

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2013 年 9 月 26 日 (26.09.2013)



(10) 国际公布号
WO 2013/139266 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/35 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01) A61K 31/357 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2013/072909
- (22) 国际申请日: 2013 年 3 月 20 日 (20.03.2013)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201210080568.X 2012 年 3 月 23 日 (23.03.2012) CN
- (71) 申请人: 中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所 (INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES P.L.A. CHINA) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。
- (72) 发明人: 李松 (LI, Song); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。高春生 (GAO, Chunsheng); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。钟武 (ZHONG, Wu); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。王玉丽 (WANG, Yuli); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。杨美燕 (YANG, Meiyang); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。单利 (SHAN, Li); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。周辛波 (ZHOU, Xinbo); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。郑志兵 (ZHENG, Zhibing); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。王晓奎 (WANG,

Xiaokui); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市西城区阜成门外大街 2 号万通新世界广场 8 层, Beijing 100037 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: JOINT PRODUCT CONTAINING PHENTERMINE AND TOPIRAMATE AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 含芬特明和托吡酯的联合产品及其制备方法

(57) Abstract: Provided in the present invention is a joint product comprising a phentermine immediate-release pellet and a topiramate sustained-release pellet. The topiramate pellet comprises: a. a blank pellet core; b. an active medicament layer without adhesive agents and containing only topiramate, where the layer is arranged on the surface of the blank pellet core; and, c. a sustained-release coating layer containing an ethyl cellulose and PVP K30, where the sustained-release coating layer is arranged on the exterior of the active medicament layer. Also disclosed is a preparation method for the joint product.

(57) 摘要: 本发明提供了一种联合产品, 其中含有芬特明速释微丸和托吡酯的缓释微丸, 其中托吡酯微丸包含: a. 空白丸芯; b. 不含粘合剂只含托吡酯的活性药物层, 该层位于空白丸芯的表面; c. 含有乙基纤维素和 PVP K30 的缓释包衣层, 该缓释包衣层位于活性药物层的外部。本发明还公开了制备该联合产品的方法。



WO 2013/139266 A1

含芬特明和托吡酯的联合产品及其制备方法

技术领域

本发明涉及含有芬特明和托吡酯的联合产品及其制备方法，特别涉及含有芬特明、以及托吡酯的缓释微丸的联合产品及其制备方法。

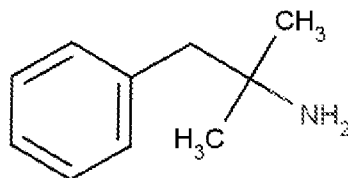
背景技术

肥胖症（obesity）是指体内脂肪堆积过多和（或）分布异常，体重增加，是一种多因素的慢性代谢性疾病，遗传因素、体力活动减少等因素使肥胖症发病率逐年攀升。肥胖症作为一种全身内分泌代谢疾病，不仅已成为一种全球性的威胁人类健康的流行病，而且还与高脂血症、高血压、糖尿病、冠心病等等有密切的联系（何仁等，肥胖症的药物治疗及其研究进展，海峡药学，2011，23(1):88-90）。因此，对肥胖症进行预防和治疗是非常重要的，目前预防和治疗肥胖症的措施主要有饮食治疗、运动治疗、药物治疗以及手术等。对于轻度肥胖患者，通过控制饮食和增加体育锻炼是有效的；但对于中度以上肥胖患者，减肥是一个长期的过程，单靠饮食和运动疗法往往不能完全解决问题，在此情况下，药物疗法是必要的。

目前用于预防和治疗肥胖症的药物主要是食欲抑制剂，特别是中枢食欲抑制剂，如苯丙胺、安非拉酮、苯丁胺、芬氟拉明、西布曲明（Sibutramine）以及抗抑郁药物中的氟西汀等，还有脂肪酶抑制剂奥利司他（商品名为赛尼可）等。然而上述药物均有不同程度的不良反应或毒副作用，比如心血管系统异常、心脏瓣膜异常、心律不齐、肺动脉高压、呼吸系统异常等。

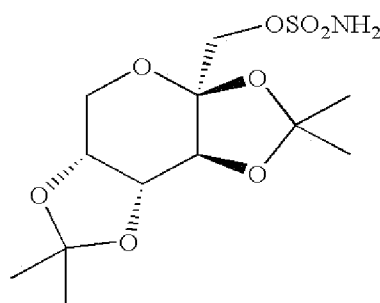
芬特明（Phentermine）（2-甲基-1-苯基-2-胺，又称苯丁胺）（式1），是一种针对肥胖者开发的在美国最受欢迎的食欲抑制剂，很长时间被FDA批准作为短期辅助性减肥药，配合运动、改变生活习惯和减少热量摄入等方式使患者达到减肥效果。它是一种短期修正神经递质剂，帮助存在严重体重问题的人纠正饮食行为，并通过改变饮食习惯实现永久性重塑体形的目的。目前临床上使用的剂型有：8mg规格的片剂，15mg和30mg规格的片剂和胶囊，18.75mg和37.5mg规格的片剂和胶囊，15mg和30mg规格的口腔崩解片，

以及 15mg 和 30mg 规格的缓释胶囊等。芬特明的疗效取决于剂量，服用者的年龄，性别，生理和精神状况等多种因素。但长期使用芬特明存在上瘾和其他一些不良症状（增加心率和血压）的危险。



式 1

托吡酯 (topiramate) (2,3,4,5-双-O-(1-甲基亚乙基)- β -D-吡喃果糖氨基磺酸酯) (式 2)，是一个由 FDA 于 1995 年批准的广谱神经治疗剂，临床上已应用多年，用于治疗某些癫痫发作病症和预防偏头痛 (E. Faught 等 (1996) Neurology 46:1684-1690)，还有大量文献公开了托吡酯在治疗糖尿病 (US7109174B2 和 US6362220B1)、神经功能障碍 (US6908902B2)、抑郁症 (US6627653B2)、精神病 (US6620819B2)、头痛 (US6319903B1) 和高血压 (US6201010B1) 等方面具有很好的疗效。



式 2

托吡酯为白色晶体粉末，有苦味，易溶于丙酮，氯仿，二甲亚砜和乙醇等有机溶剂，极易溶于氢氧化钠或磷酸钠等 pH 值为 9-10 的碱性溶液中，极微溶于水（室温），其溶解度只有约 9.8 mg/mL，其饱和溶液的 pH 值为 6.3 (Physician's Desk Reference, 56.sup.th ed., pp. 2590-2595 (2002))。托吡酯具有线性药物动力学特征，在体内可迅速、完全地被机体吸收。健康受试者口服 400mg 后，可在 2 小时达到平均血浆峰值浓度 (C_{max})。在日剂量 100mg-800mg 范围内，托吡酯的血药浓度与剂量呈线性关系，口服清除率较低 (22-36ml/min)，血浆半衰期较长 (19-25h)。在 0.5-250 μ m/ml

血浆浓度范围内，托吡酯与人体血浆蛋白结合率为 15-41%，且随血浆浓度的增大而降低。

最近发现联合使用低剂量的托吡酯和低剂量的苯丁胺能有效治疗肥胖症，且不良反应小。该复方制剂（3.75mg 芬特明/23mg 托吡酯）在两项分别名为 EQUIP 和 CONQUER 的 III 期临床试验中均达到主要考察指标的预期，与安慰剂相比，其可显著降低患者体重，更重要的是，该复方制剂显示出良好的安全性，未见该药导致 QT 延长，对认知和心理功能也无影响，试验中亦未见致畸病例，不良反应仅仅为口干及手指和脚趾发麻，多喝水可减轻这些不良反应（药理学进展，2009，33(12):576-577）

托吡酯治疗窗较窄，因血药浓度的波动经常会导致一些不良反应的发生，多数表现为与中枢神经系统相关的症状，如，共济失调、注意力受损、意识模糊、头晕、疲劳、感觉异常、嗜睡和思维异常等（Physician's Desk Reference, 60th ed., pp 2538-2447(2006)）。因此，为了提高患者依从性和改善药物功效，在芬特明和托吡酯的组合物中，将托吡酯制备成一天服药只需一次的缓释制剂显得尤为必要。

CN102112126 A 公开了一种组合物，包含低剂量的速释苯丁胺和低剂量托吡酯的缓释组合物，单位剂量的组合物含有 3.75mg 的苯丁胺和 23mg 的托吡酯。其中，托吡酯缓释组合物首先用 3.5%w/w 的甲基纤维素（Methocel A15LV，MC）为粘合剂将 40%w/w 的托吡酯和 56.5%w/w 的微晶纤维素（Avicel PH102）通过挤出滚圆法制备成托吡酯载药基质核心，然后进行缓释包衣，最终形成具有控释作用的托吡酯小球。然而，采用挤出滚圆的方式工艺较复杂，完成缓释微丸的制备既需要特殊的挤出滚圆设备，又同时需要包衣设备，使得制备生产过程周期较长，需要将半成品从一个装置转移到另一个装置，而且采用骨架和包衣两种方式来控制药物的释放速度，加大了药物释放特征的不确定性。

因此，现有技术中仍需要一种制备方法简便、释药理想、稳定性高、释药一致性好的含芬特明和缓释托吡酯的联合产品。

发明内容

经大量创造性研究，本发明提供了一种含芬特明和缓释托吡酯的联合产品，与现有技术相比，这种托吡酯缓释微丸在药物层中不

含粘合剂，具有缓释效果佳、处方简单、易操作、质量稳定、可控性强、重现性好等优点。具体地，本发明包括以下几个方面：

本发明的一个方面提供了一种联合产品，其含有芬特明或其盐、以及托吡酯缓释微丸，其中所述托吡酯缓释微丸包括空白丸芯、药物层和缓释包衣层，其特征在于，所述药物层中不含有粘合剂。

其中，药物层包含托吡酯，位于空白丸芯的表面，缓释包衣层包裹在药物层的外表面（其结构例如可参见图4）。

根据本发明的联合产品，其中所述粘合剂可以为本领域公知的任何粘合剂，其包括但不限于淀粉浆、糖浆、聚乙烯吡咯烷酮（聚维酮，PVP，如PVP K30）、甲基纤维素（MC）、乙基纤维素（EC）、高取代度的羟丙基纤维素（H-HPC）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羧甲基纤维素钠、明胶、阿拉伯胶中的一种或两种以上的混合物。在不含粘合剂对空白微丸进行托吡酯载药时，载药时间短，小丸粘连度低，而且，由于避免了托吡酯与粘合剂直接接触，大大增加了托吡酯药物的稳定性。

