(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 625 527**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2011 PCT/US2011/063177**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **07.06.2012 WO12075459**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2011 E 11845186 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2646031**

(54) Título: **Aumento de la biodisponibilidad del fármaco en la terapia naltrexona**

(30) Prioridad:

03.12.2010 US 419395 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.07.2017

(73) Titular/es:

OREXIGEN THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
3344 North Torrey Pines Court, Suite 200
La Jolla, CA 92037, US

(72) Inventor/es:

FLANAGAN, SHAWN y
DUNAYEVICH, EDUARDO

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 625 527 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).

Aumento de la biodisponibilidad de la droga en la terapia naltrexona

Descripción

[0001] La presente solicitud reivindica prioridad a la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Nº de Serie 61/419.395, presentada el 3 de diciembre de 2010.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Campo de la invención

[0002] La presente invención se refiere a composiciones para su uso en el aumento de la biodisponibilidad del fármaco en una terapia de naltrexona.

Descripción de la técnica relacionada

[0003] Las terapias farmacológicas que utilizan naltrexona, incluyendo en una terapia de combinación con bupropión, están siendo investigadas para el tratamiento de una variedad de condiciones médicas, incluyendo el sobrepeso y la obesidad, factores de riesgo cardiovasculares, resistencia a la insulina, antojos de alimentos, las condiciones de grasa visceral, fumar, y la depresión mayor. A pesar del uso potencial de la naltrexona en las terapias diarias o de otro modo regulares, la información de prescripción aprobada actualmente para los productos que contienen naltrexona no se refiere a estudios que examinen los efectos de los alimentos en la farmacocinética. Además, la información de prescripción actualmente aprobada para Wellbutrin SR® caracteriza a los efectos de los alimentos sobre la exposición bupropión, pero sólo informa de un aumento de 11% en la concentración máxima en plasma (C_{max}) y un aumento del 17% en el área bajo la curva de tiempo de concentración (AUC). Como resultado, no hay orientación o restricción en la información de prescripción para la naltrexona, sola o en combinación con bupropión, con respecto a los alimentos o los efectos alimenticios. Esto se ilustra en el documento US 7.375.111 relativo a una composición farmacéutica que contiene naltrexona y bupropión. Otra ilustración de la técnica se observa en Greenway, FL, et al., J. Clin. “Endocrinology and Metabolism”, 94 (12), 2009, pp. 4898-4906, que se refiere a una composición de liberación inmediata de naltrexona en combinación con bupropión de liberación sostenida en la inducción de la pérdida de peso. Otra ilustración de la técnica, Hausenloy, DJ, Clin. 279-285, se refiere a una combinación de dosis fija de bupropión de liberación sostenida y naltrexona de liberación sostenida para el tratamiento de la obesidad.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0004] Los efectos de los alimentos inesperados ahora se han identificado para las terapias de drogas que utilizan naltrexona. Se describen aquí ensayos clínicos que revelan que la administración de naltrexona y bupropión con alimentos aumenta inesperadamente la biodisponibilidad de cada uno de estos fármacos, lo que indica un efecto positivo en los alimentos. Por ejemplo, la administración de un tratamiento de pérdida de peso que comprende naltrexona y bupropión con un alto contenido en grasas, dieta alta en calorías a un individuo con sobrepeso u obeso mejora la C_{max} y el AUC de cada uno de estos fármacos, mejorando así la eficacia del tratamiento de la pérdida de peso. Aunque uno no recomendaría, administraría o tomaría una dieta rica en calorías y alta en grasa junto con tratamientos que típicamente implican restricciones dietéticas (por ejemplo, tratamientos para sobrepeso u obesidad, factores de riesgo cardiovascular, resistencia a la insulina, antojos de alimentos o condiciones de grasa visceral), los hallazgos aquí descritos permiten terapias que implican la administración de monoterapia con naltrexona o terapias combinadas con una amplia gama de alimentos.

[0005] En vista de las observaciones descritas en el presente documento, existe una necesidad de métodos que dan cuenta de los efectos de los alimentos positivos asociados con la monoterapia con naltrexona y terapias combinadas, incluyendo métodos de aumento de la biodisponibilidad del fármaco, proporcionando terapias mejoradas, y proporcionar información a los individuos con respecto a estos efectos.

