de liberação imediata sobre o núcleo.

5. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem compreende uma pluralidade de núcleos revestidos em uma cápsula.

6. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem compreende um tablete.

7. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o tablete compreende ao menos dois segmentos distintos, sendo que ao menos um desses contém fentermina em forma de liberação imediata, e ao menos outro desses contém topiramato em forma de liberação controlada.

8. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem proporciona liberação sustentada do topiramato.

9. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem proporciona um nível sanguíneo

substancialmente constante de topiramato durante um período de tempo na faixa de 4 a 12 horas.

10. Composição de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o período de tempo está na faixa de 6 a 10 horas.

11. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem proporciona concentração plasmática máxima (Tmax) de topiramato alcançada 6 a 10 horas após a administração.

12. Composição de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem proporciona Tmax de topiramato alcançada 6 a 8 horas após a administração.

FIG. 1

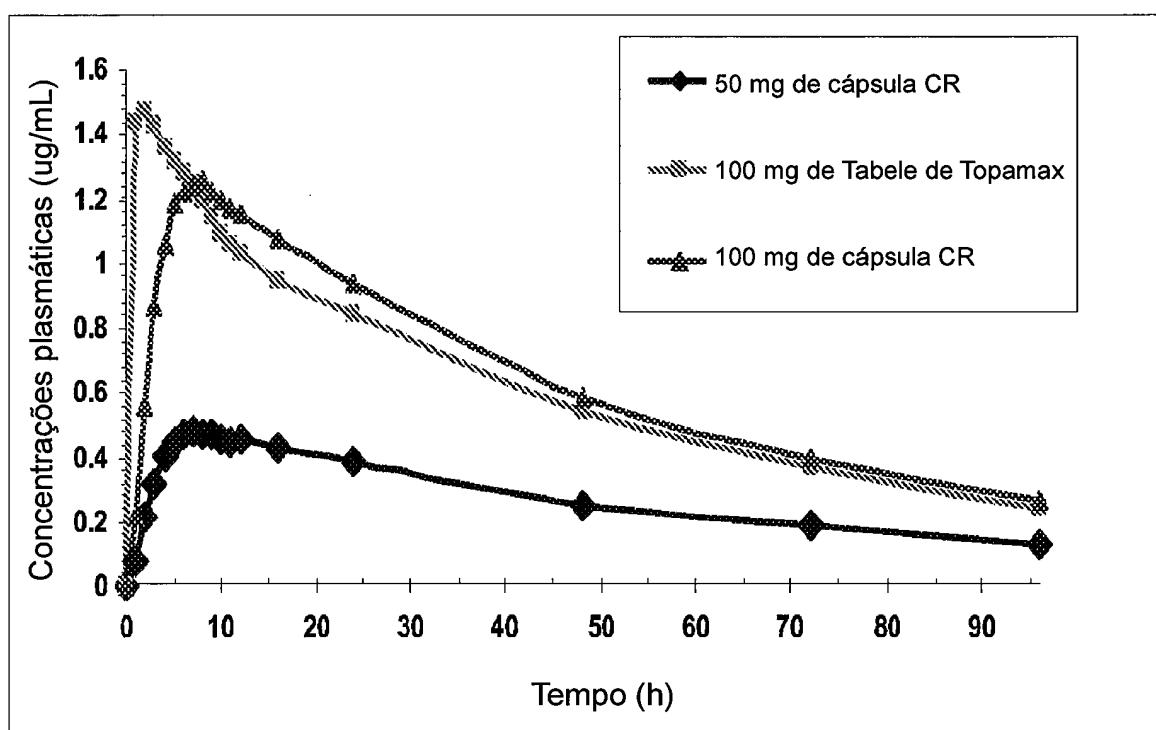


FIG. 2