根据本发明的联合产品，其中缓释包衣层包括缓释材料和其它药用辅料，所述缓释材料可以为本领域公知的任何缓释材料，其包括但不限于乙基纤维素、Eudragit NE 30D、Eudragit RS 30D、Eudragit RL30D中的一种或两种以上的混合物。

根据本发明的联合产品，所述缓释包衣层还可以进一步包括增塑剂、致孔剂、抗粘剂、着色剂、遮光剂、芳香剂、甜味剂等中的一种或数种。其中，所述增塑剂包括但不限于甘油、丙二醇、聚乙二醇、三醋酸甘油酯、枸橼酸三乙酯、邻苯二甲酸酯和癸二酸二丁酯等或它们的混合物，优选三醋酸甘油酯；致孔剂包括但不限于聚乙二醇类、聚维酮、蔗糖、盐类、羟丙基纤维素、羟丙基纤维素等或它们的混合物，优选聚维酮（PVP K30）；抗粘剂包括但不限于滑石粉、硬脂酸镁、微粉硅胶等或它们的混合物，优选滑石粉；遮光剂包括但不限于二氧化钛等；着色剂包括但不限于铁黄、铁红、胭脂红、柠檬黄、日落黄、靛蓝等；芳香剂包括但不限于薄荷香精、柠檬香精、桔子香精、桉叶醇、丁香醇等；或甜味剂包括但不限于阿司巴甜、香兰素、山梨醇、甘露醇、人造香精等或它们的混合物。

在本发明的一个实施方案中，所述缓释包衣层中含有乙基纤维素和PVPK30。

发明人在经过大量的实验后发现，针对以上的托吡酯载药小丸，

采用含有乙基纤维素和 PVPK30 组合的缓释包衣层，相对于其他的缓释材料的包衣层，具有意想不到的良好效果。即，采用乙基纤维素和致孔剂 PVPK30 作为缓释包衣层材料所制备的托吡酯微丸具有更好的释药稳定性，能够保证多批样品的释药一致性，而且不需要经过包衣后热处理即能产生预期的缓控释效果。不仅简化了包衣工艺，还去除了包衣后热处理工艺对药物释放的影响因素。

优选地，其中所述乙基纤维素和 PVPK30 的重量比例为 (1: 0.20) ~ (1: 0.45)，例如为 (1: 0.25) ~ (1: 0.40)，例如为 (1: 0.30) ~ (1: 0.35)。

根据本发明的联合产品，其中所述缓释包衣增重（缓释材料与包衣底物的用量百分比，w/w）范围可以根据实验确定，一般来讲，缓释包衣增重范围为 2% ~ 30%，例如为 3%-20%，例如为 5%-15%，例如为 5%-10%，例如为 5%-8%，例如为 6%-8%。

根据本发明的联合产品，其中所述托吡酯缓释微丸药物层含有托吡酯，还可以进一步包含其他药学可接受辅料，例如可以是表面活性剂、崩解剂、芳香剂、甜味剂、抗粘剂、遮光剂等。其中，所述的表面活性剂包括阴离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂、两性离子型表面活性剂及非离子表面活性剂，包括但不限于十二烷基硫酸钠、十六醇硫酸钠、十八醇硫酸钠、十二烷基苯磺酸钠、二辛基琥珀酸酯磺酸钠、二己基琥珀酸磺酸钠、卵磷脂、脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、氧乙烯氧丙烯聚合物、聚氧乙烯 40 单硬脂酸酯、聚氧乙烯 50 硬脂酸酯、环氧乙烷三嵌段共聚物、环氧丙烷三嵌段共聚物、去水山梨糖醇单棕榈酸酯(司盘-40)、脱水山梨醇单硬脂酸酯(司盘-60)、单硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯硬脂酸酯等或它们的混合物；所述崩解剂包括但不限于微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素钠，交联聚乙炔吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠、预胶化淀粉、海藻酸、淀粉、泡腾崩解剂等或它们的混合物；抗粘剂包括但不限于滑石粉、硬脂酸镁、微粉硅胶，优选滑石粉；遮光剂包括但不限于二氧化钛等；芳香剂包括但不限于薄荷香精、柠檬香精、桔子香精、桉叶醇、丁香醇等；或甜味剂包括但不限于阿司巴甜、香兰素、山梨醇、甘露醇、人造香精等。

在本发明的一个实施方案中，其中所述托吡酯缓释微丸的药物层由托吡酯组成。

在本发明中，空白丸芯是指无生理活性的丸芯，可以包括但不限于糖丸、微晶纤维素丸、淀粉丸、或二氧化硅丸等，在本发明的一个实施方案中，所述空白丸芯是糖丸。所述空白丸芯的粒径可以为 $150\mu\text{m} \sim 1500\mu\text{m}$ ，例如为 $250\text{-}1000\mu\text{m}$ ，例如为 $300\text{-}900\mu\text{m}$ ，例如为 $400\text{-}850\mu\text{m}$ ，例如为 $610\text{-}750\mu\text{m}$ 。该空白丸芯可以从市售的渠道购得，还可以采用挤出滚圆法、流化床法等本领域常规的方式制得。

根据本发明的联合产品，其中托吡酯缓释微丸中，活性成份托吡酯占总联合产品重量的 $10\% \sim 50\%$ ，优选 $15\% \sim 45\%$ ，更优选 $20\% \sim 40\%$ 。单位制剂中活性成分的含量可以是 $0.1\text{mg} \sim 500\text{mg}$ ，优选 $1\text{mg} \sim 300\text{mg}$ ，更优选 $10\text{mg} \sim 250\text{mg}$ ，最优选 $10\text{mg} \sim 50\text{mg}$ ，最佳是 23mg 。

在本发明的一个优选的实施方式中，托吡酯缓释微丸的药物层含有托吡酯，缓释包衣层采用乙基纤维素为缓释包衣材料，PVP K30 为致孔剂，乙基纤维素和 PVP K30 的用量比为 $1: 0.20 \sim 1: 0.45$ 。

在本发明的另一个优选的实施方式中，托吡酯缓释微丸的药物层含有托吡酯，缓释包衣层采用乙基纤维素为缓释包衣材料，PVP K30 为致孔剂，乙基纤维素和 PVP K30 的用量比为 $1: 0.20 \sim 1: 0.45$ ，缓释包衣增重范围为 $5\% \sim 15\%$ 。

在本发明的另一个优选的实施方式中，空白丸芯为糖丸，托吡酯缓释微丸的药物层中包含托吡酯，缓释包衣层中乙基纤维素为缓释包衣材料，PVP K30 为致孔剂，乙基纤维素和 PVP K30 的用量比为 $1: 0.20 \sim 1: 0.45$ ，缓释包衣增重范围为 $5\% \sim 15\%$ 。

在本发明的又一个优选的实施方式中，空白丸芯为粒径为 $610\mu\text{m} \sim 750\mu\text{m}$ 的糖丸，托吡酯缓释微丸药物层中包含托吡酯，缓释包衣层中乙基纤维素为缓释包衣材料，PVP K30 为致孔剂，乙基纤维素和 PVP K30 的用量比为 $1: 0.25 \sim 1: 0.4$ ，缓释包衣增重范围为 $5\% \sim 10\%$ 。

在本发明的又一个优选的实施方式中，空白丸芯为粒径为 $610\mu\text{m} \sim 750\mu\text{m}$ 的糖丸，托吡酯缓释微丸药物层采用托吡酯作为活性药物，缓释包衣层中乙基纤维素为缓释包衣材料，PVP K30 为致孔剂，乙基纤维素和 PVP K30 的用量比为 $1: 0.25 \sim 1: 0.4$ ，缓释包衣增重范围为 $5\% \sim 8\%$ 。

在本发明的一个特别实施例中，空白丸芯为粒径为 $610\mu\text{m} \sim 750\mu\text{m}$ 的糖丸，托吡酯缓释微丸药物层为托吡酯，缓释包衣层中乙基纤维素为缓释包衣材料，PVP K30 为致孔剂，乙基纤维素和 PVP

K30的用量比为1: 0.3~1: 0.35, 缓释包衣增重范围为6%~8%。

根据本发明的联合产品, 其中的托吡酯缓释微丸 24 小时服用一次就可以达到良好的治疗效果, 体内血药浓度平稳, 能显著降低峰浓度, 具有良好的缓释效果。本发明的托吡酯缓释微丸, 体外释放度为: 1 小时不超过 35%, 4 小时在 30%-60% 之间, 8 小时在 60%-90% 之间, 16 小时不低于 90%; 优选 1 小时不超过 25%, 4 小时在 35%-55% 之间, 8 小时在 60%-85% 之间, 16 小时不低于 90%; 最优选 1 小时不超过 25%, 4 小时在 35%-55% 之间, 8 小时在 65%-85% 之间, 16 小时不低于 90%。

本发明的释放度优选的测定条件为, 照中国药典 2010 年版二部附录释放度测定法(附录 X D)第一法(用于缓释制剂或控释制剂), 采用中国药典 2010 年版二部附录溶出度测定法(附录 X C)第二法(浆法)中的装置, 以水(500ml)为释放介质, 37℃, 转速为每分钟 100 转, 于规定的不同时间取样分析。

根据本发明的联合产品, 其中所述芬特明或其盐的剂型为速释微丸, 口服后能迅速释放。

根据本发明的联合产品, 其中所述的芬特明的盐例如为其盐酸盐, 即盐酸芬特明。

根据本发明的联合产品, 其中所述的芬特明速释微丸中, 包含活性药物芬特明、填充剂和粘合剂, 所述填充剂包括但不限于微晶纤维素, 乳糖, 蔗糖等; 粘合剂包括但不限于淀粉浆、糖浆、聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮, PVP, 如 PVP K30)、甲基纤维素(MC)、乙基纤维素(EC)、高取代度的羟丙基纤维素(H-HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠、明胶、阿拉伯胶、海藻酸钠等。芬特明微丸中还可以进一步包含其他药学可接受辅料, 例如可以是表面活性剂、崩解剂、芳香剂、甜味剂、抗粘剂、遮光剂、增塑剂等。其中, 所述的表面活性剂包括阴离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂、两性离子型表面活性剂及非离子表面活性剂, 包括但不限于十二烷基硫酸钠、十六醇硫酸钠、十八醇硫酸钠、十二烷基苯磺酸钠、二辛基琥珀酸酯磺酸钠、二己基琥珀酸磺酸钠、卵磷脂、脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、氧乙烯氧丙烯聚合物、聚氧乙烯40单硬脂酸酯、聚氧乙烯50硬脂酸酯、环氧乙烷三嵌段共聚物、环氧丙烷三嵌段共聚物、去水山梨糖醇单棕榈酸酯(司盘-40)、脱水