[0006] En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del sobrepeso o obesidad que comprende una formulación de liberación sostenida de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una formulación de liberación sostenida de bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicha composición se administra en combinación con alimentos.

[0007] En un aspecto, la invención se refiere a una composición para uso de acuerdo con las reivindicaciones, en el que la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está en una cantidad que varía de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 32 mg por día con la comida.

[0008] En cualquier realización descrita en el presente documento, la cantidad de la sal de naltrexona o farmacéuticamente aceptable del mismo está en el intervalo de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 32 mg por día; La cantidad de bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en el intervalo de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 360 mg por día; la naltrexona o su sal farmacéuticamente aceptable

comprende una formulación no secuestrada de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; al menos una de la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en una formulación de liberación sostenida; cada una de la naltrexona o su sal farmacéuticamente aceptable y el bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en una formulación de liberación sostenida; La naltrexona o su sal farmacéuticamente aceptable se administra simultáneamente con el bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; la naltrexona o su sal farmacéuticamente aceptable se administra antes o después del bupropión o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; la naltrexona o su sal farmacéuticamente aceptable y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo están en una forma de dosificación única; la forma de dosificación única se selecciona del grupo que consiste en una píldora, un comprimido y una cápsula; La naltrexona o su sal farmacéuticamente aceptable y el bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran o son adecuados para la administración una o más veces al día; la naltrexona o su sal farmacéuticamente aceptable y el bupropión o su sal farmacéuticamente aceptable se administran o son adecuados para la administración dos o más veces al día; la actividad de pérdida de peso de la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se mejora comparado con la administración de la misma cantidad de cualquiera de los dos compuestos solos; la naltrexona o su sal farmacéuticamente aceptable está en una formulación de liberación sostenida; el bupropión o su sal farmacéuticamente aceptable está en una formulación de liberación sostenida; y/o la naltrexona o su sal farmacéuticamente aceptable y el bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo están juntos en una forma de dosificación única, donde la forma de dosificación única comprende aproximadamente 4 mg, 8 mg o 16 mg de la naltrexona, o comprende aproximadamente, 90 mg o 180 mg del bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y donde cada una de la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en una formulación de liberación sostenida.

[0009] En cualquier realización descrita en el presente documento, la biodisponibilidad de la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se incrementa en comparación con la biodisponibilidad de la misma cantidad de la sal de naltrexona o farmacéuticamente aceptable del mismo se administra sin alimentos; aumentar la biodisponibilidad comprende el aumento de la concentración plasmática máxima (C_{max}) o la extensión de la absorción (AUC) de la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; el aumento de la biodisponibilidad comprende un aumento en C_{max} en el intervalo de aproximadamente 91% a aproximadamente 271% y un aumento de AUC en el intervalo de aproximadamente 70% a aproximadamente 107% para la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo cuando se toma con una comida. En comparación con la misma cantidad de la naltrexona o de su sal farmacéuticamente aceptable tomada durante un estado de ayuno; el aumento de la biodisponibilidad comprende aproximadamente un aumento de 3,7 veces en la C_{max} y un aumento de aproximadamente 2,1 veces en el AUC para la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo cuando se toma con una comida en comparación con la misma cantidad de la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tomada durante un estado de ayuno; y/o el aumento de la biodisponibilidad comprende aproximadamente un aumento de 1,9 veces en la C_{max} y un aumento de aproximadamente 1,7 veces en el AUC para la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo cuando se toma con una comida en comparación con la misma cantidad de la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma tomada durante un estado de ayuno.

[0010] En cualquier realización descrita en el presente documento, la composición para uso de acuerdo con la invención permite además administrar la sal naltrexona o farmacéuticamente aceptable del mismo y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dosis múltiples espaciadas en el tiempo, donde al menos una de las dosis espaciadas en el tiempo se administran con alimentos; El método comprende además administrar la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en múltiples dosis espaciadas en el espacio, en donde cada una de las dosis espaciadas en el tiempo se administra con alimento; el método comprende además proporcionar o administrar bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; La naltrexona o su sal farmacéuticamente aceptable se proporciona o se administra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 4 mg a 32 mg por día; y/o el bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se proporciona o se administra en una cantidad en el intervalo de, o de aproximadamente, 90 mg a 360 mg por día.

