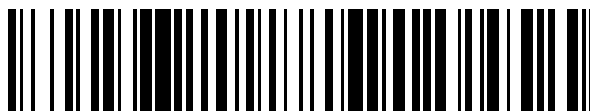


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 041**

51 Int. Cl.:

A61K 31/35	(2006.01)	A61K 47/38	(2006.01)
A61K 31/137	(2006.01)		
A61P 3/04	(2006.01)		
A61K 31/135	(2006.01)		
A61K 9/16	(2006.01)		
A61K 9/48	(2006.01)		
A61K 9/50	(2006.01)		
A61K 31/357	(2006.01)		
A61K 31/7048	(2006.01)		
A61K 31/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.06.2009 PCT/US2009/046804**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2009 WO2009152189**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2009 E 09763479 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2317997**

54 Título: **Composición de baja dosis de topiramato/fentermina y métodos de uso de la misma**

30 Prioridad:

09.06.2008 US 135953

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.03.2017

73 Titular/es:

**VIVUS, INC. (100.0%)
900 E. Hamilton Ave Suite 550
Campbell CA 95008, US**

72 Inventor/es:

**NAJARIAN, THOMAS;
TAM, PETER Y. y
WILSON, LELAND F.**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 606 041 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición de baja dosis de topiramato/fentermina y métodos de uso de la misma

5 **Antecedentes de la invención**

La prevalencia de la obesidad en niños y adultos va en aumento en los países del primer mundo, especialmente en Estados Unidos, así como en muchos países en desarrollo como China e India. Muchos aspectos de la vida de una persona se ven afectados por la obesidad, desde problemas físicos como deterioro de las articulaciones de la rodilla y el tobillo, a problemas emocionales que resultan de problemas de autoestima y de la actitud de la sociedad hacia las personas con sobrepeso. Los problemas de salud causados por la obesidad pueden ser graves y con frecuencia potencialmente mortales e incluyen la diabetes, dificultad para respirar y otros problemas respiratorios como el asma y la hipertensión pulmonar, la enfermedad de la vesícula biliar, la dislipidemia (por ejemplo, colesterol alto o altos niveles de triglicéridos) y la hipertensión por dislipidemia, artrosis y otros problemas ortopédicos, esofagitis por reflujo (acidez), ronquidos, apnea del sueño, irregularidades menstruales, infertilidad, problemas relacionados con el embarazo, gota, problemas cardiovasculares, tales como la enfermedad de las arterias coronarias y otros problemas del corazón, distrofia muscular y trastornos metabólicos tales como hipoalfalipoproteinemia, hiperlipidemia familiar combinada, y el síndrome X, incluyendo el Síndrome X de resistencia a la insulina. Además, la obesidad se ha asociado a una mayor incidencia de ciertos tipos de cáncer, en particular cáncer de colon, recto, próstata, mama, útero y cuello uterino.

La obesidad aumenta esencialmente el riesgo de morbilidad de hipertensión, dislipidemia, diabetes tipo II, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad de la vesícula biliar, osteoartritis y cánceres de endometrio, mama, próstata, y colon. Pesos corporales superiores también están asociados a un aumento en la mortalidad por todas las causas. Muchos de estos problemas se alivian o mejoran cuando el individuo afectado se somete a una pérdida de peso significativa permanente. La pérdida de peso en estos individuos también puede promover un aumento significativo en la longevidad.

Las estrategias para el tratamiento de la obesidad y trastornos relacionados han incluido la restricción dietética, el aumento de la actividad física, los enfoques farmacológicos, e incluso la cirugía, con la elección en función, al menos en parte, del grado de pérdida de peso que se esté tratando de lograr, así como de la severidad de la obesidad exhibida por el sujeto. Por ejemplo, los tratamientos tales como una dieta baja en calorías y baja en grasa y/o el ejercicio regular a menudo son adecuados con personas que solo presentan un ligero sobrepeso. La dificultad en el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo a través de la dieta y la modificación de la conducta, sin embargo, ha llevado a un creciente interés en otras vías de tratamiento, en particular la farmacoterapia.

Las intervenciones farmacológicas tradicionales normalmente inducen una pérdida de peso de entre cinco y quince kilogramos; si se interrumpe la medicación, a menudo ocurre un nuevo aumento de peso. Los tratamientos quirúrgicos producen relativamente buenos resultados y se reservan para pacientes con obesidad extrema y/o con complicaciones médicas graves.

Los tratamientos antes mencionados se pueden mejorar mediante el uso controlado de supresores del apetito sin receta, incluyendo la cafeína, efedrina y fenilpropanolamina (Acutrim[®], Dexatrim[®]). Por otra parte, los medicamentos con receta, incluyendo las anfetaminas, dietilpropion (Tenuate[®]), mazindol (Mazanor[®], Sanorex[®]), fentermina (Fastin[®], Ionamin[®]), fenmetrazina (Preludin[®]), fendimetrazina (Bontrol[®], Plegine[®], Adipost[®], Dital[®], Dyrexan[®], Melfiat[®], PRELU-2[®], Rexigen Forte[®]), benzfetamina (Didrex[®]) y fluoxetina (Prozac) se utilizan a menudo en el tratamiento de sujetos o pacientes con problemas graves de sobrepeso y/u obesos.

Aunque la sociedad ha visto grandes avances en el campo de los productos farmacéuticos, por supuesto, hay inconvenientes en la administración de cualquier agente farmacéutico dado. A veces, las desventajas, o "efectos secundarios", son tan graves como para impedir la administración de un agente en particular, a una dosis terapéuticamente eficaz. Además, muchos agentes de la misma clase terapéutica presentan perfiles de efectos secundarios similares, lo que significa que los pacientes tienen que renunciar a la terapia o sufren de diversos grados de efectos secundarios asociados al medicamento de elección.

En la patente de Estados Unidos n.º 7.056.890 (Publicación n.º US2004/0002462) de Najarian y la Publicación de patente de Estados Unidos n.º US 2006/0234950 A1, US 2006/0234951 A1 y US 2006/0234952 A1 de Najarian, todas de cesión común con la presente a Vivus, Inc. (Mountain View, California), se proporciona una terapia de combinación para el tratamiento de la obesidad y conseguir la pérdida de peso en la que un efecto sinérgico entre los agentes activos permite la reducción de la dosis y un alivio concomitante de los efectos secundarios normalmente asociados a cada agente activo. Uno de los agentes activos es un agente anticonvulsivo, por ejemplo, el topiramato y el segundo agente activo es un agente simpaticomimético, normalmente una amina simpaticomimética tal como la fentermina. En la Solicitud de patente de Estados Unidos n.º de serie 12/135.935, también de cesión común con la presente, se describe un régimen de dosificación creciente para la administración de topiramato solo o en combinación con un segundo agente terapéutico tal como fentermina, en el que el segundo agente se selecciona a fin de reducir directa o indirectamente los efectos secundarios asociados a uno o ambos de

los agentes administrados. Por reducir "indirectamente" los efectos secundarios, se entiende que un primer agente farmacéutico permite que el segundo agente se administre a una dosis más baja sin comprometer su eficacia terapéutica, reduciendo así los efectos no deseados dependientes de la dosis.

5 El topiramato (2,3,4,5-bis-O-(1-metiletilideno)-β-D-fructopiranos) es un agente neuroterapéutico de amplio espectro aprobado por la FDA y las agencias reguladoras de muchos otros países para el tratamiento de ciertos trastornos convulsivos y la prevención de las migrañas. 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). También ha habido evidencias de que el topiramato es
10 eficaz en el tratamiento de la diabetes (patentes de Estados Unidos n.º 7.109.174 y 6.362.220), trastornos neurológicos (patente de Estados Unidos n.º 6.908.902), depresión (patente de Estados Unidos n.º 6.627.653), Psicosis (patente de Estados Unidos n.º 6.620.819), dolores de cabeza (patente de Estados Unidos n.º 6.319.903) e hipertensión (patente de Estados Unidos n.º 6.201.010). Sin embargo, ha habido efectos adversos asociados al uso de topiramato en seres humanos, tales como embotamiento cognitivo y dificultades para encontrar palabras, que
15 puede disuadir a muchos pacientes obesos de tomar este medicamento.