山梨醇单硬脂酸酯(司盘-60)、单硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯硬脂酸酯等或它们的混合物；所述崩解剂包括但不限于微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素钠，交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠、预胶化淀粉、海藻酸、淀粉、泡腾崩解剂等或它们的混合物；抗粘剂包括但不限于滑石粉、硬脂酸镁、微粉硅胶，优选滑石粉；遮光剂包括但不限于二氧化钛等；芳香剂包括但不限于薄荷香精、柠檬香精、桔子香精、桉叶醇、丁香醇等；甜味剂包括但不限于阿司巴甜、香兰素、山梨醇、甘露醇、人造香精等；增塑剂包括但不限于甘油、丙二醇、聚乙二醇、三醋酸甘油酯、枸橼酸三乙酯、邻苯二甲酸酯和癸二酸二丁酯等。

根据本发明的联合产品，其中所述的芬特明速释微丸中，活性成份芬特明占芬特明微丸总重量的 1%~30%，优选 2%~20%，更优选 3%~15%。单位制剂中活性成分的含量可以是 1mg~40mg，优选 2mg~35mg，更优选 3mg~30mg，最优选 3.5mg~20mg，最佳是 3.75mg~15mg。所述芬特明的量或剂量是指芬特明本身的量或剂量，当使用芬特明的盐时，需要进行换算，例如，当芬特明的剂量是 3.75mg 时，其对应于 4.92mg 的盐酸芬特明。

根据本发明的联合产品，其中所述的芬特明速释微丸的溶出速度为，30 分钟溶出度至少为标示量的 80%以上，优选为 15 分钟溶出度至少为标示量的 80%以上；最优选为 5 分钟溶出度至少为标示量的 80%以上。

本发明所制备的芬特明速释微丸，粒径可以是 150 μ m~1500 μ m，优选 300 μ m~1000 μ m，更优选 400 μ m~850 μ m，最优选 610 μ m~750 μ m。

本发明的芬特明微丸和托吡酯微丸可以进一步制备成各种适宜的制剂，例如可以装胶囊制备成芬特明托吡酯复方胶囊剂，或者压片制成片剂等。

根据本发明的联合产品，其为胶囊剂或片剂。在本发明的一个实施方案中，所述联合产品为胶囊剂。

根据本发明的联合产品，单位制剂中托吡酯的含量可以是 1mg~500mg，芬特明的含量可以是 1mg~40mg；优选托吡酯的含量为 5mg~300mg，芬特明的含量为 2mg~35mg；更优选托吡酯

含量为 10mg ~ 250mg, 芬特明的含量为 3mg ~ 30mg; 最优选托吡酯含量为 20mg ~ 100mg, 芬特明的含量为 3.5mg ~ 20mg; 最佳的托吡酯含量为 23mg ~ 92mg, 芬特明的含量为 3.75mg ~ 15mg。

在本发明的一个实施方式中, 单位制剂中含有托吡酯 23mg, 芬特明 3.75mg; 在另一个实施方式中, 单位制剂中含有托吡酯 46mg, 芬特明 7.5mg; 在又一个实施方式中, 单位制剂中含有托吡酯 92mg, 芬特明 15mg。

本发明的另一方面涉及本发明所述的联合产品中托吡酯缓释微丸的制备方法, 其包括以下步骤:

- a. 取药物层的成分, 加入适量溶剂溶解, 取该药液对空白丸芯进行包衣上药, 得到载药小丸;
- b. 取缓释包衣层的成分, 对步骤 a 获得的载药小丸进行缓释包衣。

根据本发明的制备方法, 其中步骤 b 包括以下步骤:

取缓释包衣层的成分, 溶解于溶剂中, 对步骤 a 获得的载药小丸进行缓释包衣。

在本发明的实施方案中, 所述托吡酯缓释微丸的制备方法包括以下步骤:

- a. 取托吡酯以及任选的药物层其他辅料, 加入适量溶剂, 在搅拌状态下加热溶解, 取空白丸芯置于流化床一步制粒包衣锅中, 将上述药液在搅拌状态下进行上药包衣, 得到载药微丸;
- b. 将缓释包衣材料以及任选的缓释包衣层其他辅料溶解于溶剂中, 在搅拌状态下加热溶解, 搅匀, 过 100 目筛, 即得缓释包衣液;
- c. 取上述载药微丸, 在流化床中将缓释包衣溶液喷雾于载药小丸表面, 得到托吡酯缓释微丸。

根据本发明的制备方法, 其中所述溶剂为水、乙醇、丙酮、丙二醇、氯仿或它们的混合物, 例如所述溶剂为水和乙醇的混合物。例如, 可以是 50% 乙醇水溶液、70% 乙醇水溶液、95% 乙醇水溶液。

在本发明的一个具体实施方式中, 托吡酯微丸的制备工艺如下:

- a. 取主药托吡酯, 用乙醇溶液溶解, 配制成浓度为 15-25% (w/v)、优选 20% (w/v) 的上药包衣溶液。取空白丸芯置于流化

床一步制粒包衣锅中，将上述上药包衣液在搅拌状态下进行上药包衣，得载药丸芯。

b. 将缓释包衣材料乙基纤维素溶于乙醇溶液，其浓度在 3-8% (w/v) 范围内，优选为 5-7% (w/v) 范围内，并加入适量特定的致孔剂 PVP K30，在搅拌状态下加热溶解，搅匀，过 100 目筛，将其雾化喷入流化床底喷包衣锅中的载有托吡酯活性药物层的载药丸芯上进行缓释包衣。

在流化床内上药包衣以及缓释包衣的工艺参数可以根据实际情况进行调整，优选的工艺参数为：

上药包衣-进风温度为 50 ~ 70℃ (使锅内温度保持在 40±2℃)；进风压力为 0.3 ~ 0.5bar；雾化压力为 1.0 ~ 2.0bar；喷液速率为 5 ~ 15g/min。

缓释包衣-进风温度为 40 ~ 45℃ (使锅内温度保持在 30 ~ 35℃)；进风压力为 0.3 ~ 0.5bar；雾化压力为 1.0 ~ 2.0bar；喷液速率为 3 ~ 12g/min。

在本发明中，所述芬特明速释微丸可采用本领域常规的微丸制备方法进行制备，例如，可采用离心制粒法、挤出滚圆法、以及流化床上药包衣法等。

具体地，可采用以下方法制备：将 400g 空白蔗糖丸芯置于离心造粒机中，称取芬特明或其盐加到造粒机的饲料器中，喷洒黏合剂和其他辅料使药粉均匀层积于母核上，供粉完毕，取出，干燥，即得芬特明速释载药微丸；还可以采用以下方法制备：称取芬特明或其盐，与填充剂及其他辅料混合均匀，加入黏合剂制得适宜的软材，将软材置于挤出滚圆机内，挤出滚圆，制得的微丸干燥，筛分，即为芬特明速释载药微丸；也可以采用以下方法制备：称取过芬特明或其盐，和适量黏合剂及其他辅料，用适宜的溶剂溶解，得含药包衣溶液。称取空白丸芯，置于流化床底喷包衣锅中，在空白丸芯处于流化状态下，将含药包衣溶液以底喷的方式喷雾于空白丸芯表面，上药结束后，物料继续流化 5 分钟，取出，即得芬特明速释载药微丸。

本发明还涉及本发明的联合产品在制备减肥、降血脂、降血压和治疗精神神经疾病的药物中的用途。

本发明还涉及本发明的联合产品在制备治疗高脂血症、高血压、糖尿病或冠心病的药物中的用途。

本发明还涉及用于实现受试者减肥、降血脂、降血压和治疗精神神经疾病的方法,其包括给予有需要的受试者治疗有效量的本发明的联合产品。

在本发明中,所述单位制剂是指物理上分散的单元,适合作为待治疗个体的单位剂量。即,所述组合物配制为分散的剂量单位,各含有预定的“单位剂量”的量的活性剂,所述量计算为与所需的药用载体一起产生期望的治疗效应。

在本发明中,所述缓释微丸也可称为控释微丸或者缓释/控释微球。

本发明中术语“联合产品”是指将芬特明或其盐和托吡酯联合应用,该联合产品可以是由芬特明或其盐和托吡酯两种活性成分组成的一种药物组合物,也可以是由芬特明或其盐和托吡酯分别制成的两种药物组合物。优选地,两种药物组合物分别为:含有芬特明或其盐的速释制剂,优选速释微丸;含有托吡酯的缓释或控释的制剂,优选缓释微丸。该联合产品中,所述的芬特明或其盐以及托吡酯可以同时或分开施用到需要治疗的个体中;或者先施用芬特明或其盐,间隔一定时间后再施用托吡酯;或者先施用托吡酯,间隔一定时间后再使用芬特明或其盐;所述间隔时间可根据两种药物的药理学和药代学特点确定。

附图说明

图 1 实施例 6 中三批托吡酯缓释包衣微丸在水中的释放度曲线

图 2 实施例 6 中第一批托吡酯缓释包衣微丸在不同释放介质中的释放度曲线

图 3 实施例 6 中第一批托吡酯缓释包衣微丸在不同转速条件下的释放度曲线

图 4 本发明的托吡酯缓释微丸结构示意图

图 5 托吡酯缓释微丸体内血药浓度曲线

图 6 芬特明微丸的溶出曲线

具体实施方式

下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述,但是本领域技术人员将会理解,下列实施例仅用于说明本发明,而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件

进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。

以下具体方式中除非特别指出，否则所得参数均按下式计算：

$$\text{微丸上药率}(\%) = (W_{\text{微丸总重量}} - W_{\text{空白丸芯量}}) / W_{\text{原料药用量}} \times 100\%$$

$$\text{缓释包衣增重}(\%) = (W_{\text{缓释包衣后微丸总重量}} - W_{\text{缓释包衣前微丸总重量}}) / W_{\text{缓释包衣后微丸总重量}} \times 100\%$$

$$\text{微丸粘连度} = (W_{\text{包衣后微丸总重量}} - W_{\text{未粘连微丸总重量}}) / W_{\text{包衣后微丸总重量}} \times 100\%$$