[0011] En cualquier realización descrita en el presente documento, la comida comprende una comida rica en grasas; y/o el alimento comprende una comida seleccionada del grupo consistente en una comida moderada en calorías, de grasa moderada, o de aproximadamente 575 calorías y grasa que representan, o aproximadamente, 23% del contenido total de calorías, una comida rica en calorías y en grasa, o de aproximadamente 1.000 calorías, o aproximadamente el 50% del contenido total de calorías, y una comida que cae dentro de un rango definido por las calorías moderadas y grasas moderadas y comida rica en calorías y alta en grasa.

[0012] En cualquier realización descrita en el presente documento, el individuo tiene sobrepeso o es obeso; y/o el individuo sufre de obesidad o sobrepeso y se proporciona o administra una cantidad terapéuticamente eficaz de la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar la obesidad o el sobrepeso.

[0013] En cualquier realización descrita en el presente documento, la naltrexona o una sal farmacéuticamente

aceptable de la misma se administra al individuo de acuerdo con las instrucciones descritas en el presente documento; la información impresa indica que el aumento de la biodisponibilidad comprende un aumento en la C_{max} o AUC de la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; la información impresa indica un aumento en C_{max} entre, o entre aproximadamente, 91% a 271% y un aumento en el AUC entre, o entre aproximadamente, 70% a 107% para la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo cuando se toma con una comida comparada a la misma cantidad de naltrexona o su sal farmacéuticamente aceptable tomada durante un estado de ayuno; la información impresa indica además que tomar la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con alimentos da como resultado un aumento en la biodisponibilidad de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en comparación con tomar la misma cantidad de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma sin alimento;

[0014] En cualquier realización descrita en el presente documento, la composición para uso de acuerdo con la invención comprende además al menos una forma de dosificación que comprende el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; la composición para uso de acuerdo con la invención permite dosificaciones durante varios días, donde la dosificación de la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en el intervalo de, o de aproximadamente, 4 mg a 32 mg por día; composición para su uso según la invención permite dosificaciones durante varios días, en las que la dosificación del bupropión o su sal farmacéuticamente aceptable está en el intervalo de, o de aproximadamente, 90 mg a 360 mg por día; y/o la composición para su uso comprende además un recipiente, en el que el recipiente comprende al menos una forma de dosificación, y donde la información impresa está asociada con el recipiente.

[0015] En cualquier realización descrita en el presente documento, la composición para su uso para la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es, o es de aproximadamente, 8 mg de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y es, o es aproximadamente, 90 mg del bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo durante la primera semana de tratamiento; es, o es aproximadamente, 16 mg de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y es, o es aproximadamente, 180 mg del bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo durante la segunda semana de tratamiento; es, o es aproximadamente, 24 mg de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y es, o es aproximadamente, 270 mg del bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo durante la tercera semana de tratamiento; y es, o es aproximadamente, 32 mg de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y es, o es aproximadamente 360 mg del bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la cuarta y cualquier posterior semana de tratamiento.

[0016] En cualquier realización descrita en el presente documento, la sal de naltrexona o farmacéuticamente aceptable del mismo y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran como dos comprimidos de 8 mg de naltrexona de liberación sostenida dos veces al día y dos comprimidos de 90 mg de liberación sostenida de bupropión dos veces al día.

[0017] En cualquier realización descrita en el presente documento, la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran durante al menos 28 semanas; o la naltrexona o su sal farmacéuticamente aceptable y el bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran durante al menos 56 semanas.

[0018] La invención permite además el uso de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento del sobrepeso o la obesidad como se describe en cualquiera de las realizaciones descritas en este documento.

[0019] La invención permite el uso de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para aumentar la biodisponibilidad del fármaco en la terapia de la pérdida de peso de naltrexona/bupropión combinado como se describe en cualquiera de las realizaciones dadas a conocer en este documento.

[0020] La invención permite el uso de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para proporcionar terapia de naltrexona mejorada para un individuo como se describe en cualquiera de las realizaciones descritas en este documento.

[0021] La invención permite el uso de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para proporcionar un régimen de pérdida de peso a un individuo como se describe en cualquiera de las realizaciones descritas en este documento.

[0022] La invención permite el uso de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para aumentar al máximo

la eficacia de un tratamiento para el sobrepeso o la obesidad como se describe en cualquiera de las realizaciones descritas en este documento .