La fentermina fue aprobada por la FDA como supresor del apetito en 1959, y el clorhidrato de fentermina se ha utilizado como agente para la pérdida de peso desde los años 1970, por ejemplo, bajo los nombres comerciales Adipex-P®, Fastin®, Zantrol®, entre otros. Aunque la FDA advirtió en contra de la combinación de fentermina con un
20 segundo agente activo después de los informes de problemas cardíacos y pulmonares asociados al producto "Fen-Phen" (en la que la fentermina se combinó con la fenfluramina, y más tarde con un fármaco relacionado, la dexfenfluramina), desde entonces se ha descubierto que se proporciona un tratamiento de pérdida de peso segura y efectiva mediante la combinación de fentermina con un agente activo que mitiga los efectos secundarios de la fentermina y permite la administración de una dosis mucho más baja de fentermina que en "Fen-Phen" (que contiene
25 30 mg o 37,5 mg de clorhidrato de fentermina). Véase patente de Estados Unidos n.º 7.056.890 (Publicación n.º US2004/0002462) para Najarian y la Publicación de patente de Estados Unidos n.º US 2006/0234950 A1, US 2006/0234951 A1 y US 2006/0234952 A1 de Najarian, antes citada.

Ahora se ha descubierto que un producto de combinación de dosis significativamente más bajas es eficaz en la consecución de la pérdida de peso, el tratamiento de la obesidad, y el tratamiento de dolencias asociadas a la
30 obesidad y el exceso de peso. La presente invención se refiere a este producto y al uso médico del producto. La invención proporciona una serie de ventajas importantes frente a terapias de pérdida de peso anteriores, como se describirá en detalle en este documento.

35 **Sumario de la invención**

De acuerdo con ello, la presente invención se refiere a una forma de dosificación oral que comprende 3,75 mg de fentermina de liberación inmediata en combinación con 23 mg de topiramato de liberación controlada para su uso en un método para efectuar la pérdida de peso en un sujeto, el método que comprende administrar la forma de
40 dosificación oral diaria al sujeto durante un periodo de tiempo significativo. Los dos agentes se administran simultáneamente usando una o más formas de dosificación que proporcionan una liberación inmediata de la fentermina y una liberación controlada del topiramato. En una realización ejemplar, la fentermina y el topiramato se administran en una sola forma de dosificación que proporciona la liberación inmediata de la fentermina y tanto la liberación retardada como sostenida del topiramato.

45 Las dosis diarias de topiramato y fentermina también pueden administrarse para tratar una o más enfermedades asociadas al exceso de peso o la obesidad. Estas dolencias incluyen, sin limitación, diabetes, trastornos respiratorios, enfermedad de la vesícula, dislipidemia, problemas ortopédicos, esofagitis por reflujo, ronquidos, apnea del sueño, irregularidades menstruales, infertilidad, complicaciones del embarazo, gota, problemas cardiovasculares, distrofia muscular, trastornos metabólicos, y ciertos tipos de cáncer. En consecuencia, la forma de dosificación oral para su uso en un método para efectuar la pérdida de peso además puede implicar simultáneamente tratar al sujeto para un estado asociado al exceso de peso o la obesidad.

50 En una realización adicional, se proporciona una preparación farmacéutica envasada que contiene una pluralidad de formas de dosificación administrables por vía oral, las formas de dosificación que comprenden 3,75 mg de fentermina de liberación inmediata en combinación con 23 mg de topiramato de liberación controlada. En general, las formas de dosificación unitarias se encuentran cada una en un embalaje estanco separado, por ejemplo, como en un paquete de ampollas.

60 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 proporciona un resumen de la concentración plasmática de topiramato de liberación controlada según la presente invención frente al topiramato (Topamax®) en los sujetos obesos normales.
65 La Figura 2 representa las concentraciones medias de fentermina en plasma frente al tiempo para sujetos administrados con fentermina en combinación con topiramato de liberación controlada y fentermina en combinación con topiramato de liberación inmediata (Topamax®).

Descripción detallada de la invención

Definiciones y nomenclatura:

- 5 Hay que señalar que, tal como se utiliza en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, "un agente activo" se refiere no solo a un agente activo individual, sino también a una combinación de dos o más agentes activos diferentes, "una forma de dosificación" se refiere a una combinación de formas de dosificación, así como a una forma de dosificación individual, y similares.
- 10 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el significado comúnmente entendido por un experto en la materia a la que pertenece la invención. La terminología específica de importancia particular para la descripción de la presente invención se define a continuación.
- 15 Cuando se hace referencia a un agente activo, los solicitantes tienen la intención de que el término "agente activo" abarque no solo la entidad molecular especificada sino también sus análogos farmacológicamente activos farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero no limitado a, sales, ésteres, amidas, profármacos, conjugados, metabolitos activos, y otros derivados, análogos y compuestos relacionados como se discutirá más adelante. Por lo tanto, la referencia a "fentermina" abarca no solo la fentermina *per se*, sino también las sales y otros derivados de fentermina, por ejemplo, clorhidrato de fentermina. Ha de entenderse que cuando se especifican cantidades o dosis de fentermina, esas cantidades o dosis se refieren a la cantidad o dosis de fentermina *per se* y no a una sal de fentermina o similares. Por ejemplo, cuando se indica que una dosis o cantidad de fentermina es de 3,75 mg, eso correspondería a 4,67 mg de clorhidrato de fentermina y no a 3,75 mg de clorhidrato de fentermina.
- 20
- 25 Los términos "tratar" y "tratamiento" tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a la reducción en la gravedad y/o la frecuencia de los síntomas, la eliminación de los síntomas y/o la causa subyacente, y la mejora o reparación de los daños. En ciertos aspectos, el término "tratar" y "tratamiento" como se usan en el presente documento, se refieren a la prevención de la aparición de los síntomas. En otros aspectos, los términos "tratar" y "tratamiento" como se usan en el presente documento, se refieren a la prevención de la causa subyacente de los síntomas asociados a la obesidad, el exceso de peso, y/o una dolencia relacionada. La frase "administrar a un sujeto" se refiere al proceso de introducción de una composición o forma de dosificación de la invención en el sujeto (por ejemplo, un ser humano u otro sujeto mamífero) a través de un medio de introducción reconocido en la técnica.
- 30
- 35 Por los términos "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se quiere decir un agente, compuesto, fármaco, composición o combinación de la invención que no es tóxico y eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado tras la administración a un sujeto o paciente (por ejemplo, un sujeto o paciente humano).
- El término "forma de dosificación" se refiere a cualquier forma de una composición farmacéutica que contiene una cantidad de agente activo suficiente para lograr un efecto terapéutico con una sola administración. Cuando la formulación es un comprimido o cápsula, la forma de dosificación usualmente es uno de dichos comprimidos o cápsulas. La frecuencia de administración que proporcionará los resultados más efectivos de una manera eficiente sin sobredosis variará con las características del agente activo particular, incluyendo tanto sus características farmacológicas como sus características físicas, tales como su hidrofilia.
- 40
- 45 El término "liberación controlada" se refiere a una formulación que contiene el fármaco o una fracción de la misma en la que la liberación del fármaco no es inmediata, es decir, con una formulación de "liberación controlada", la administración no da como resultado la liberación inmediata del fármaco en un agrupamiento de absorción. El término se utiliza como sinónimo de "liberación no inmediata" como se define en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, XIX Ed. (Easton, Pensilvania: Mack Publishing Company, 1995). En general, el término "liberación controlada", como se usa en el presente documento incluye liberación sostenida, liberación modificada y formulaciones de liberación retardada.
- 50
- El término "liberación sostenida" (sinónimo de "liberación prolongada") se utiliza en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármaco que proporciona la liberación gradual de un fármaco durante un periodo prolongado de tiempo, y que preferente, aunque no necesariamente, da lugar a niveles en sangre esencialmente constantes de un fármaco durante un periodo de tiempo prolongado. El término "liberación retardada" también se utiliza en su sentido convencional, para referirse a una formulación de fármaco que, tras la administración a un paciente proporciona un retardo de tiempo medible antes de que el fármaco se libere de la formulación en el cuerpo del paciente.
- 55
- 60 Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende un material que no es biológicamente o de otro modo indeseable, es decir, el material se puede incorporar a una composición farmacéutica administrada a un paciente sin causar ningún efecto biológico indeseable o interactuar de una manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición en la que está contenido. Cuando el término "farmacéuticamente aceptable" se utiliza para referirse a un vehículo o excipiente farmacéutico, se da a entender que el vehículo o excipiente ha cumplido con los estándares requeridos de ensayos toxicológicos y de fabricación o que está incluido en la Guía de Ingredientes Inactivos
- 65

preparada por la Food and Drug Administration de EE.UU. "Farmacológicamente activo" (o simplemente "activo") como en un derivado o análogo "farmacológicamente activo" (o "activo"), se refiere a un derivado o análogo que tiene el mismo tipo de actividad farmacológica que el compuesto original y aproximadamente equivalente en grado. El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen sales de adición de ácidos que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como acético, oxálico, tartárico, mandélico, y similares. Las sales formadas con los grupos carboxilo libres también se pueden derivar de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, de potasio, de amonio, de calcio, o hidróxidos férricos, y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, histidina, procaína y similares.