在本发明的实施例中，除非特别指出，均采用以下方法测定托吡酯的释放度。按中国药典 2010 年版二部附录释放度测定法(附录 X D)第一法(用于缓释制剂或控释制剂)，采用中国药典 2010 年版二部附录溶出度测定法(附录 X C)第二法(浆法)装置，以水(500ml)为释放介质，转速为每分钟 100 转，37℃。于规定时间取样 5ml(同时补充等量介质)，滤过，取续滤液为供试品溶液。采用高效液相色谱法(中国药典 2010 年版二部附录 V D)，用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂，柱温为 35℃，50%甲醇为流动相，示差检测器，流速为每分钟 1.5ml。取供试品溶液 200μl，注入液相色谱仪，记录主药托吡酯的峰面积；另取托吡酯对照品，同法测定，外标法计算不同时间药物的累积释放百分率。

实施例 1 含粘合剂与不含粘合剂的含药溶液的上药包衣比较处方：

处方	托吡酯 (g)	粘合剂 (g)				50% 乙醇 (ml)
		HPMC	PVP	HPC	不含粘合剂	
1	230	6.9g	--	--	--	1150
2	230	--	6.9g	--	--	1150
3	230	--	--	6.9g	--	1150
4	230	--	--	--	--	1150

制备方法：

称取 230g 托吡酯原料 4 份，分别加 50%乙醇适量，在 40℃-50℃

加热状态下搅拌, 溶解; 再分别称取 HPMC(E5)、PVP K30、HPC 各 6.9g, 依次加入第一份、第二份、和第三份溶液中, 第四份不加粘合剂, 在 40℃-50℃加热状态下搅拌, 溶解, 加 50%乙醇至 1150ml, 即得含不同粘合剂的含药包衣溶液。

称取 500g 蔗糖丸芯 (610 μ m ~ 750 μ m), 置于流化床底喷包衣锅中, 设置进风温度为 55℃ (使锅内温度保持在 40 $\pm$ 2℃); 进风压力为 0.35bar; 雾化压力为 1.5bar; 喷液速率为 5 ~ 15g/min (根据流化状态随时调整)。在蔗糖丸芯处于流化状态下, 将含药包衣溶液以底喷的方式喷雾于空白丸芯表面, 上药结束后, 物料于 45℃继续流化 5 分钟, 得到含不同粘合剂的载药小丸, 称重, 结果见表 1。

表 1 含粘合剂与不含粘合剂的含药溶液的上药包衣结果

考察指标	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4
粘连度(%)	7.8	3.7	5.5	2.1
上药时间(min)	71	62	68	54
微丸上药率(%)	94.2	93.7	95.1	95.4

实施例 2 以不同溶剂为溶媒的含药包衣溶液的上药包衣结果

称取 230g 托吡酯原料 4 份, 分别加适量的 50%乙醇、70%乙醇、95%乙醇、以及无水乙醇, 在 40℃-50℃加热状态下搅拌, 溶解, 补加相应的溶媒至 1150ml, 即得以不同溶剂为溶媒的含药包衣溶液。

称取 500g 蔗糖丸芯 (610 μ m ~ 750 μ m), 置于流化床底喷包衣锅中, 设置进风温度为 55℃ (使锅内温度保持在 40 $\pm$ 2℃); 进风压力为 0.35bar; 雾化压力为 1.5bar; 喷液速率为 5 ~ 15g/min (根据流化状态随时调整)。在蔗糖丸芯处于流化状态下, 将以不同溶剂为溶媒的含药包衣溶液以底喷的方式喷雾于空白丸芯表面, 上药结束后, 物料于 45℃继续流化 5 分钟, 得到以不同溶剂为溶媒的上药包衣的载药小丸, 称重, 结果见表 2。

表 2 以不同溶剂为溶媒的含药包衣溶液的上药包衣结果

考察指标	50%乙醇	70%乙醇	95%乙醇	无水乙醇
粘连度(%)	2.1	2.2	1.9	1.8
上药时间(min)	54	50	48	44

微丸上药率(%)	95.4	94.5	91.6	90.4
----------	------	------	------	------

实施例 3 不同粒径空白丸芯的托吡酯缓释微丸释放度比较处方

载药微丸处方:

处方	托吡酯(g)	空白丸芯	
		粒径范围 (μm)	重量 (g)
5	230	300 ~ 400	500
6	230	500 ~ 610	500
7	230	610 ~ 750	500

缓释包衣层配方:

处方	乙基纤维素 (g)	PVP K30 (g)
5	50	16.5
6	40	13.2
7	30	10.0

制备方法:

(1) 称取 230g 托吡酯原料, 加 50%乙醇适量, 在 40℃-50℃加热状态下搅拌, 溶解, 加 50%乙醇至 1150ml, 即得含药包衣溶液。

分别称取 300 μm ~ 400 μm 、500 μm ~ 610 μm 、610 μm ~ 750 μm 蔗糖丸芯各 500g, 置于流化床底喷包衣锅中, 设置进风温度为 55℃(使锅内温度保持在 40 $\pm$ 2℃); 进风压力为 0.35bar; 雾化压力为 1.5bar; 喷液速率为 5 ~ 15g/min (根据流化状态随时调整)。在蔗糖丸芯处于流化状态下, 将含药包衣溶液以底喷的方式喷雾于空白丸芯表面, 上药结束后, 物料于 45℃继续流化 5 分钟, 得托吡酯载药微丸。

(2) 称取处方量的乙基纤维素 (EC), 加适量 95%乙醇溶解, 再加入处方量的 PVP K30 溶解, 加 95%乙醇至适量, 得缓释包衣液。

(3) 取以上不同粒径的托吡酯载药丸芯各 500g, 分别置于流化床底喷包衣锅中, 设置进风温度为 40 ~ 45℃ (使锅内温度保持在

30 ~ 35℃) ; 进风压力为 0.35bar; 雾化压力为 1.5bar; 喷液速率为 3 - 12g/min。在载药小丸处于流化状态下, 将上述 3 个处方的缓释包衣溶液以底喷的方式分别喷雾于对应的不同粒径大小的载药小丸表面, 得到不同粒径大小的托吡酯缓释微丸, 缓释包衣增重分别为 10.9%、8.8%、6.7%。经计算, 微丸粘连度分别为 2.2%、2.1%、1.8%。

所制备的托吡酯缓释微丸的药物释放度测定结果见表 3。

表 3 不同粒径微丸的释放度评价结果

处方	空白丸芯粒径	释放度 (%)					
		1 小时	4 小时	8 小时	12 小时	16 小时	20 小时
5	300 ~ 400 μ m	21.6	55.5	88.1	98.5	100.4	101.2
6	500 ~ 610 μ m	16.7	49.5	80.6	92.4	98.5	99.6
7	610 ~ 750 μ m	19.4	56.8	85.4	96.2	99.8	100.4

实施例 4 Eudragit (优特奇) 缓释材料包衣的托吡酯缓释微丸的制备

缓释包衣处方:

处方	8	9	10
载药微丸	500 g	500 g	500 g
Eudragit RS30D	133 g (相当于干树脂 40g)	--	--
Eudragit NE30D	--	167 g (相当于干树脂 50g)	--
Eudragit RL30D	--	--	200 g (相当于干树脂 60g)
滑石粉	20	25	30
水	246	309	370

制备方法:

分别取处方量的 Eudragit RS30D, Eudragit NE 30D, Eudragit RL30D 水分散体, 加入一倍量的水, 搅匀; 将处方量的滑石粉加入

到剩余量的水中，用高剪切匀化机匀化 3min，将此混悬液缓慢倒入上述水分散体中，搅匀，过 80 目筛，即得缓释包衣液。

取实施例 1 中处方 4 制备的载药微丸 500g 置于流化床底喷包衣锅中，设置进风温度为 25~30℃（使锅内温度保持在 23~25℃）；进风压力为 0.35bar；雾化压力为 1.5bar；喷液速率为 3~5g/min。在载药小丸处于流化状态下，分别将上述 3 种缓释包衣溶液以底喷的方式喷雾于载药小丸表面，得到 3 种分别以 Eudragit RS30D，Eudragit NE 30D，和 Eudragit RL30D 为缓释包衣材料的托吡酯缓释微丸，缓释包衣增重分别为 9.7%、11.9%、和 13.9%。所得托吡酯缓释微丸于 40℃ 高温烘箱中进行 24 小时老化热处理。经计算，微丸粘连度分别为 2.8%、2.7%、3.0%。

药物释放度测定结果见表 4。

表 4 不同缓释包衣材料制备的托吡酯缓释微丸的释放度评价结果

处方	释放度 (%)					
	1 小时	4 小时	8 小时	12 小时	16 小时	20 小时
8	19.6	44.6	70.2	88.3	97.7	99.7
9	15.5	34.4	66.3	77.9	92.2	94.8
10	16.4	36.5	68.3	79.4	95.1	98.5

实施例 5 托吡酯缓释微丸的制备 缓释包衣处方

处方	11	12	13
EC	30g	30g	30g
PVP K30	9g	9.6g	10.5g

制备方法：

分别按上述处方用量比例，将乙基纤维素用适量 95%乙醇，溶解，再分别加入比例量的 PVP K30，溶解，即得缓释包衣液。

取实施例 1 中以不含粘合剂的含药包衣溶液制备的载药微丸 500g 置于流化床底喷包衣锅中，设置进风温度为 40~45℃（使锅内温度保持在 30~35℃）；进风压力为 0.35bar；雾化压力为 1.5bar；喷液速率为 3~12g/min。在载药小丸处于流化状态下，分别将乙基

纤维素与 PVP K30 不同比例的缓释包衣溶液以底喷的方式喷雾于载药小丸表面，缓释包衣增重分别为 6.56%，6.65%，和 6.79%，得到乙基纤维素与 PVP K30 不同比例的托吡酯缓释微丸，经计算，微丸粘连度分别为 2.3%、2.4%、2.1%。药物释放度测定结果见表 5。

表 5 处方 11-13 制备的托吡酯缓释微丸释放度评价结果

处方	释放度 (%)					
	1 小时	4 小时	8 小时	12 小时	16 小时	20 小时
11	17.4	36.6	64.3	82.5	90.7	95.5
12	21.8	47.6	76.4	91.3	95.7	97.8
13	24.2	51.4	83.8	99.7	99.6	100.2