[0023] La invención permite el uso de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para mejorar el cumplimiento del paciente con las instrucciones de tomar una composición de pérdida de peso con la comida tal como se describe en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria.

[0024] La invención permite el uso de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para proporcionar un medicamento para perder peso aprobado por la FDA como se describe en cualquiera de las realizaciones descritas en este documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA REALIZACIÓN PREFERENTE

[0025] Diversas realizaciones descritas en este documento permiten métodos de aumentar la biodisponibilidad de naltrexona y/o bupropión en naltrexona y terapias de naltrexona/bupropión combinados. El aumento de la biodisponibilidad de naltrexona y/o bupropión puede mejorar una variedad de terapias. Por ejemplo, una mayor biodisponibilidad puede dar lugar a una dosificación más eficaz. En algunas realizaciones, una dosificación más eficaz permite administrar una dosis más baja de naltrexona y/o bupropión a un individuo. En algunas realizaciones, la administración de naltrexona y/o bupropión con alimentos también puede reducir la frecuencia y/o gravedad de los efectos adversos asociados con naltrexona, bupropión u otros fármacos. En algunas realizaciones, una reducción en los efectos secundarios da como resultado un cumplimiento mejorado por parte del paciente con un tratamiento. La administración de naltrexona o terapias combinadas de naltrexona/bupropión con alimentos también puede mejorar en general la consistencia de la farmacocinética asociada con naltrexona o terapias combinadas de naltrexona/bupropión, ya que la variabilidad tiende a ser más alta cuando la biodisponibilidad es baja. En algunas realizaciones, esta consistencia mejorada permite una mayor seguridad de dosificación y una seguridad y/o tolerabilidad mejoradas para naltrexona, bupropión u otros fármacos.

[0026] El término "bupropión" puede ser utilizado de manera general en el presente documento para referirse a una base libre de bupropión, una sal de bupropión farmacéuticamente aceptable (incluyendo formas anhidras, por ejemplo, bupropión anhidro), un metabolito de bupropión (por ejemplo, hidroxibupropión, treohidrobupropión y eritrohidrobupropión), un isómero de bupropión, o mezclas de los mismos. Referencia en la presente memoria descriptiva a "bupropión" se entenderá que abarca todas estas formas, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0027] El término "naltrexona" se puede usar de un modo general en el presente documento para referirse a una base libre de naltrexona, una sal de naltrexona farmaceúticamente aceptable (incluyendo hidratos y formas anhidras, por ejemplo, dihidrato de clorhidrato de naltrexona y clorhidrato de naltrexona anhidro), Un metabolito de naltrexona, un isómero de naltrexona, o mezclas de los mismos. La referencia en este documento a la "naltrexona" se entenderá que abarca todas estas formas, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0028] El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, se refiere a una formulación de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y propiedades del compuesto. Las sales farmacéuticas pueden obtenerse mediante experimentación rutinaria. Los ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen hidrocloruro de bupropión, clorhidrato de radafaxina, clorhidrato de naltrexona, y clorhidrato de naltrexol 6-β.

[0029] A lo largo de la presente descripción, cuando un compuesto particular se menciona por su nombre, por ejemplo, bupropión o naltrexona, se entiende que el alcance de la presente descripción abarca las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, amidas, o metabolitos del compuesto nombrado. Por ejemplo, en cualquiera de las realizaciones en el presente documento, un metabolito activo de la naltrexona (por ejemplo, naltrexol 6-β) se puede utilizar en combinación con, o en lugar de, la naltrexona. En cualquiera de las realizaciones de la presente invención, se puede usar un metabolito activo de bupropión, incluyendo S,S-hidroxibupropión (es decir, radafaxina), en combinación con o en lugar de bupropión.

[0030] El término "liberación sostenida", como se usa aquí, tiene su significado ordinario tal como se entiende por los expertos en la técnica y por lo tanto incluye, a modo de ejemplo no limitativo, la liberación controlada de un fármaco desde una forma de dosificación a través de un período de tiempo extendido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las formas de dosificación de liberación sostenida son aquellas que tienen una velocidad de liberación que es más lenta que la de una forma de liberación inmediata comparable, por ejemplo, menos del 80% de la velocidad de liberación de una forma de dosificación de liberación inmediata.