En la presente memoria, "sujeto" o "individuo" o "paciente" se refiere a cualquier sujeto para el cual o la cual se desea terapia, y en general se refiere al destinatario de la terapia que se pone en práctica de acuerdo con la invención. El sujeto puede ser cualquier vertebrado, pero normalmente será un mamífero. Si es un mamífero, el sujeto en muchas realizaciones ser un ser humano, pero también puede ser ganado doméstico, un sujeto de laboratorio o un animal doméstico.

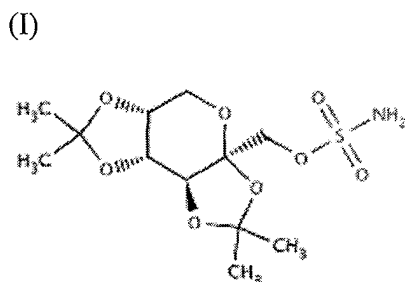
A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la materia a la que pertenece esta invención.

Métodos y formulaciones de la invención:

La presente invención proporciona nuevas composiciones para efectuar la pérdida de peso y tratar la obesidad, dolencias relacionadas con el exceso de peso o la obesidad, la diabetes (ya sea o no relacionada con la obesidad), y otras dolencias y trastornos, como se explicará más adelante. De acuerdo con los Centros para el Control de Enfermedades de EE.UU. (CCE), la definición clínica para padecer sobrepeso (el término se utiliza como sinónimo en este documento con el término "exceso de peso") es tener un índice de masa corporal (IMC) entre 25,0 y 29,9 kg/m; IMC se calcula multiplicando el peso de una persona, en kilogramos, por la altura, en metros. El CCE define la obesidad como un IMC de 30 o superior. La forma de dosificación oral de la invención es para su uso en un método para efectuar la pérdida de peso y el tratamiento de sobrepeso, obesidad, y dolencias asociadas al exceso de peso y la obesidad, y consiste en la administración de una combinación del agente simpaticomimético fentermina y el agente anticonvulsivo topiramato.

El topiramato es un compuesto de sulfamato anticonvulsivo que se vende en Estados Unidos bajo el nombre comercial Topamax® (Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, NJ, EE.UU.). El topiramato ha sido aprobado para su uso como agente antiepiléptico como terapia adyuvante para pacientes con crisis de inicio parcial o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, y para la prevención de la migraña. Véase el Physician's Desk Reference, 56th ed. (2002); véase también patente de Estados Unidos n.º 4.513.006 de Maryanoff et al. y la patente de Estados Unidos n.º 7.351.695 de Almarsson et al.

El "topiramato" generalmente se refiere al monosacárido sustituido con sulfamato que tiene el nombre químico sulfamato de 2,3,4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa y la fórmula molecular C₁₂H₂₁NO₈S. La estructura del compuesto está representada por la Fórmula (I)

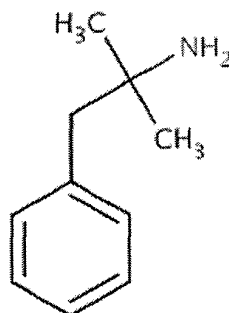


Tal como se utiliza en el presente documento, el término "topiramato" abarca el sulfamato de 2,3,4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranososa, así como enantiómeros individuales, diastereómeros individuales, o mezclas de los mismos. El término "topiramato" como se utiliza en el presente documento también abarca sales de topiramato así como polimorfos, solvatos (incluyendo hidratos y solvatos mixtos, así como hidratos de sales), co-cristales (por ejemplo, con otros compuestos u otras formas de topiramato), formas amorfas, y anhidras del compuesto de Fórmula (I). Las sales de topiramato útiles junto con la presente invención, tal como se apreciará porque el compuesto es un derivado del ácido sulfámico, son sales de adición básica farmacéuticamente aceptables. Dichas sales se preparan a partir de bases que proporcionan un catión farmacéuticamente aceptable que se asocia al grupo ácido sulfámico del compuesto de Fórmula (I). Los cationes adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen cationes orgánicos e inorgánicos, incluyendo, sin limitación, contraiones de sodio, potasio, litio, magnesio, calcio, aluminio, zinc, procaína, benzatina, cloroprocaína, colina, dietilamina, etilendiamina, 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 (hidroximetil) aminometano,

bencilamina, 2-(dimetilamino)etanol, bario o bismuto. Los cationes particularmente preferidos son sodio, litio, y potasio. Otras formas de topiramato a las que se hace referencia anteriormente se pueden preparar usando métodos conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, patente de Estados Unidos n.º 7.351.695.

- 5 A dosis que anteriormente se creían necesarias para una eficacia terapéutica, la administración de topiramato se ha asociado a efectos adversos significativos, como se ha señalado anteriormente, incluyendo, sin limitación, mareos, disminución psicomotora, dificultad con la memoria, fatiga y somnolencia. Véase patente de Estados Unidos n.º 7.351.695, supra, y Physicians' Desk Reference, supra.
- 10 La fentermina es un agente simpaticomimético que se ha utilizado como supresor del apetito, pero, al igual que el topiramato, se ha asociado a efectos adversos significativos a dosis que previamente se creían necesarias para su eficacia; estos efectos generalmente están asociados a las propiedades de liberación de catecolaminas del fármaco, que incluyen, por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea elevada, ansiedad e insomnio. La fentermina es una versión abreviada del nombre químico del compuesto, una fenil-butilamina terciaria, y también se conoce como 2-
- 15 metil-1-fenilpropan-2-amina y 2-metil-afetamina. La fentermina tiene la fórmula molecular C₁₀H₁₅N, y la estructura química de la Fórmula (II)

(II)



- 20 y es una amina primaria aquiral. Como tal, la fentermina puede estar en forma de la base libre o una sal de adición de ácido preparada con un ácido que proporciona un anión farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido adecuadas se pueden preparar a partir de ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares, así como ácidos inorgánicos, por
- 25 ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc. Al igual que el topiramato, la fentermina también puede adoptar varias otras formas.

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que una combinación de una dosis diaria baja de topiramato y una

30 dosis diaria baja de fentermina es eficaz para lograr la pérdida de peso, tratar la obesidad, el tratamiento de dolencias relacionadas con el sobrepeso y la obesidad, y hacer frente a otras indicaciones como se analizará en el presente documento. La incidencia de efectos adversos anteriormente asociados a cada agente activo se reduce significativamente debido a la dosis diaria rebajada así como al efecto de compensación que cada agente activo

35 tiene sobre los potenciales efectos adversos del otro agente activo. Incluso en las dosis bajas de los presentes métodos, la fentermina tiene propiedades anorexígenas (por ejemplo, suprime el apetito) y es anoréxico sin pérdida de eficacia o sin efectos secundarios adversos o indeseables para un sujeto cuando se administra de acuerdo con los regímenes de dosificación descritos en este documento cuando la fentermina se administra en combinación con topiramato.

- 40 El régimen de dosificación implica la administración de una dosis diaria de 3,75 mg de fentermina y 23 mg de topiramato.

Cuando el topiramato y/o la fentermina están asociados a restos adicionales, por ejemplo, están en forma de sales, hidratos, o similares, la dosificación en el presente documento se refiere al compuesto *per se* y no incluye los restos

45 asociados, por ejemplo, cationes, aniones, hidratos, etc. Por tanto, si se utiliza clorhidrato de fentermina en la invención, serán necesarios 4,67 mg de clorhidrato de fentermina (que tiene un peso molecular de 195,69 g/mol) para proporcionar la dosis diaria de 3,75 mg de fentermina (que tiene un peso molecular de 149,23 g/mol).

El régimen de dosificación implica la administración continua, es decir, en curso, durante un periodo de tiempo

50 significativo, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 4 semanas a aproximadamente 67 semanas, dependiendo de la gravedad de problema de peso del individuo, la cantidad de peso que se debe perder, y la velocidad a la que se pierde peso.