实施例 6 工艺重现性实验

(1) 不含粘合剂托吡酯载药丸芯的制备

称取 276g 托吡酯原料，加 70%乙醇适量，在 40℃-50℃加热状态下搅拌，溶解，加 70%乙醇至 1380ml，即得含药包衣溶液。

称取 610μm ~ 750μm 蔗糖丸芯 600g，置于流化床底喷包衣锅中，设置进风温度为 55℃（使锅内温度保持在 40±2℃）；进风压力为 0.35bar；雾化压力为 1.5bar；喷液速率为 5 ~ 15g/min（根据流化状态随时调整）。在蔗糖丸芯处于流化状态下，将含药包衣溶液以底喷的方式喷雾于空白丸芯表面，上药结束后，物料于 45℃继续流化 5 分钟，得到不含粘合剂的托吡酯载药丸芯，称重，记录上药结束后微丸的总重量 W_总，计算微丸的上药率和出品率，见表 6。

表 6 不含粘合剂的托吡酯载药丸芯的工艺重现性结果

样品批次	制备规模 (制剂单位/批)	主药投料 量(g/批)	蔗糖丸芯 量(g/批)	载药丸芯 出品量(g/批)	上药率 (%)	出品率 (%)
1	12000	276	600	864	95.7	98.6
2	12000	276	600	862	94.9	98.4
3	12000	276	600	863	95.3	98.5

备注：每个制剂单位的托吡酯剂量按 23mg 计；出品率为载药丸芯量除以原辅料投料总量

(2) 托吡酯缓释包衣微丸的制备

称取乙基纤维素 48g, 加适量 95%乙醇, 在 40℃-50℃加热状态下搅拌, 溶解, 再加入 PVP K30 约 16.2g, 在 40℃-50℃加热状态下搅拌, 溶解, 搅匀, 加 95%乙醇至 1152ml, 即得缓释包衣液。

取以上制备的载药微丸 800g 置于流化床底喷包衣锅中, 设置进风温度为 40~45℃ (使锅内温度保持在 30~35℃); 进风压力为 0.35ba; 雾化压力为 1.5bar; 喷液速率为 3-12g/min。在载药小丸处于流化状态下, 将缓释包衣溶液以底喷的方式喷雾于载药小丸表面, 得到三批托吡酯缓释微丸, 缓释包衣增重分别为 6.87%, 6.98%, 和 7.08%, 经计算, 微丸粘连度分别为 2.1%、2.0%、2.1%。结果见图 1、表 7。

表 7 托吡酯缓释包衣微丸的工艺重现性试验结果

样 品 批 次	制备 量(制 剂单 位/批)	载药 丸芯 量 g/ 批	乙基 纤维 素量 g/ 批	PVP K30 量 g/ 批	托吡 酯缓 释微 丸 g/批	成品 率 (%)	释放度 (%)			
							1 小 时	4 小 时	8 小时	16 小 时
批 1	10000	800	48	16.2	859	99.3	14.4	37.2	68.5	96.4
批 2	10000	800	48	16.2	860	99.5	15.1	38.6	69.5	96.8
批 3	10000	800	48	16.2	861	99.6	15.9	39.1	68.8	96.4

实施例 7 不同溶出介质对于托吡酯缓释微丸释放度的影响

为了验证本发明的缓释微丸的释放度是否受酸、碱溶媒的影响, 分别配制 0.1mol/L HCl (pH1.2) 作为人工胃液, 0.2 mol/L 磷酸盐缓冲液 (pH6.8) 作为人工小肠液, 分别以上述介质和水 (500ml) 为释放介质, 转速为每分钟 100 转, 37℃。于 1、2、4、8、12、16、20、24 小时取样 5ml(同时补充等量介质), 滤过, 取续滤液为供试品溶液。采用高效液相色谱法 (中国药典 2010 版二部附录 VD), 用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 50%甲醇为流动相, 示差检测器, 流速为每分钟 1.5ml。取供试品溶液 200μl, 注入液相色谱仪, 记录主药托吡酯的峰面积, 另取托吡酯对照品, 同法测定, 外标法计算不同时间药物的累积释放百分率。绘制实施例 6(2) 中第一批的样品在以上介质中的释放曲线, 结果图 2。由结果可以看出, 托吡酯缓释微丸在人工胃液、水以及人工小肠液中的药物释放曲线基本一

致（由于托吡酯在 pH1.2 的人工胃液里不稳定，发生降解反应，本实验人工胃液释放度数据是主药托吡酯和降解产物加和值），说明本品能在胃肠道不同的部位恒定释放药物，能够保证活性成分托吡酯有稳定的药理效果。

实施例 8 不同转速对于托吡酯缓释微丸释放度的影响

为了验证本发明的缓释微丸的释放度是否受胃肠蠕动的影响，分别设置每分钟 50 转，75 转和 100 转的转速，以水（500ml）为释放介质，37℃。于 1、2、4、8、12、16、20、24 小时取样 5ml（同时补充等量介质），滤过，取续滤液为供试品溶液。采用高效液相色谱法（中国药典 2010 版二部附录 VD），用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂，50% 甲醇为流动相，示差检测器，流速为每分钟 1.5ml。取供试品溶液 200 μ l，注入液相色谱仪，记录主药托吡酯的峰面积，另取托吡酯对照品，同法测定，外标法计算不同时间药物的累积释放百分率。绘制实施例 6（2）中第一批的样品在以上不同转速条件下的释放曲线，结果图 3。由结果可以看出，托吡酯缓释微丸在每分钟 50-100 转的转速范围内的药物释放曲线基本一致，说明本品能在胃肠道不同蠕动状态下恒定释放药物，能够保证活性成分托吡酯有稳定的药理效果。

实施例 9 释药一致性研究

按实施例 4 的方法将处方 8-10 重复三批，考虑其释药一致性。结果见表 8。

表 8 托吡酯缓释微丸的释药均一性结果（平均值 $\pm$ 标准差）

处方	不同时间药物释放度（%）（平均值 $\pm$ 标准差）				
	1 小时	4 小时	8 小时	16 小时	20 小时
处方 8	19.6 $\pm$ 8.7	51.2 $\pm$ 8.3	75.2 $\pm$ 9.8	93.3 $\pm$ 9.1	95.7 $\pm$ 5.2
处方 9	15.1 $\pm$ 7.1	38.8 $\pm$ 7.4	68.7 $\pm$ 8.7	92.9 $\pm$ 9.8	95.3 $\pm$ 4.1
处方 10	14.4 $\pm$ 8.8	36.5 $\pm$ 8.3	65.3 $\pm$ 9.6	92.4 $\pm$ 8.1	95.1 $\pm$ 5.2
实施例 6	14.4 $\pm$ 2.5	37.2 $\pm$ 1.8	68.5 $\pm$ 1.4	96.4 $\pm$ 1.2	100.2 $\pm$ 0.9

实施例 10

处方：

药物层

处方	托吡酯 (g)	十二烷基硫酸钠(g)	吐温 80 (g)	滑石粉 (g)
14	230	3.45	--	--
15	230	--	6.90	--
16	230	--	--	11.5

缓释层

名称	用量
EC (g)	30
PVP K30 (g)	10.0
滑石粉(g)	3.0
95%乙醇 (ml)	720

制备方法：

(1) 称取以上处方量的药物层各成分，加 50%乙醇适量，在 40℃-50℃加热状态下搅拌，溶解（处方 14，15）或混悬（处方 16），加 50%乙醇至 1150ml，即得含药包衣溶液（处方 14，15）或混悬液（处方 16）。

称取 610μm ~ 750μm 蔗糖丸芯各 500g，置于流化床底喷包衣锅中，设置进风温度为 55℃（使锅内温度保持在 40±2℃）；进风压力为 0.35bar；雾化压力为 1.5bar；喷液速率为 5~15g/min（根据流化状态随时调整）。在蔗糖丸芯处于流化状态下，将含药包衣溶液或混悬液以底喷的方式喷雾于空白丸芯表面，上药结束后，物料于 45℃继续流化 5 分钟，得托吡酯载药微丸。

(2) 称取处方量的乙基纤维素（EC），加适量 95%乙醇，在 40℃-50℃加热状态下搅拌，溶解，再加入处方量的 PVP K30，在 40℃-50℃加热状态下搅拌，溶解，搅匀，再加入处方量的滑石粉，加 95%乙醇至处方量，搅拌，即得缓释包衣液。

分别取以上托吡酯载药丸芯各 500g，分别置于流化床底喷包衣锅中，设置进风温度为 40~45℃（使锅内温度保持在 30~35℃）；进风压力为 0.35bar；雾化压力为 1.5bar；喷液速率为 3~12g/min。在载药小丸处于流化状态下，将上述 3 个处方的缓释包衣溶液在搅拌状态下以底喷的方式分别喷雾于对应的不同粒径大小的载药小丸

表面，得到不同粒径大小的托吡酯缓释微丸，缓释包衣增重分别为 6.85%，6.74%，和 6.89%。经计算，微丸粘连度分别为 1.9、2.0、1.7%。释放度测定结果见表 9。

表 9 处方 14-16 的药物释放度测定结果

处方	释放度 (%)				
	1 小时	4 小时	8 小时	16 小时	20 小时
处方 14	9.60	39.6	66.3	95.7	97.1
处方 15	9.4	36.6	65.3	96.8	98.8
处方 16	9.2	37.8	68.2	96.9	99.7

实施例 11 芬特明微丸的制备

处方 17（离心制粒法）：

盐酸芬特明 74.7g
空白蔗糖丸芯 400g
羟丙甲纤维素 1.35g

制备方法：将 400g 空白蔗糖丸芯（0.71-0.85mm）置于离心造粒机中，称取过 80 目筛的盐酸芬特明 74.7g（相当于 60g 芬特明）加到造粒机的饲料器中，设定主机转速 250～330 rpm、鼓风流量 400 L/min、喷气流量 15～20 L/min、喷气压力 0.5～0.6 MPa，以 3%(W/V) 的羟丙甲纤维素(HPMC)水溶液 45ml 为黏合剂，喷液速度 3～6 mL/min，供粉机转速 10～20 r/min，使药粉均匀层积于母核上，供粉完毕，取出，60℃干燥 2 h，即得芬特明速释载药微丸。