[0031] Los expertos en la técnica entenderán que una formulación de naltrexona de liberación inmediata adecuada para su uso como un estándar de referencia es la formulación de naltrexona de liberación inmediata, ampliamente disponible comercialmente como la marca ReVia® de clorhidrato de naltrexona, o un equivalente del mismo. Los

expertos en la técnica comprenderán también que una formulación de bupropión de liberación inmediata apropiada para uso como patrón de referencia es la formulación de bupropión de liberación inmediata, ampliamente disponible comercialmente como la marca WELLBUTRIN® de bupropión, o un equivalente de la misma. El gobierno de los Estados Unidos regula la manera en la que los medicamentos de venta con receta pueden etiquetarse y por lo tanto referencia aquí a la marca REVIA® de clorhidrato de naltrexona y la marca WELLBUTRIN® de bupropión tienen significados bien conocidos, fijos y definidos para los expertos en la técnica.

[0032] El término "forma de dosificación oral", como se usa aquí, tiene su significado ordinario tal como se entiende por los expertos en la técnica y por lo tanto incluye, a modo de ejemplo no limitativo, una formulación de un fármaco o fármacos en una forma administrable a un ser humano, incluyendo comprimidos, tabletas, núcleos, cápsulas, pastillas, polvo suelto, soluciones y suspensiones.

[0033] El término "efecto de alimento", como se usa aquí, se refiere a un fenómeno que puede influir en la absorción de fármacos después de la administración. Un efecto alimenticio puede ser designado como "negativo" cuando la absorción disminuye o "positivo" cuando la absorción aumenta y se manifiesta como un aumento en la biodisponibilidad (por ejemplo, como se refleja en AUC). Efectos de los alimentos también pueden referirse a cambios en la concentración máxima (C_{max}), o el tiempo para alcanzar la concentración máxima (T_{max}), independientemente de la absorción global. Como resultado, se pueden tomar preferiblemente algunos fármacos, ya sea en ayunas o alimentados, para conseguir un óptimo efecto deseado. Tal como se usa en este documento, los términos "con alimentos" y "alimentados" pueden usarse indistintamente. Tal como se usa aquí, los términos "sin alimento", "ayunado" y "ayuno" pueden usarse indistintamente.

[0034] Los términos "mitigar" o "mitigación" del aumento de peso, tal como se usa en este documento, incluyen la prevención o disminución de la cantidad de aumento de peso asociado, por ejemplo, con la administración de un fármaco o un cambio en la actividad de la vida. En algunas realizaciones, la mitigación de la ganancia de peso se mide con relación a la cantidad de ganancia de peso típicamente experimentada cuando se administra sólo uno o ninguno de naltrexona o bupropión.

[0035] El término "promoción" de la pérdida de peso, Tal como se usa aquí, incluye causar la pérdida de peso con relación a un peso base de referencia para al menos una parte del período de tratamiento. Esto incluye a un individuo que inicialmente gana algo de peso, pero durante el curso del tratamiento pierde peso con relación a una línea de base antes de comenzar el tratamiento, así como a individuos que recuperan una porción o todo el peso que se pierde al final del período de tratamiento. En una realización preferida, al final del período de tratamiento, el individuo ha perdido peso con relación a una línea de base. En una realización preferida, la mitigación de la ganancia de peso o la promoción de la pérdida de peso en un paciente administrado con naltrexona y bupropión es mayor que cuando se administra ni uno ni uno de naltrexona o bupropión, y más preferiblemente al menos efecto aditivo o mejor que aditivo o sinérgico, de la administración de los dos compuestos.