La combinación de los agentes activos se administra por vía oral.

El método de administración puede implicar la administración simultánea de los dos agentes activos, en una composición única o en dos composiciones discretas que contienen cada uno de los agentes activos.

5 Los dos agentes se administran simultáneamente usando una o más formas de dosificación que proporcionan una liberación inmediata de la fentermina y la liberación controlada del topiramato. En una realización ejemplar, la fentermina y el topiramato se administran en una sola forma de dosificación que proporciona la liberación inmediata de la fentermina y la liberación sostenida y/o retardada del topiramato.

10 Ejemplos de composiciones que contienen una combinación de fentermina y topiramato incluyen 3,75 mg de fentermina y 23 mg de topiramato; y 3,75 mg de fentermina en forma de 4,67 mg de clorhidrato de fentermina y 23 mg de topiramato.

15 Estas composiciones de la invención presentan una concentración máxima inferior (C_{max}) de topiramato sin disminuir la exposición de fármaco total definida por el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC). Además, las composiciones preferidas de la presente invención pueden proporcionar la liberación retardada y sostenida de topiramato tal que la concentración plasmática máxima (T_{max}) se alcanza de 6 a 10, normalmente de 6 a 8 horas, después de la administración. Como se muestra en la Figura 1, la exposición al fármaco medida por el AUC para una cápsula de formulación de liberación controlada (LC) preparada como se describe en el Ejemplo 1 es la misma que la observada con un comprimido de liberación inmediata de topiramato (Topamax[®]) a pesar de una reducción del 20 % en la C_{max}. Por lo tanto, las formulaciones de la invención son capaces de reducir la C_{max} del topiramato, lo que permite una reducción en los efectos secundarios sin comprometer la eficacia del tratamiento, ya que el AUC es la misma. Se prefiere esta reducción de la C_{max}, puesto que el topiramato puede ser sedante, como se ha señalado anteriormente, y un retraso en el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima al final de la tarde o en la noche mejora la tolerabilidad del fármaco. Por otro lado, las formulaciones preferidas de la invención proporcionan la liberación inmediata de fentermina, con la medicación administrada al principio del día, de manera que por la noche no se producen efectos estimulantes que se puedan experimentar.

30 La formulación farmacéutica puede ser un sólido, semi-sólido o líquido, tal como, por ejemplo, una tableta, una cápsula, un comprimido, un líquido, una suspensión, una emulsión, gránulos, pellas, perlas, un polvo, o similares, preferentemente en forma de dosificación unitaria adecuada para la administración única de una dosis precisa. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación adecuadas se pueden preparar usando métodos convencionales conocidos por los expertos en el campo de la formulación farmacéutica y descritos en los textos y la bibliografía pertinentes, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Easton, PA: Mack Publishing Co., 1995). Las formas de dosificación oral incluyen tabletas, cápsulas, comprimidos, soluciones, suspensiones y jarabes, y también pueden comprender una pluralidad de gránulos, perlas, polvos, o pellas que pueden o pueden no estar encapsulados. Las formas de dosificación oral preferidas son cápsulas y comprimidos, particularmente cápsulas y tabletas de liberación controladas, como se ha señalado anteriormente.

40 Como se ha señalado anteriormente, es especialmente ventajoso formular las composiciones de la invención en forma de dosificación unitaria para facilitar su administración y uniformar su dosificación. El término "formas de dosificación unitaria" como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para los individuos a tratar. Es decir, las composiciones se formulan en unidades de dosificación discretas que contienen cada una, una cantidad de "dosificación unitaria" predeterminada de un agente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Las especificaciones de las formas de dosificación unitarias de la invención dependen de las características únicas del agente activo a administrar. Las dosificaciones se pueden determinar adicionalmente por referencia a la dosis habitual y la forma de administración de los ingredientes. Cabe señalar que, en algunos casos, dos o más unidades de dosificación individuales en combinación proporcionan una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo, por ejemplo, dos comprimidos o cápsulas tomadas juntas pueden proporcionar una dosis terapéuticamente eficaz de topiramato, de manera que la dosis unitaria en cada comprimido o cápsula sea de aproximadamente el 50 % de la cantidad terapéuticamente eficaz.

55 Los comprimidos se pueden fabricar usando procedimientos y equipos de procesamiento de comprimidos convencionales. Se prefieren técnicas de compresión y granulación directas. Además del agente activo, los comprimidos generalmente contendrán materiales portadores inactivos farmacéuticamente aceptable, tales como aglutinantes, lubricantes, disgregantes, cargas, estabilizadores, tensioactivos, agentes colorantes, y similares.

60 Las cápsulas también son formas de dosificación oral preferidas, en cuyo caso la composición que contiene el agente activo se puede encapsular en forma de un líquido o sólido (incluyendo partículas tales como gránulos, perlas, polvos o gránulos). Las cápsulas adecuadas pueden ser duras o blandas, y generalmente están hechas de gelatina, almidón, o un material celulósico, con cápsulas de gelatina preferidas. Las cápsulas de dos piezas de gelatina dura preferentemente son herméticas, tal como con bandas de gelatina o similares. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, citado anteriormente en el presente documento, que describe materiales y métodos para preparar productos farmacéuticos encapsulados.

65

Las formas de dosificación oral, ya sea tabletas, cápsulas, comprimidos, o partículas, pueden formularse, si se desea, de manera que proporcionen una liberación controlada de topiramato, y en una realización preferida, las presentes formulaciones son formas de dosificación orales de liberación controlada. En general, las formas de dosificación proporcionan una liberación sostenida, es decir, una liberación gradual de topiramato, desde la forma de dosificación al cuerpo del paciente durante un periodo de tiempo prolongado, normalmente proporcionando un nivel en sangre esencialmente constante del agente durante un periodo de tiempo en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 12 horas, normalmente en el intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 horas o de 6 a aproximadamente 8 horas. La liberación del topiramato también puede ser retardada; es decir, hay un lapso de tiempo entre la administración y el inicio de la liberación de topiramato. De esta manera, por ejemplo, un individuo no experimenta somnolencia u otros efectos secundarios del topiramato durante la jornada escolar o laboral. Así, las formas de dosificación preferidas implican la liberación sostenida del topiramato, la liberación retardada del topiramato, o tanto la liberación sostenida como retardada del topiramato.

En general, como será apreciado por los expertos en la materia, las formas de dosificación de liberación sostenida se pueden formular dispersando el agente activo dentro de una matriz de un material gradualmente hidrolizable tal como un polímero hidrófilo, o mediante el recubrimiento de una forma de dosificación sólida que contiene el fármaco con un material de ese tipo. Los polímeros hidrófilos útiles para proporcionar un recubrimiento o matriz de liberación sostenida incluyen, a modo de ejemplo: polímeros celulósicos tales como hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, metil celulosa, etil celulosa, acetato de celulosa, y carboximetilcelulosa de sodio; polímeros y copolímeros de ácido acrílico, formados preferentemente a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, ésteres alquílicos del ácido acrílico, ésteres alquílicos del ácido metacrílico, y similares, por ejemplo, copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo; y polímeros y copolímeros de vinilo tales como, por ejemplo polivinilpirrolidona, povidona K30, acetato de polivinilo, y copolímero de etileno-acetato de vinilo. Los polímeros de liberación sostenida preferidos en este documento incluyen los disponibles como polímeros "Methocel" de Dow Chemical, en particular los polímeros de éter de metilcelulosa en el grupo A Methocel™, que tienen un grado de viscosidad de aproximadamente 4000 mPa·s y un contenido de metoxilo de aproximadamente el 27,5 % al 31,5 %, por ejemplo, Methocel™ A15LV, Methocel™ A15C, y Methocel™ A4M.