处方 18（挤出滚圆法）：

盐酸芬特明 74.7g
微晶纤维素 400g
羟丙甲纤维素 0.40g

制备方法：称取过 80 目筛的盐酸芬特明 74.7g（相当于 60g 芬特明），与 400g 微晶纤维素混合均匀，以 3%(W/V) 的羟丙甲纤维素(HPMC)水溶液约 13.5 mL 为黏合剂制得适宜的软材，将软材置于挤出滚圆机内，设定挤出速度 30 rpm、滚圆速度 350 rpm 及滚圆时

间 5 min, 制得的微丸在 40℃烘箱中干燥 4h, 筛分, 得 500~800 μ m 的目标微丸, 即为芬特明速释载药微丸。

处方 19 (流化床丸芯上药包衣法):

盐酸芬特明	74.7g
空白蔗糖丸芯	400g
羟丙甲纤维素	6.0g

制备方法: 称取过 80 目筛的盐酸芬特明 74.7g (相当于 60g 芬特明), 称取 6.0 g 羟丙甲纤维素(HPMC)为黏合剂, 用 200ml 水在 40℃-50℃加热状态下搅拌, 溶解, 加水至 300ml, 得含药包衣溶液。称取 400g 蔗糖丸芯 (0.71-0.85mm), 置于流化床底喷包衣锅中, 设置进风温度为 50-70℃; 进风压力为 0.35bar; 雾化压力为 1.0-2.0bar; 喷液速率为 3~12g/min (根据流化状态随时调整)。在蔗糖丸芯处于流化状态下, 将含药包衣溶液以底喷的方式喷雾于空白丸芯表面, 上药结束后, 物料继续流化 5 分钟, 取出, 即得芬特明速释载药微丸。

芬特明速释载药微丸溶出度的测定:

分别称取处方 17、处方 18、和处方 19 的芬特明速释微丸适量 (相当于芬特明 7.5mg), 照中国药典 2010 年版二部附录溶出度测定法第二法(附录 X C, 浆法), 以 500ml 水为释放介质, 37℃, 转速为每分钟 50 转, 测定其不同时间的药物溶出量。分别于 5min, 15min, 30min, 45min, 以及 60min 时间取样 5ml(同时补充等量介质), 滤过, 取续滤液为供试品溶液。采用高效液相色谱法 (中国药典 2010 版二部附录 V D), 用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 柱温为 35℃, 40% 甲醇为流动相, 检测波长为 254nm, 流速为每分钟 1.5ml。取供试品溶液 20 μ l, 注入液相色谱仪, 记录主药芬特明的峰面积; 另取芬特明对照品, 同法测定, 外标法计算不同时间主药芬特明的累积溶出百分率。三种处方 (处方 17, 处方 18, 和处方 19) 的芬特明速释微丸的溶出度结果见表 10, 溶出曲线图 6。可见, 上述 3 种处方的芬特明微丸经 5 分钟均可溶出标示量的 90%以上, 具备理想的速效效果。

表 10 芬特明速释微丸的溶出度测定结果

处方序号	不同时间主药芬特明累积溶出百分率 (%)				
	5min	15min	30min	45min	60min
处方 17	95.5	98.4	99.8	100.2	100.5
处方 18	92.5	99.4	100.5	100.7	100.8
处方 19	98.2	100.5	99.2	99.8	101.2

实施例 12 托吡酯缓释微丸的制备

处方

组份名称	每 10000 个制剂单 位的用量 (g)	用量比 (%) (w/w)
托吡酯	230	36.85
微晶纤维素 (Avicel [®] PH102)	324.9	52.05
甲基纤维素 (Methocel [™] A15LV)	20.1	3.22
乙基纤维素	34.14	5.47
聚维酮 (Povidone K30)	14.92	2.39

制备方法:

将处方量的主药托吡酯和填充剂微晶纤维素过筛混合均匀; 用 70%乙醇将甲基纤维素(Methocel[™] A15LV)配制成适宜浓度的溶液作黏合剂, 制软材; 将软材置于挤出机内, 选择一定目数筛网和挤出速度, 挤出棒状颗粒物; 将挤出的棒状颗粒物置于滚圆机中, 在一定的滚圆速度下, 滚圆 3-5 min, 制得的微丸在 40℃烘箱中干燥 2h, 即得托吡酯载药丸芯。

称取处方量的乙基纤维素和聚维酮 (Povidone K30), 用 95%乙醇 820ml, 搅拌溶解, 制得缓释包衣液。将上述制备的托吡酯载药丸芯置于流化床底喷包衣锅中, 设置进风温度为 40~45℃ (使锅内温度保持在 30~35℃); 进风压力为 0.35bar; 雾化压力为 1.5bar; 喷液速率为 3-12g/min。在载药小丸处于流化状态下, 将缓释包衣溶液喷雾于载药丸芯表面, 得到托吡酯缓释微丸, 缓释包衣增重为 6.68%。

实施例 13 托吡酯缓释微丸的制备

取实施例 1 中处方 1 制备的药物层含黏合剂 HPMC 的托吡酯载药丸芯 500g, 置于流化床底喷包衣锅中。用 95%乙醇 720ml 配制含乙基纤维素和 PVP K30 分别为 30g 和 10g 的缓释包衣液。设置进风温度为 40~45℃ (使锅内温度保持在 30~35℃); 进风压力为 0.35bar; 雾化压力为 1.5bar; 喷液速率为 3-12g/min。在载药小丸处于流化状态下, 将缓释包衣溶液以底喷的方式喷雾于载药小丸表面, 得到药物层含黏合剂 HPMC 的托吡酯缓释微丸, 缓释包衣增重为 6.86。

实施例 14 芬特明托吡酯微丸胶囊的制备

取实施例 12 制备的托吡酯缓释微丸, 和实施例 11 中处方 19 制备的芬特明微丸, 通过含量计算, 将两者按照一定的重量比例混合均匀, 灌装胶囊, 使每粒胶囊含托吡酯 23mg, 含盐酸芬特明 4.67mg (相当于芬特明 3.75mg)。

实施例 15 芬特明托吡酯微丸胶囊的制备

取实施例 13 制备的托吡酯缓释微丸, 和实施例 11 中处方 19 制备的芬特明微丸, 通过含量计算, 将两者按照一定的重量比例混合均匀, 灌装胶囊, 使每粒胶囊含托吡酯 23mg, 含盐酸芬特明 4.67mg (相当于芬特明 3.75mg)。

实施例 16 芬特明托吡酯微丸胶囊的制备

取实施例 6 制备的第一批托吡酯缓释包衣微丸, 和实施例 11 中处方 19 制备的芬特明微丸, 通过含量计算, 将两者按照一定的重量比例混合均匀, 灌装胶囊, 使每粒胶囊含托吡酯 23mg, 含盐酸芬特明 4.67mg (相当于芬特明 3.75mg)。

实施例 17 芬特明托吡酯微丸胶囊稳定性研究

将实施例 14、实施例 15、和实施例 16 的胶囊样品, 裸置于内含饱和 NaCl 溶液的密封干燥器中, 再将干燥器置于高温 60℃烘箱中, 设置同时高温高湿 (60℃, RH75%) 的加速条件, 分别于 0 天、5 天、10 天定时取样。

将取出的胶囊样品的内容物倾出，置于 10mL 量瓶中，用适量甲醇超声溶解，再用 5 倍量的水稀释至刻度，使主药的浓度约为 5mg/ml，用 0.45 μ m 有机系微孔滤膜过滤，弃去初滤液，取续滤液即为供试品溶液。照高效液相色谱法（中国药典 2010 版二部附录 VD），用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂，柱温为 35℃，40% 甲醇为流动相，示差检测器，流速为每分钟 1.5ml。取供试品溶液 200 μ l，注入液相色谱仪，记录色谱图至主峰保留时间的 3 倍，供试品溶液如有杂质峰，采用峰面积归一法计算其杂质的总含量，结果见表 11。可见，本发明公开的样品（托吡酯药物层不含黏合剂的包衣型载药丸芯，实施例 16 样品）的稳定性均优于托吡酯药物层含有黏合剂的骨架型载药丸芯（实施例 14 样品）和包衣型载药丸芯（实施例 15 样品）

表 11 芬特明托吡酯微丸胶囊的稳定性结果

稳定性样品	降解产物(有关物质) (%)		
	0 天	5 天	10 天
实施例 14 样品	0.15	0.37	0.55
实施例 15 样品	0.15	0.38	0.57
实施例 16 样品	0.15	0.21	0.28

实施例 18 芬特明托吡酯微丸体内药代动力学实施研究

供试样品：以实施例 6 中第一批托吡酯载药丸芯（速释微丸）为参比制剂，以实施例 6 中第一批托吡酯缓释微丸为试验制剂。服用剂量以主药托吡酯计均为 23mg。

试验对象：Beagle 犬 6 只，雌雄各半，Beagle 犬体重为 8.97 $\pm$ 1.05 kg。

给药方案：六条比格犬双周期随机交叉试验设计，分别等剂量单次口服含主药托吡酯 23mg 的试验制剂和含主药托吡酯 23mg 的参比制剂，两周期之间间隔 15 天的洗净期。比格犬在给药后 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48h 分别于腿静脉取血 2mL，置于肝素钠处理过的负压玻璃管中，4000r/min 离心 10min，分离血浆，移取血浆约 1mL 到 EP 管中，标注试验号、比格犬的随机号及采血时间，血样放置 -20℃ 保存待处理分析。

血浆样品处理：取给药犬血浆 100 μ L，置 1.5mL 离心管中，加 20 μ L 水，加 20 μ L 内标溶液（500ng/mL 尼美舒利溶液），加 0.5mL 沉淀剂甲醇，涡流 3min，离心 10min（9500r.p.m.），分别吸取上清液 20 μ L，按下述色谱条件进行 LC/MS/MS 分析，记录色谱图。

色谱条件：分析柱为 Zorbax C8，5 μ m 粒径，150 $\times$ 4.6 mm I.D.，美国 Agilent 公司；预柱为 C18 保护柱，4 $\times$ 3.0 mm I.D. 美国 Phenomenex 公司；柱温为 25 $^{\circ}$ C；流动相为甲醇-0.5 mM 乙酸铵（75:25, v/v）；流速为 0.5 mL/min；内标物为尼美舒利（500 ng/mL）。