[0036] Los términos "perfil farmacocinético" o "farmacocinética", tal como se usa en este documento, tienen su significado ordinario tal como se entiende por los expertos en la técnica y por lo tanto incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, una característica de la curva resultante de la concentración de trazado (por ejemplo, plasma sanguíneo o suero) de un fármaco a lo largo del tiempo, después de la administración del fármaco a un sujeto. Por lo tanto, un perfil farmacocinético incluye un parámetro farmacocinético o conjunto de parámetros que pueden usarse para caracterizar la farmacocinética de un fármaco o forma de dosificación particular cuando se administra a una población adecuada. Varios parámetros farmacocinéticos son conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo el área bajo la curva de concentración frente al tiempo (AUC), el área bajo la curva de tiempo de concentración desde el tiempo cero hasta el último tiempo de muestreo cuantificable ($AUCo\text{-}_t$), área bajo la curva de tiempo de concentración desde el tiempo cero extrapolado a infinito (AUCo-oo), área bajo la curva de tiempo de concentración en el intervalo de dosificación en estado estacionario o desde el tiempo cero a doce horas ($AUCo\text{-}_{12}$) para la dosificación dos veces al día, la concentración máxima (por ejemplo, sangre plasma/suero) después de la administración (C_{max}), y el tiempo para alcanzar la concentración máxima (por ejemplo, plasma de sangre/suero) después de la administración (T_{max}). $AUCi_{ast}$ indica el área bajo la concentración plasmática en sangre frente a la curva de tiempo desde el momento de la administración hasta el momento del último punto de tiempo. Los parámetros farmacocinéticos se pueden medir de diversas maneras conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, para dosis única o estado estacionario. Las diferencias en uno o más de los perfiles farmacocinéticos (por ejemplo, C_{max}) pueden indicar la distinción farmacocinética entre dos formulaciones.

[0037] El término "secuestrado", tal como se usa aquí, se refiere a un medicamento que no se libera sustancialmente después de la administración de una forma de dosificación que comprende el fármaco. Por ejemplo, se han formulado formas de dosificación que comprenden sulfato de morfina y naltrexona de una manera que reduce en gran medida la liberación in vivo de naltrexona después de la administración de la versión intacta de la forma de dosificación, por ejemplo, como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2009/0162450.

[0038] Los expertos en la técnica entenderán que los parámetros farmacocinéticos pueden ser determinadas por comparación con un estándar de referencia utilizando los métodos de ensayos clínicos conocidos y aceptados por

los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en los ejemplos expuestos en este documento. Dado que la farmacocinética de un fármaco puede variar de un paciente a otro, tales ensayos clínicos generalmente involucran a múltiples pacientes y análisis estadísticos apropiados de los datos resultantes (por ejemplo, ANOVA con una confianza del 90%). Las comparaciones de los parámetros farmacocinéticos pueden estar en una base ajustada a la dosis, tal como se entiende por los expertos en la técnica.

[0039] Los perfiles farmacocinéticos se pueden determinar mediante el análisis de una población de pacientes que ha recibido un tratamiento de naltrexona sola, o un tratamiento combinado de la naltrexona y uno o más de otros fármacos (tales como bupropión), con la comida, y comparándolos con una población de pacientes comparable que ha recibido el mismo tratamiento sin alimentos. En algunas realizaciones, las propiedades farmacocinéticas se miden después de una dosis de fármaco único, mientras que en otras se miden en estado estacionario. En algunas realizaciones, la farmacocinética se puede determinar por la monitorización de un perfil de concentración de naltrexona en plasma y/o metabolito de naltrexona activo (por ejemplo, 6β-naltrexol). En algunas realizaciones, la farmacocinética se puede determinar monitorizando un perfil de concentración de bupropión plasmático y/o metabolito de bupropión activo (por ejemplo, treohidrobupropión).

[0040] Un aumento de la biodisponibilidad se puede determinar usando una o más medidas conocidas por un experto en la técnica, tales como un aumento en AUC, C_{max}, o T_{max}, que puede ser cada uno independientemente un aumento que es, es aproximadamente, es al menos alrededor de 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300 %, 350%, 400%, 450%, 500%, 600%, 700% o más, o dentro de un intervalo definido por cualquiera de dos de estos valores (por ejemplo, 5% -500%, 10% -400%, o 20% -300%), en el que el incremento es comparado con un tratamiento de referencia (por ejemplo, un estado ayunado o un estado alimentado diferente).

[0041] En realizaciones preferidas, la biodisponibilidad de naltrexona, bupropión, o metabolitos de las mismas cae fuera del rango estandar 80% - 125% para la bioequivalencia. Por ejemplo, el intervalo de confianza del 90% ("CI") para la C_{max} o AUC para la naltrexona puede ser mayor que 125% del tratamiento de referencia (por ejemplo, un estado de ayuno o de un estado de alimentación diferente).