Cuando se preparan preparaciones de liberación sostenida, se pueden producir comprimidos, gránulos, polvo, cápsulas, y similares de acuerdo con un método convencional después de la adición de excipiente, y según sea necesario, aglutinante, agente desintegrante, lubricante, agente colorante, agente modificador del sabor, agente aromatizante, y similares. Estos aditivos pueden ser los usados habitualmente en el campo, y por ejemplo, como ejemplos se pueden enumerar la lactosa, cloruro de sodio, glucosa, almidón, celulosa microcristalina, y ácido silícico como excipiente, agua, etanol, propanol, jarabe simple, solución de gelatina, hidroxipropil celulosa, metil celulosa, etil celulosa, goma laca, fosfato de calcio, y polivinilpirrolidona como aglutinante, polvo de agar, hidrogenocarbonato de sodio, lauril sulfato de sodio, y monoglicérido de ácido esteárico como agente de desintegración, talco purificado, sal de ácido esteárico, bórax, y polietilenglicol como lubricante, β-caroteno, sesquióxido de hierro amarillo, y caramelo como agente colorante, y sacarosa y cáscara de naranja como agente modificador de sabor. Cabe señalar que las diferentes calidades de celulosa microcristalina son cargas preferidas en la presente memoria, por ejemplo, Avicel® PH101, Avicel® PH102, y Avicel® PH200 (FMC), con tamaños de partícula de aproximadamente 50 micrómetros, 100 micrómetros, y 190 micrómetros, respectivamente. En el presente documento se prefiere la celulosa microcristalina que tiene un tamaño de partícula en el intervalo de aproximadamente 50 micrómetros a 200 micrómetros.

Las formas de dosificación también pueden estar provistas de un recubrimiento de liberación retardada, por ejemplo, compuesto de un acrilato y/o metacrilato. Ejemplos de dichos polímeros son los que están disponibles bajo el nombre comercial "Eudragit" de Rohm Pharma (Alemania). Los copolímeros de la serie Eudragit E, L, S, RL, RS, y NE están disponibles solubilizados en disolvente orgánico, en una dispersión acuosa, o como un polvo seco. Los polímeros de acrilato preferidos son copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, tales como los polímeros de la serie Eudragit L y Eudragit S. Otros polímeros de Eudragit preferidos son catiónicos, como los polímeros de la serie Eudragit E, RS, y RL. Eudragit E100 y E PO son copolímeros catiónicos de metacrilato de dimetilaminoetilo y metacrilatos neutros (por ejemplo, metacrilato de metilo), mientras que los polímeros Eudragit RS y Eudragit RL son polímeros análogos, compuestos de ésteres de ácido metacrílico neutros y una pequeña proporción de metacrilato de trimetilamonio.

En una realización específica, las perlas de topiramato de liberación controlada para la administración oral, por ejemplo, mediante la incorporación en una cápsula administrable por vía oral o su compactación en un comprimido administrable por vía oral, se realizan mediante un proceso de esferonización por extrusión para producir un núcleo de matriz compuesto de: topiramato, 40,0 % en p/p; celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel® PH102, 56,5 % en p/p; y metilcelulosa, por ejemplo, Methocel™ A15 LV, 3,5 % en p/p. Los núcleos de topiramato se recubren con etil celulosa, 5,47 % en p/p y Povidona K30: 2,39 % en p/p. Las perlas de fentermina están compuestas de un revestimiento de fármaco de liberación inmediata sobre esferas de azúcar o núcleos análogos no activos. Ambos grupos de perlas se pueden encapsular entonces en una cápsula.

Indicaciones:

Las dolencias de interés particular para los que la invención encuentra utilidad incluyen el sobrepeso, la obesidad y las enfermedades asociadas frecuentemente a y/o causadas por el exceso de peso y la obesidad. La combinación de topiramato y fentermina en la dosificación proporcionada en este documento tiene efectos terapéuticos significativos y la reducción de efectos adversos, haciendo de estas combinaciones farmacéuticas agentes terapéuticos extremadamente eficaces, especialmente en el tratamiento del sobrepeso, la obesidad y/o las dolencias relacionadas, incluyendo dolencias asociadas a y/o causadas por el exceso de peso o la obesidad *per se*. Los sujetos adecuados para el tratamiento con el régimen de tratamiento de terapia combinada comprenden individuos que sufren enfermedades asociadas a la obesidad, dichas dolencias, que incluyen, sin limitación:

diabetes, resistencia a la insulina, e intolerancia a la glucosa;
 problemas respiratorios como hipertensión pulmonar, asma, y dificultad para respirar;
 enfermedad de la vesícula;
 dislipidemia, por ejemplo, colesterol alto, niveles altos de triglicéridos, etc.;
 artrosis y otros problemas ortopédicos;
 esofagitis por reflujo;
 dolencias adversas relacionadas con el sueño, incluyendo apnea del sueño y ronquidos fuertes;
 irregularidades menstruales, infertilidad y complicaciones en el embarazo;
 gota;
 presión arterial alta, es decir, hipertensión;
 problemas cardiovasculares como la enfermedad de las arterias coronarias y otros problemas del corazón;
 distrofia muscular;
 derrame cerebral, en particular accidente cerebrovascular trombotico y trombosis venosa profunda (TVP);
 migrañas;
 trastornos metabólicos como la hipoalfalipoproteinemia, hiperlipidemia familiar combinada, y síndrome X, incluyendo síndrome X resistente a la insulina; y
 cáncer de colon, rectal, renal, de esófago, de vesícula biliar, de páncreas, de próstata, de mama, de útero, de ovario, de endometrio y de cuello uterino.

Los pesos corporales más altos también están asociados a un aumento en la mortalidad por todas las causas. La mayor parte o la totalidad de estos problemas se alivian o se mejoran por una pérdida de peso significativa permanente. La longevidad igualmente se incrementa de manera significativa por la pérdida de peso significativa permanente.

La diabetes mellitus se ve muy habitualmente en individuos obesos, y se asocia a una concentración continua y patológicamente elevada de glucosa en sangre. Es una de las principales causas de muerte en Estados Unidos y es responsable de aproximadamente el 5 % de toda la mortalidad. La diabetes se divide en dos grandes sub-clases: tipo I, también conocida como diabetes juvenil o diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID); y tipo II, también conocida como diabetes del adulto o diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID).

De acuerdo con la Asociación Americana de la Diabetes, hay más de un millón de diabéticos juveniles en Estados Unidos. La diabetes tipo I es una forma de enfermedad autoinmune. Los autoanticuerpos producidos por los pacientes destruyen completa o parcialmente las células productoras de insulina del páncreas. Por lo tanto, los diabéticos juveniles deben recibir insulina exógena durante toda su vida. Sin tratamiento, puede dar lugar a acidosis excesiva, deshidratación, daño renal y muerte. Incluso con tratamiento, pueden surgir complicaciones como ceguera, aterosclerosis e impotencia.

Hay más de cinco millones de diabéticos tipo II (inicio en adultos) diagnosticados en Estados Unidos. La enfermedad tipo II suele comenzar durante la mediana edad; la causa principal ahora se sabe que es el sobrepeso y la obesidad. En los diabéticos tipo II, el aumento del nivel de glucosa en sangre después de las comidas no estimula adecuadamente la producción de insulina por el páncreas. Además, los tejidos periféricos generalmente son resistentes a los efectos de la insulina. Los niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia) resultantes pueden provocar graves daños en los tejidos. Los diabéticos de tipo II a menudo se denominan resistentes a la insulina. A menudo tienen niveles de insulina en plasma más altos que los normales (hiperinsulinemia) cuando el cuerpo trata de superar su resistencia a la insulina. Algunos investigadores ahora creen que la hiperinsulinemia puede ser un factor causal en el desarrollo de la presión arterial alta, altos niveles circulantes de lipoproteínas de baja densidad (LDL), y niveles más bajos que los normales de lipoproteínas de alta densidad beneficiosas (HDL). Aunque la resistencia moderada a la insulina puede compensarse en las primeras etapas de la diabetes de tipo II por el aumento de la secreción de insulina, en estados de enfermedad más avanzada también se ve afectada la secreción de insulina.

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia también se han relacionado con otros dos trastornos metabólicos que plantean considerables riesgos para la salud: la intolerancia a la glucosa y la obesidad metabólica. La intolerancia a la glucosa se caracteriza por niveles normales de glucosa antes de comer, con una tendencia hacia niveles más elevados (hiperglucemia) después de una comida. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud,

se estima que aproximadamente el 11 % de la población de Estados Unidos entre las edades de 20 y 74 padece intolerancia a la glucosa. Estos individuos se consideran en mayor riesgo de diabetes y enfermedad arterial coronaria.

5 La obesidad también puede estar asociada a resistencia a la insulina. Se ha propuesto una relación causal entre la obesidad, la intolerancia a la glucosa y la diabetes de tipo II, pero aún no se ha establecido una base fisiológica. Algunos investigadores creen que la intolerancia a la glucosa y la diabetes se observan clínicamente y solo se diagnostican más tarde en el proceso de enfermedad después de que una persona haya desarrollado resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.