质谱条件：API 3000 型串联四极杆质谱仪。离子源为大气压化学离子化源（Turbo Ionspray 源）；负离子方式检测；喷射电压为 -4200 V；源温度为 450 $^{\circ}$ C；雾化气（NEB）为 8；卷帘气（CUR）为 11；碰撞气（CAD）为 5；扫描方式为多反应监测（MRM），用于定量分析的离子反应分别为 m/z 338 $\rightarrow$ m/z 78（托吡酯，CE - 55 V），m/z 307 $\rightarrow$ m/z 229（内标尼美舒利，CE - 20 V）；扫描时间为 150 msec。

药动学数据处理：采用 DAS 2.0 分析软件对血药浓度数据进行分析

测定结果：Beagle 犬分别口服等剂量（23mg）的参比制剂（实施例 6 第一批托吡酯载药丸芯）和受试制剂（实施例 6 第一批托吡酯缓释微丸）后，不同时间点平均血药浓度（ μ g/ml）测定结果见图 5，主要药物动力学参数见表 12。

表 12 主要药动学参数

供试品	$T_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (μ g $\cdot$ ml $^{-1}$)	$AUC_{0 \rightarrow T_n}$ (h $\cdot$ μ g $\cdot$ ml $^{-1}$)	相对生物利用度 (%)
参比制剂	2.33 $\pm$ 0.47	1.11 $\pm$ 0.13	9.39 $\pm$ 3.23	100.00%
受试制剂	7.33 $\pm$ 0.94	0.55 $\pm$ 0.07	8.72 $\pm$ 2.67	92.87%

图 5 和表 12 结果表明，比格犬口服本发明提供的托吡酯缓释组合物（实施例 6 第一批托吡酯缓释微丸，含托吡酯 23mg）与速释的托吡酯载药丸芯（参比制剂，实施例 6 第一批托吡酯载药丸芯，含托吡酯 23mg）相比， $T_{\max}$ 均显著延长， $C_{\max}$ 显著降低，更为重要的是，受试制剂的相对生物利用度是参比制剂的 92.87%。说明本发明提供的托吡酯缓释组合物既能与

参比制剂生物等效，同时又具有显著的缓释制剂特征，大大降低了峰浓度，延长了作用时间。

尽管本发明的具体实施方式已经得到详细的描述，本领域技术人员将会理解。根据已经公开的所有教导，可以对那些细节进行各种修改和替换，这些改变均在本发明的保护范围之内。本发明的全部范围由所附权利要求及其任何等同物给出。

权 利 要 求

1. 联合产品，其含有芬特明或其盐、以及托吡酯缓释微丸，其中所述托吡酯缓释微丸包括空白丸芯、药物层和缓释包衣层，其特征在于，所述药物层中不含有粘合剂。

2. 权利要求 1 的联合产品，其中所述粘合剂选自淀粉浆、糖浆、聚乙烯吡咯烷酮（聚维酮，PVP，如 PVP K30）、甲基纤维素（MC）、乙基纤维素（EC）、高取代度的羟丙基纤维素（H-HPC）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羧甲基纤维素钠、明胶、阿拉伯胶中的一种或两种以上的混合物。

3. 权利要求 1 的联合产品，其中缓释包衣层中的缓释材料选自乙基纤维素、Eudragit NE 30D、Eudragit RS 30D、Eudragit RL30D 中的一种或两种以上的混合物。

4. 权利要求 1 的联合产品，其中所述缓释包衣层中含有乙基纤维素和 PVPK30。

5. 权利要求 4 的联合产品，其中所述乙基纤维素和 PVPK30 的重量比例为（1：0.20）～（1：0.45），例如为（1：0.25）～（1：0.40），例如为（1：0.30）～（1：0.35）。

6. 权利要求 1 的联合产品，其中所述缓释包衣增重为 2%～30%，例如为 3%-20%，例如为 5%-15%，例如为 5%-10%，例如为 5%-8%，例如为 6%-8%。

7. 权利要求 1 的联合产品，其中所述托吡酯缓释微丸的药物层由托吡酯组成。

8. 权利要求 1 的联合产品，其中所述空白丸芯的粒径为 150 μ m～1500 μ m，例如为 250-1000 μ m，例如为 300-900 μ m，例如为 400-850 μ m，例如为 610-750 μ m。

9. 权利要求1的联合产品，其中所述芬特明或其盐的剂型为速释微丸。

10. 权利要求1-9任一项的联合产品，其为胶囊剂或片剂。

11. 权利要求1-10任一项所述的联合产品中托吡酯缓释微丸的制备方法，其包括以下步骤：

a. 取药物层的成分，加入适量溶剂溶解，取该药液对空白丸芯进行包衣上药，得到载药小丸；

b. 取缓释包衣层的成分，对步骤a获得的载药小丸进行缓释包衣。

12. 根据权利要求11的制备方法，其中步骤b包括以下步骤：

取缓释包衣层的成分，溶解于溶剂中，对步骤a获得的载药小丸进行缓释包衣。

13. 权利要求11或12的制备方法，其中所述溶剂为水、乙醇、丙酮、丙二醇、氯仿或它们的混合物，例如所述溶剂为水和乙醇的混合物。

14. 权利要求1~10任一项所述的联合产品在制备减肥、降血脂、降血压和治疗精神神经疾病的药物中的用途，或者在制备治疗高脂血症、高血压、糖尿病或冠心病的药物中的用途。