10 La resistencia a la insulina se asocia frecuentemente a la hipertensión, la enfermedad de la arteria coronaria (arteriosclerosis) y acidosis láctica, así como estados de enfermedad relacionados. No se ha establecido la relación fundamental entre estos estados de enfermedad y un método de tratamiento.

15 La hipertensión es otra dolencia que se observa con frecuencia en individuos obesos, y se produce cuando la presión sanguínea dentro de las grandes arterias se eleva crónicamente. La hipertensión afecta a unos 50 millones de personas solo en Estados Unidos. Es más común a medida que las personas envejecen, y a su vez es más común y más grave en afroamericanos. La mayoría de los casos de hipertensión son de etiología desconocida. Se sabe que la tendencia a desarrollar hipertensión puede ser heredada. El medio ambiente también juega un papel
20 muy importante en la hipertensión. Por ejemplo, la hipertensión se puede evitar manteniendo el peso corporal bajo control, manteniendo una buena forma física, comer una dieta saludable, limitar el consumo de alcohol y evitar los medicamentos que pueden aumentar la presión arterial. Otras causas menos comunes de la hipertensión incluyen trastornos renales o de las glándulas endocrinas. La hipertensión se ha llamado "el asesino silencioso" porque no tiene síntomas específicos y, sin embargo, puede conducir a la muerte. Las personas con hipertensión no tratada
25 son mucho más propensas a morir o quedar incapacitadas por complicaciones cardiovasculares tales como accidentes cerebrovasculares, ataques al corazón, insuficiencia cardíaca, irregularidades del ritmo cardíaco e insuficiencia renal, que las personas que tienen una presión arterial normal.

30 Los tratamientos actuales para la hipertensión incluyen cambios de estilo de vida (dieta, ejercicio, no fumar, etc.), así como terapia con medicamentos. Las principales clases de medicamentos que se usan actualmente para tratar la hipertensión incluyen antagonistas adrenérgicos de las neuronas (que actúan periféricamente), agonistas alfa adrenérgicos (que son de acción central), bloqueadores alfa adrenérgicos, bloqueadores alfa y beta, bloqueadores de los receptores de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, tiazidas (derivados de benzotiadiazina) y diuréticos relacionados y vasodilatadores (que actúan por la relajación directa de los músculos lisos vasculares).

Un trastorno hipertensivo particularmente grave es la hipertensión pulmonar primaria, también conocida como hipertensión pulmonar idiopática. Esta es una dolencia en la que la presión sanguínea en las arterias pulmonares es anormalmente alta en ausencia de otras enfermedades del corazón o los pulmones. La causa primaria de la hipertensión pulmonar es desconocida. La hipertensión pulmonar se desarrolla en respuesta al aumento de la resistencia al flujo sanguíneo. Se produce el estrechamiento de las arteriolas pulmonares y el lado derecho del corazón aumenta de tamaño debido al aumento del trabajo de bombear sangre contra la resistencia. Eventualmente se desarrolla insuficiencia cardíaca progresiva. Actualmente no existe una cura conocida para la hipertensión pulmonar primaria. El tratamiento está dirigido principalmente al control de los síntomas, aunque se ha producido algo de éxito con el uso de vasodilatadores. Otros medicamentos utilizados para tratar los síntomas de la hipertensión pulmonar primaria son los diuréticos y los bloqueadores de los canales de calcio. Normalmente, a medida que progresa la enfermedad, a menudo se requiere oxígeno. En ciertos casos, para ciertos candidatos adecuados puede estar indicado un trasplante de corazón-pulmón, a pesar de que la disponibilidad de órganos de donantes sigue siendo extremadamente limitada. Por desgracia, la hipertensión pulmonar primaria es una enfermedad progresiva, dando lugar por lo general a insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia respiratoria.
50

La hipertensión pulmonar secundaria es un trastorno grave que se presenta como una complicación de otras dolencias tales como, por ejemplo, la esclerodermia. Los tratamientos son similares a los de la hipertensión pulmonar primaria y, por desgracia, el pronóstico también es el mismo.
55

Otros trastornos respiratorios que se observan con frecuencia en individuos obesos incluyen asma y falta de aire, los cuales a menudo son dolencias aliviadas por la pérdida de peso.

60 Con respecto a las dolencias adversas y trastornos asociados al sueño, la apnea del sueño es quizás el más preocupante. La apnea del sueño se clasifica como apnea obstructiva del sueño, la forma más común que se produce cuando se relajan los músculos garganta, o la apnea central del sueño, que ocurre cuando el cerebro no envía las señales apropiadas a los músculos que controlan la respiración. Además, algunas personas presentan apnea del sueño mixta, que es una combinación de la apnea obstructiva y la apnea central del sueño. Apnea del sueño significa literalmente "cese de la respiración". Se caracteriza por episodios repetidos de obstrucción de las vías respiratorias superiores que se producen durante el sueño, generalmente asociados a una reducción en la saturación de oxígeno en la sangre. En otras palabras, la vía aérea se obstruye en varios lugares posibles. La vía
65

aérea superior puede estar obstruida por el exceso de tejido en la vía aérea, amígdalas grandes, y una lengua grande y por lo general incluye que los músculos de las vías respiratorias se relajen y colapsen cuando se está dormido. Otro sitio de la obstrucción puede ser los conductos nasales. A veces, la estructura de la mandíbula y de la vía aérea puede ser un factor en la apnea del sueño.

5 Los signos y síntomas de la apnea del sueño obstructiva y central se superponen, a veces haciendo más difícil de determinar el tipo de apnea del sueño. Los signos y síntomas de la apnea del sueño obstructiva y central más comunes incluyen: somnolencia diurna excesiva (hipersomnía); ronquidos fuertes; episodios observados de cese de la respiración durante el sueño; despertares bruscos acompañados de dificultad para respirar; despertar con la boca seca y dolor de garganta; dolor de cabeza por la mañana; y/o dificultad para permanecer dormido (insomnio). El ronquido perturbador puede ser una característica más prominente de la apnea obstructiva del sueño, mientras que despertar con falta de aliento puede ser más común con la apnea central del sueño.

15 La apnea del sueño es una dolencia progresiva y puede ser muy grave; es una dolencia potencialmente mortal que requiere atención médica inmediata. Los peligros de la apnea obstructiva del sueño sin diagnosticar incluyen ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares, presión arterial alta, enfermedades del corazón, latidos irregulares del corazón, e impotencia. Además, la apnea obstructiva del sueño provoca somnolencia diurna que puede dar lugar a accidentes, pérdida de productividad y problemas en las relaciones interpersonales. La gravedad de los síntomas puede ser leve, moderada o grave.

20 La apnea del sueño se diagnostica utilizando una prueba del sueño, llamada polisomnografía, pero las metodologías de tratamiento difieren dependiendo de la severidad del trastorno. La apnea del sueño leve generalmente se trata con algunos cambios de comportamiento; a menudo se recomienda la pérdida de peso y dormir sobre un costado. Existen dispositivos bucales orales (que ayudan a mantener abiertas las vías respiratorias) que pueden ayudar a reducir los ronquidos de tres maneras diferentes. Algunos dispositivos (1) llevan la mandíbula hacia adelante o (2) elevan el paladar blando o (3) retienen la lengua (de que vuelva a retraerse hacia las vías respiratorias y bloquee la respiración).

30 La apnea del sueño de moderada a grave generalmente se trata con una presión positiva continua en la vía aérea (C-PAP). La C-PAP es una máquina que sopla aire en la nariz a través de una máscara nasal, manteniendo las vías respiratorias abiertas y despejadas. Para la apnea más grave, hay una máquina de dos niveles (Bi-PAP). La máquina de dos niveles es diferente en cuanto a que sopla el aire a dos presiones diferentes. Cuando una persona inhala la presión es más alta, y en la exhalación la presión es menor.

35 Algunas personas presentan deformidades faciales que pueden causar la apnea del sueño. Simplemente puede ser que su mandíbula sea más pequeña de lo que debiera, o puede que tengan una abertura más pequeña en la parte posterior de la garganta. Algunas personas presentan agrandamiento de las amígdalas, una lengua grande o algunos otros tejidos obstruyendo parcialmente las vías respiratorias. La fijación de un tabique desviado puede ayudar a abrir los conductos nasales. La eliminación de las amígdalas y adenoides o pólipos también puede ayudar.

40 Los niños son mucho más propensos a tener que eliminar sus amígdalas y adenoides. A menudo se requieren procedimientos quirúrgicos, como la traqueotomía, uvulopalatofaringoplastia (UPFP), uvuloplastia asistida por láser (UAL), somnoplastia, y miotomía mandibular para tratar con eficacia la apnea del sueño. La pérdida de peso, sin embargo, sobre todo en una persona obesa, puede aliviar significativamente la apnea del sueño y otras dolencias adversas relacionadas con el sueño, como ronquidos fuertes y similares.

45 Hace relativamente poco, se ha observado una conexión entre la obesidad y la aparición o aumento de la incidencia de migrañas. Las migrañas comienzan con dolor leve, que aumenta en intensidad durante un corto periodo de tiempo. Hay dos tipos principales de migrañas. La migraña común afecta al 80-85 % de los pacientes de migraña clásica y la migraña con aura afecta al 15 % de los enfermos de migraña. Los síntomas asociados a la migraña incluyen dolores de cabeza, sintomatología psicológica tales como irritabilidad, depresión, fatiga, somnolencia, inquietud; síntomas neurológicos tales como fotofobia, fonofobia o síntomas gastrointestinales, tales como cambios en el hábito intestinal, cambios de la ingesta de alimentos o síntomas urinarios, tales como frecuencia urinaria, auras que son déficits neurológicos y pueden ser una variedad de déficits de la población con migraña, pero en el individuo generalmente es estereotipado. Estos déficits pueden ser escotoma visual o diseños visuales, hemiplejía, parestesia migratoria, disartria, disfasia, o *déjà vu*. El dolor de cabeza suele ir acompañada por sensibilidad a la luz o al sonido, fotofobia o fonofobia, irritabilidad y problemas de concentración. Para aquellas personas cuyos dolores de cabeza por migraña son causados o exacerbados por la obesidad, puede ser eficaz el tratamiento de acuerdo con la metodología de la presente invención.

60 El topiramato se conoce desde hace tiempo como agente anti-epiléptico. A dosis previamente requeridas o que se creían necesarias para su eficacia, sin embargo, la terapia de topiramato dio lugar a efectos secundarios significativos, como se ha señalado en otra parte en este documento. La presente invención, según la cual se puede reducir la dosis de topiramato por la administración concomitante de fentermina, reduce significativamente los efectos secundarios del topiramato, la mayoría de los cuales, si no todos, están relacionados con la dosis.

65

Preparaciones farmacéuticas envasadas:

También se proporcionan preparaciones farmacéuticas envasadas. La preparación envasada contiene una pluralidad de formas de dosificación orales de la invención, por lo general, cada uno en un alojamiento sellado, como en un paquete de ampollas. Las formas de dosificación contienen 3,75 mg de fentermina en forma de liberación inmediata y 23 mg de topiramato en forma de liberación controlada. Opcionalmente, también se pueden incluir formas de dosificación con dosis más bajas de uno o de ambos agentes activos, por ajuste de la dosis y aumento de la dosis.

En ciertas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas envasadas incluyen instrucciones para que el paciente lleve a cabo la administración de fármacos para lograr la pérdida de peso, el tratamiento de la obesidad, el tratamiento de enfermedades asociadas a la obesidad, o para el tratamiento de otras dolencias como se ha explicado anteriormente en el presente documento. Por ejemplo, las instrucciones pueden incluir la dosis diaria de topiramato a tomar, la dosis diaria de fentermina a tomar, y/o el régimen de dosificación para la auto-administración de una forma de dosificación de liberación controlada que contiene ambos agentes activos. Las instrucciones pueden estar grabadas en un medio de registro adecuado o impresas en un sustrato tal como papel o plástico. Como tal, las instrucciones pueden estar presentes como un inserto en el paquete, en el etiquetado del envase, del recipiente(s), o componentes del mismo (es decir, asociado al envase o sub-embalaje), etc. En otras realizaciones, las instrucciones están presentes como archivo electrónico de almacenamiento de datos presentes en un medio de almacenamiento adecuado legible por un ordenador, por ejemplo un CD-ROM, disquete, etc. En aún otras realizaciones, las instrucciones no están presentes físicamente, sino que se proporcionan medios para obtener las instrucciones de una fuente remota, por ejemplo, a través de internet. A modo de ejemplo, se podría incluir una dirección web para dirigir a los pacientes a un sitio web donde se pueden ver las instrucciones y/o desde el que se pueden descargar las instrucciones. Al igual que con las instrucciones *per se*, estos medios para obtener las instrucciones están registrado en un sustrato adecuado.

Algunos o todos los componentes incluidos se pueden empaquetar en un envase adecuado para mantener la esterilidad. En muchas realizaciones, los componentes se empaquetan en un elemento de contención para proporcionar una unidad individual de fácil manejo, en la que el elemento de contención, por ejemplo, una caja o estructura análoga, puede o puede no ser un recipiente hermético, por ejemplo, para preservar adicionalmente la esterilidad de algunos o todos los componentes. En ciertos aspectos, se proporciona un paquete sellado de formas de dosificación de liberación controlada en el que las formas de dosificación contienen fentermina en una forma de liberación inmediata y topiramato en una forma de liberación controlada, por ejemplo, una forma de liberación sostenida y de liberación retardada.

Ejemplos:

Se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero cabe esperar algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio en peso, la temperatura es en grados Celsius, y la presión es la atmosférica o próxima.

Ejemplo 1

Se preparan perlas de topiramato de liberación controlada usando un proceso de esferonización por extrusión para producir un núcleo de matriz que comprende topiramato, 40,0 % en p/p; celulosa microcristalina (Avicel® PH102), 56,5 % en p/p; y Methocel™ A15 LV, 3,5 % en p/p. Los núcleos de topiramato se revistieron a continuación con etil celulosa, 5,47 % en p/p, y Povidona K30, 2,39 % en p/p.

La composición de las perlas de topiramato así preparadas es la siguiente:

Componente	% en p/p
topiramato	36,85
celulosa microcristalina, (Avicel® PH102)	52,05
metilcelulosa (Methocel™ A15 LV)	3,22
etilcelulosa	5,47
polivinilpirrolidona (Povidona K30)	2,39

Se reviste clorhidrato de fentermina sobre esferas de azúcar para proporcionar perlas de fentermina de liberación inmediata. Ambos grupos de perlas se encapsulan en cada una de una pluralidad de cápsulas, cada cápsula que contiene 3,75 mg de fentermina (como 4,67 mg de HCl de fentermina) y 23 mg de topiramato.

Ejemplo Comparativo 2

Se preparan perlas de topiramato de liberación controlada y perlas de fentermina de liberación inmediata como en el Ejemplo 1. Ambos grupos de perlas se encapsulan en cada una de una pluralidad de cápsulas, con cada cápsula

que contiene 7,5 mg de fentermina y 46 mg de topiramato.

Ejemplo 3

- 5 En un estudio comparativo de la formulación de liberación controlada de topiramato de acuerdo con la presente invención frente a topiramato de liberación inmediata (Topamax®) en combinación con fentermina, la formulación de topiramato de liberación controlada de la presente invención tuvo un efecto un 10-15 % más bajo sobre la exposición a fentermina (Figura 2).
- 10 La media y las comparaciones estadísticas para los parámetros farmacocinéticos de fentermina plasmática en estado de equilibrio en múltiples administraciones de dosis se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 Media aritmética (SD) y comparación estadística de los parámetros farmacocinéticos de fentermina plasmática

Parámetros farmacocinéticos	Media +/- SD	Tratamiento 2 frente a tratamiento 4		
	Tratamiento 2 (N = 13)	Tratamiento 4 (N = 12)	Intervalo de confianza del 90 %	% de proporción media
AUC _{0-tau} (ng * h/ml)	2250 +/- 563	2530 +/- 644	(75,6, 105,3)	89,2
AUC ₀₋₉₆ (ng * h/ml)	4640 +/- 1570	5550 +/- 1960	(67,1, 105,0)	84,0
AU _{0-t} (ng * h/ml)	4640 +/- 1570	5550 +/- 1960	(67,1, 105,0)	84,0
C _{max, ss} (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
t _{max} (h)	4,01 (1,04, 7,00)	4,54 (1,00, 10,0)		
T _{1/2} (h)	23,3 +/- 6,17	26,3 +/- 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} se presenta como la mediana (mínimo, máximo)
 Los parámetros se normalizaron a la dosis y se transformaron con el Ln antes del análisis.
 % de proporción media = 100 * ex [(Tratamiento 2 - Tratamiento 4) para los parámetros transformados con el Ln
 Tratamiento 1 (Ensayo): 7,5 mg de fentermina/50 mg de topiramato (Formulación A)
 Tratamiento 2 (Ensayo): 15 mg de fentermina/100 mg de topiramato (Formulación A)
 Tratamiento 4 (Referencia): 15 mg de fentermina/100 mg de topiramato
 Fuente: Tablas 14.2.1.8, 14.2.1.10, 14.2.1.12 y 14.2.1.17

- 15 Estos datos indican un máximo más bajo y un grado de exposición de fentermina entre los ensayos frente a tratamientos de referencia después de la administración de dosis múltiples. Como tal, la formulación de liberación controlada de topiramato reduce la interacción de fármacos con la fentermina, que a su vez reducirá aún más los efectos secundarios asociados a la fentermina.