15. 用于实现受试者减肥、降血脂、降血压和治疗精神神经疾病的方法，其包括给予有需要的受试者治疗有效量的权利要求1~10任一项所述的联合产品的步骤。

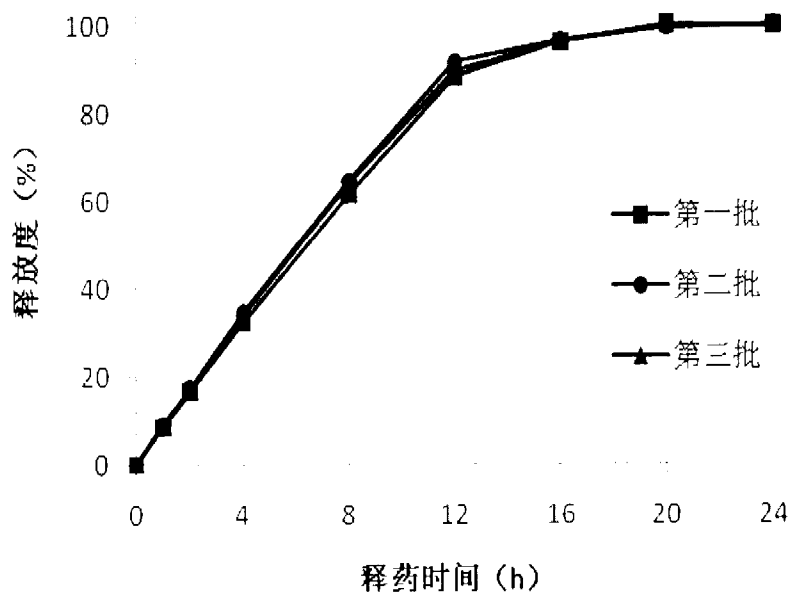


FIG. 1

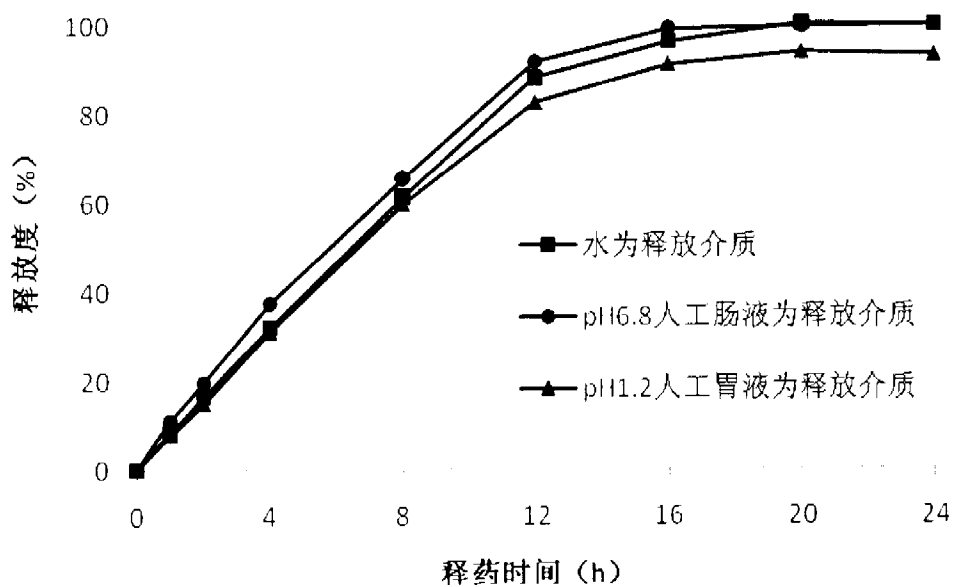


FIG. 2

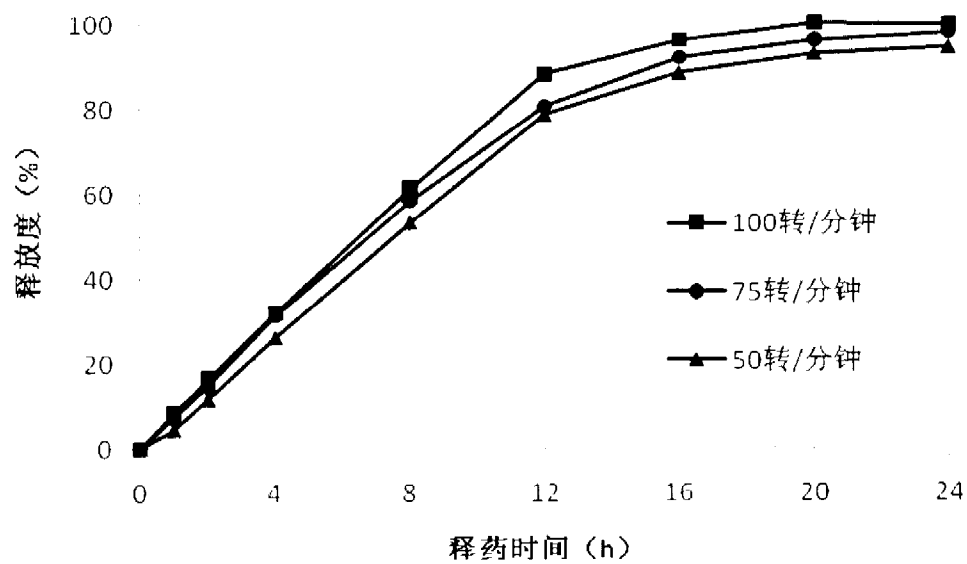


FIG. 3

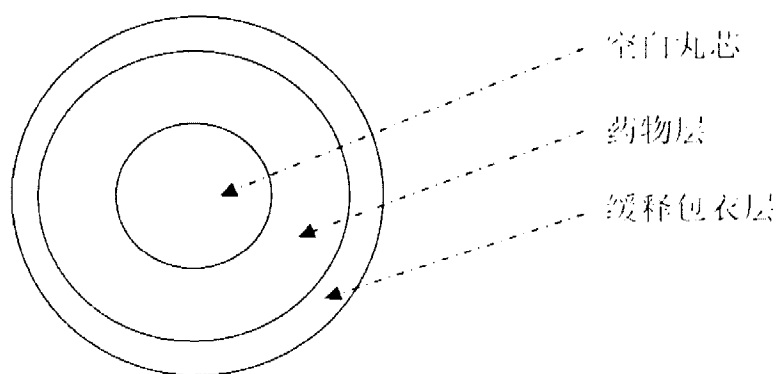


FIG. 4

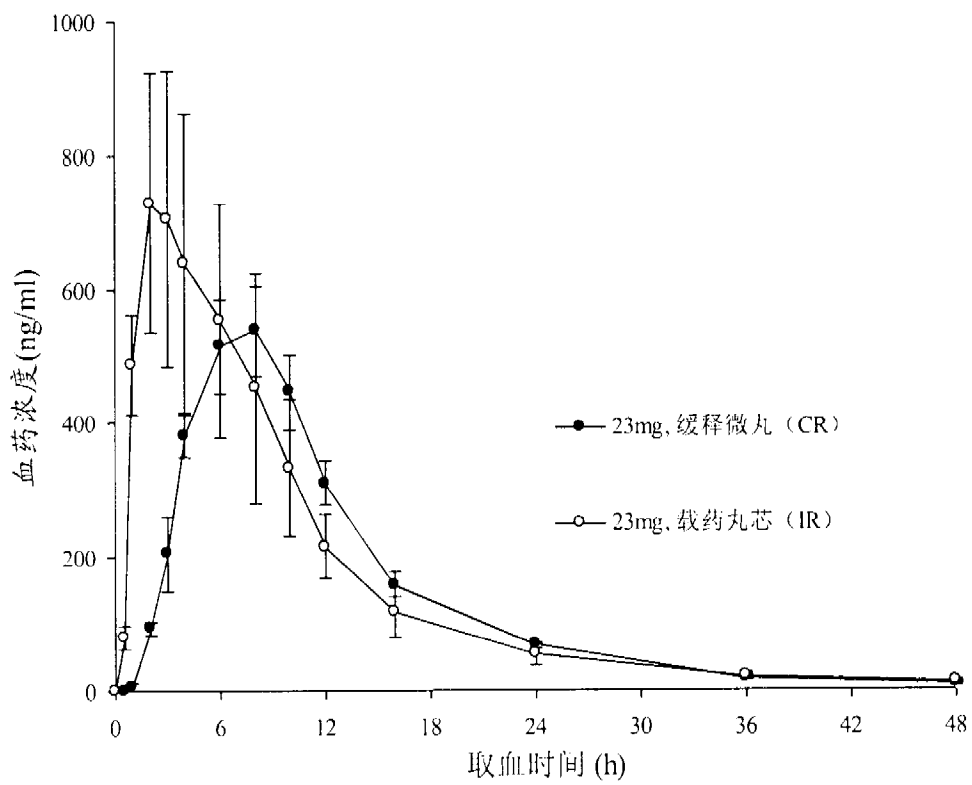


FIG. 5

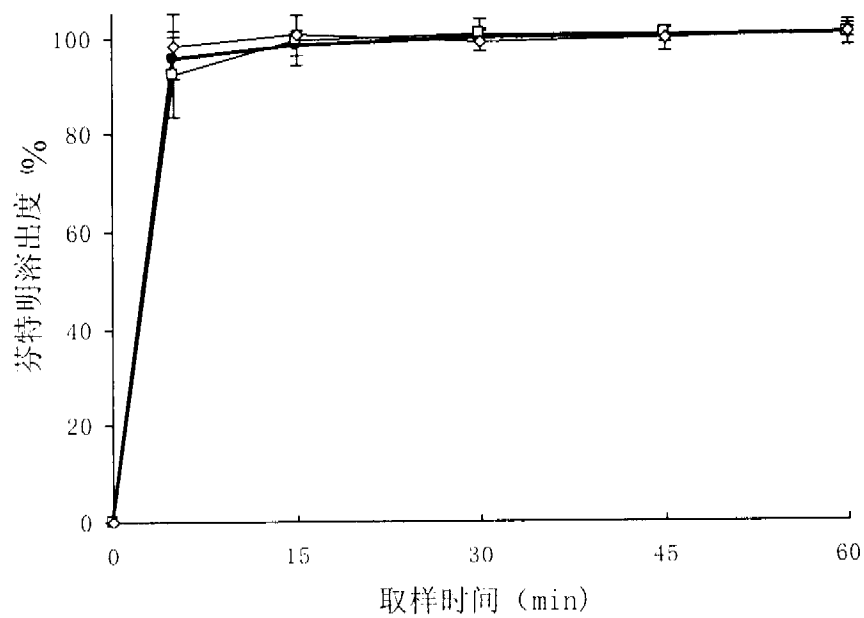


FIG. 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/072909

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 9/-; A61K 31/-;

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, CA, phentermine, topiramate, sustained w release, cores, beads, obesity, controlled w release, extrusion, ethyl w cellulose

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 102112126 A (VIVUS, INC.) 29 June 2011 (29.06.2011) description, paragraph [0016] and embodiment 1	1-10, 14-15
A	WO 2008027557 A2 (SPHERICS, INC.) 06 March 2008 (06.03.2008) the whole document	1-15
PX	CN 102579367 A (INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY, THE ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES) 18 July 2012 (18.07.2012) claims 1 to 9	11-13
PY		1-10, 14-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 02 May 2013 (02.05.2013)	Date of mailing of the international search report 27 June 2013 (27.06.2013)
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer SHI, Jie Telephone No. (86-10) 82246672

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/072909

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claim 15 relates to a method of treatment of the human or animal body by therapy. The search report has been carried out and based on the use of a therapeutically effective amount of a combination product according to any of claims 1 to 10 in preparing medicament.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2013/072909

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102112126 A	29.06.2011	US 2009304789 A1	10.12.2009
		WO 2009152189 A1	17.12.2009
		WO 2009152190 A1	17.12.2009
		WO 2009152189 A8	12.08.2010
		AU 2009257572 A1	17.12.2009
		AU 2009257573 A1	17.12.2009
		CA 2727313 A1	17.12.2009
		CA 2727319 A1	17.12.2009
		EP 2300002 A1	30.03.2011
		EP 2317997 A1	11.05.2011
		KR 20110042280 A	26.04.2011
		KR 20110044847 A	02.05.2011
		MXPA 10013503 A	30.04.2011
		MXPA 10013505 A	31.05.2011
		INCHENP 201006897 E	22.07.2011
		INCHENP 201006898 E	22.07.2011
		CN 102112126 A	29.06.2011
		CN 102112127 A	29.06.2011
		JP 2011522896 A	04.08.2011
		JP 2011522897 A	04.08.2011
WO 2008027557 A2	06.03.2008	US 2008085306 A1	10.04.2008
		WO 2008027557 A3	30.10.2008
CN 102579367	18.07.2012	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/072909

Continuation of A: CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/16 (2006.01) i

A61K 9/52 (2006.01) i

A61K 31/35 (2006.01) i

A61K 31/357 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2013/072909

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC:A61K9/-;A61K31/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI,EPODOC,CNKI,CNPAT,CA,芬特明, 苯丁胺, 托吡酯, 缓释, 微丸, 核, 芯, 肥胖, phentermine, topiramate, cores, beads, obesity, controlled w release, extrusion, ethyl w cellulose

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN102112126A (维沃斯公司) 29.6 月 2011 (29.06.2011), 说明书[0016]段, 及实施例 1	1-10, 14-15
A	WO2008027557A2 (SPHERICS, INC.) 06.3 月 2008 (06.03.2008), 说明书全文, 权利要求 1	1-15
PX	CN102579367A (中国人民解放军军事医学毒物药物研究所) 18.7 月 2012 (18.07.2012), 权利要求 1-9	11-13
PY		1-10, 14-15



其余文件在 C 栏的续页中列出。



见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

02.5 月 2013 (02.05.2013)

国际检索报告邮寄日期

27.6 月 2013 (27.06.2013)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

授权官员

施捷

电话号码: (86-10) 82246672

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求：15
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
权利要求15涉及治疗方法，但本检索报告基于“有效量的权利要求1-10任一所述联合产品在制备药物中的用途”这一主题进行了检索。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，
具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。
3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。
具体地说，是权利要求：
4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明：☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2013/072909

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN102112126A	29.06.2011	US2009304789A1	10.12.2009
		WO2009152189A1	17.12.2009
		WO2009152190A1	17.12.2009
		WO2009152189A8	12.08.2010
		AU2009257572A1	17.12.2009
		AU2009257573A1	17.12.2009
		CA2727313A1	17.12.2009
		CA2727319A1	17.12.2009
		EP2300002A1	30.03.2011
		EP2317997A1	11.05.2011
		KR20110042280A1	26.04.2011
		KR20110044847A	02.05.2011
		MXPA10013503A	30.04.2011
		MXPA10013505A	31.05.2011
		INCHENP201006897E	22.07.2011
		INCHENP201006898E	22.07.2011
		CN102112127A	29.06.2011
		JP2011522896A	04.08.2011
		JP2011522897A	04.08.2011
WO2008027557A2	06.03.2008	US2008085306A1	10.04.2008
		WO2008027557A3	30.10.2008
CN102579367	18.07.2012	无	

A. (续)主题的分类

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

A61K9/16 (2006.01) i

A61K9/52 (2006.01) i

A61K31/35 (2006.01) i

A61K31/357 (2006.01) i