Ejemplo 4

- 25 Un paciente con obesidad y lípidos elevados que presenta un soplo en el corazón, dificultad para respirar desproporcionada con respecto a su peso y edad, presión arterial baja, edema en la pierna, y un IMC de 46 se somete a un ecocardiograma, que muestra insuficiencia mitral de 1-2+ y elevación suave de la presión de la arteria pulmonar de 36 mm.

- 30 La composición preparada en el Ejemplo 1 se administra a la paciente a diario, y la paciente, además, procede con una dieta de bajo contenido de grasa y bajo contenido de carbohidratos y ejercicio diario. Dos semanas después del inicio de su programa de pérdida de peso informa que su tolerancia al ejercicio ha mejorado notablemente y ha desaparecido la alta presión en el pecho previa y su dificultad para respirar al hacer esfuerzos. La paciente pierde peso de forma continua según el programa y después de cuatro meses cabe esperar que pierda al menos 20 libras (9 kg). Cabe esperar que la continuación del programa en curso dé lugar a una mayor pérdida de peso y una mejora adicional en las dolencias relacionadas con la obesidad.

Ejemplo comparativo 5

- 40 El procedimiento del Ejemplo 4 se repite con una segunda paciente que tiene un IMC de más de 40 y que sufre de dolencias similares relacionadas con la obesidad.
- La composición preparada en el Ejemplo 2 se administra a la paciente a diario, y la paciente, además, procede con

una dieta de bajo contenido de grasa y bajo contenido de carbohidratos y ejercicio diario. Dos semanas después del inicio de su programa de pérdida de peso, informa que su tolerancia al ejercicio ha mejorado notablemente. La paciente pierde peso de forma continua según el programa y después de cuatro meses cabe esperar que pierda al menos 25 libras (11 kg). Cabe esperar que la continuación del programa en curso dé lugar a una mayor pérdida de peso y una mejora adicional en las dolencias relacionadas con la obesidad.

5

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral que comprende 3,75 mg de fentermina de liberación inmediata en combinación con 23 mg de topiramato de liberación controlada para su uso en un método para efectuar la pérdida de peso en un sujeto, el método que comprende administrar la forma de dosificación oral diaria al sujeto durante un periodo de tiempo significativo.
2. Una forma de dosificación oral para su uso en el método de la reivindicación 1, en el que la fentermina y el topiramato se administran en una sola forma de dosificación que proporciona la liberación inmediata de la fentermina y tanto la liberación retardada como sostenida del topiramato.
3. Una forma de dosificación oral para su uso en el método de la reivindicación 1 o 2, en la que en la forma de dosificación el topiramato está contenido dentro de un núcleo polimérico de liberación controlada y la fentermina se proporciona como un recubrimiento de liberación inmediata sobre el núcleo.
4. Una forma de dosificación oral para su uso en el método de la reivindicación 3, en el que la forma de dosificación comprende una pluralidad de núcleos recubiertos en una cápsula.
5. Una forma de dosificación oral para su uso en el método de la reivindicación 1 o 2, en el que la forma de dosificación comprende un comprimido, opcionalmente en el que el comprimido comprende al menos dos segmentos discretos, al menos uno de los cuales contiene fentermina en forma de liberación inmediata y al menos otro de los cuales contiene topiramato en forma de liberación controlada.
6. Una forma de dosificación oral para su uso en el método de la reivindicación 1, en el que el 3,75 mg de fentermina se encuentra en la forma de 4,67 mg de clorhidrato de fentermina.
7. Una forma de dosificación oral para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la forma de dosificación proporciona una liberación retardada y sostenida de topiramato, la liberación sostenida que proporciona un nivel en sangre esencialmente constante de topiramato durante un periodo de tiempo en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 12 horas, opcionalmente en el intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 horas.
8. Una forma de dosificación oral para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el sujeto tiene sobrepeso o es obeso, opcionalmente en el que el sujeto tiene un Índice de masa corporal (IMC) de 30 o superior.
9. Una forma de dosificación oral para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el método comprende además el tratamiento de una o más dolencias asociadas al exceso de peso u obesidad, opcionalmente en el que la dolencia asociada al exceso de peso o la obesidad se selecciona entre e diabetes, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, trastornos respiratorios, dificultad para respirar, asma, hipertensión pulmonar, enfermedad de la vesícula biliar, dislipidemia, hipertensión por dislipidemia, problemas ortopédicos, artrosis, esofagitis por reflujo, ronquidos, apnea del sueño, irregularidades menstruales, infertilidad, complicaciones del embarazo, gota, problemas cardiovasculares, enfermedad de la arteria coronaria, accidente cerebrovascular trombótico, trombosis venosa profunda (TVP), distrofia muscular, trastornos metabólicos, hipoalfalipoproteinemia, hiperlipidemia familiar combinada, síndrome X incluyendo el síndrome X resistente a la insulina, o cáncer seleccionado entre cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer renal, cáncer de esófago, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de endometrio y cáncer cervical.
10. Una preparación envasada que contiene una pluralidad de formas de dosificación unitarias administrables por vía oral, las formas de dosificación que comprenden 3,75 mg de fentermina de liberación inmediata en combinación con 23 mg de topiramato de liberación controlada.
11. Una preparación envasada según la reivindicación 10, en la que los 3,75 mg de fentermina están en forma de 4,67 mg de clorhidrato de fentermina.
12. Una preparación farmacéutica envasada, que comprende una pluralidad de las formas de dosificación unitarias de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, cada una en un embalaje estanco discreto e instrucciones para la administración de las formas de dosificación por vía oral para efectuar la pérdida de peso.

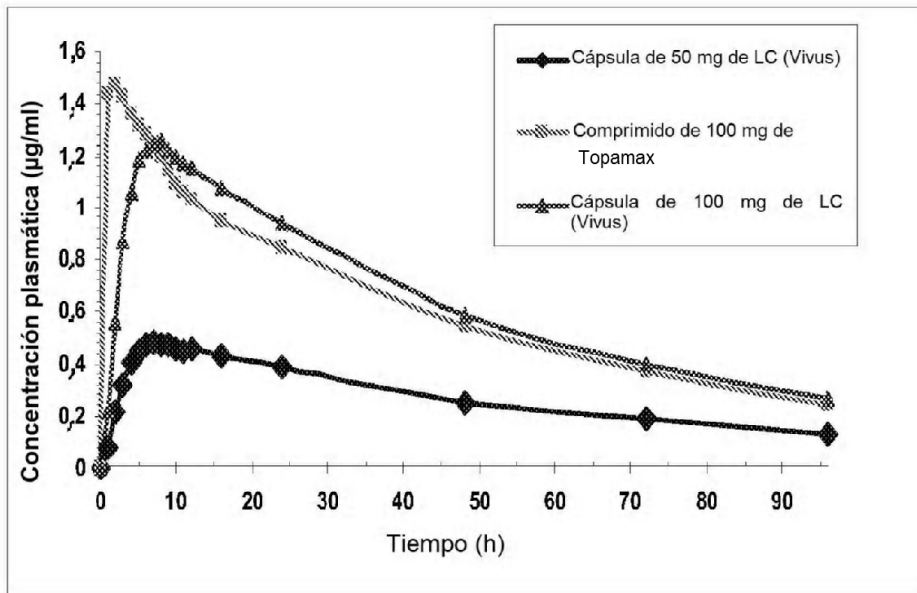


FIGURA 1

FIGURA 2