[0042] En algunas realizaciones, el individuo tiene un índice de masa corporal (IMC) de al menos 25 kg/m^2. En algunas realizaciones, el individuo tiene un IMC de al menos 30 kg/m^2. En algunas realizaciones, el individuo tiene un IMC de al menos 40 kg/m^2. En algunas realizaciones, el individuo tiene un IMC de menos de 25 kg/m^2, o se desarrolla un IMC inferior a 25 kg/m^2 durante el curso de la administración de naltrexona y bupropión. En estas realizaciones, puede ser beneficioso para fines de salud o cosméticos mitigar la consecuente ganancia de peso o promover la pérdida de peso, reduciendo así el IMC aún más. En algunas realizaciones, el individuo ha sido diagnosticado por un médico con sobrepeso u obesidad. En algunas realizaciones, el individuo se identifica, e incluse se auto-identifica, con un sobrepeso u obesidad, o se identifica por haber sido diagnosticado con sobrepeso u obesidad.

[0043] En algunas realizaciones, la promoción de la pérdida de peso se mide por un cambio porcentual de un peso corporal de línea de base. En algunas de estas realizaciones, la cantidad de pérdida de peso es de al menos aproximadamente 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 4%, 5%, 6% , 7%, 8%, 9%, 10%, 12%, 15% o más del peso corporal inicial, o un intervalo definido por cualquiera de los dos valores anteriores. En algunas realizaciones, la promoción de la pérdida de peso se mide como una reducción en la ganancia de peso relativa a la cantidad de ganancia de peso experimentada cuando se administra ninguno o uno de naltrexona y bupropión, y la cantidad de reducción en ganancia de peso es, es al menos aproximadamente 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% , 105%, 110%, 115%, 120%), o más, o un intervalo definido por cualquiera de los dos valores anteriores.

[0044] En algunas realizaciones, la mitigación de la ganancia de peso se mide por un cambio porcentual de un peso corporal de línea de base. En algunas de estas realizaciones, la cantidad de ganancia de peso es, aproximadamente, no es mayor que, no es mayor que aproximadamente 0%, 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 4% 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10% o más del peso corporal inicial, o un intervalo definido por cualquiera de los dos valores anteriores.

[0045] En algunas realizaciones, la dosis de naltrexona y/o bupropión se ajusta de modo que el paciente pierde peso a un ritmo de alrededor de 3% del peso corporal de línea de base cada seis meses. Sin embargo, la tasa de pérdida de peso para un paciente puede ser ajustada por el médico tratante en base a las necesidades particulares del paciente.

[0046] En algunas realizaciones, la mitigación de la ganancia de peso o la promoción de la pérdida de peso se produce mediante el aumento de la saciedad en el individuo. En algunas realizaciones, la mitigación de la ganancia de peso o promoción de la pérdida de peso se produce suprimiendo el apetito del individuo. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende el establecimiento de un régimen de dieta y/o actividad incrementada.

[0047] En algunas realizaciones, la terapia de naltrexona o de combinación, incluyendo la naltrexona en

combinación con bupropion, está en una cantidad suficiente para afectar a la pérdida de peso, reducir un factor de riesgo cardiovascular, aumentar la sensibilidad a la insulina, reducir los antojos de alimentos, el tratamiento de una condición de grasa visceral, mitigar la ganancia de peso o favorecer la pérdida de peso durante el abandono del tabaquismo, o proporcionar terapis de pérdida de peso en pacientes con depresión mayor. Ejemplos de tales métodos de tratamiento se describen en la Patente de Estados Unidos Nº 7.375.111 y 7.462.626.; en la Publicación de Patente de EE.UU. Nº 2007/0275970, 2007/0270450, 2007/0117827, 2007/0179168, 2008/0214592, 2007/0128298, y 2007/0129283.; en la Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 12/751970, 61/167486, y 61/293844.; y en el documento WO 2009/158114, que describe métodos de afectar la pérdida de peso, reducción de los factores de riesgo cardiovascular, el aumento de sensibilidad a la insulina, reduciendo antojos de alimentos, el tratamiento de condiciones de grasa visceral, la mitigación de aumento de peso o promover la pérdida de peso durante el abandono del tabaquismo, y proporcionar terapia de pérdida de peso en pacientes con depresión mayor. En algunas realizaciones, el factor de riesgo cardiovascular incluye uno o más de los siguientes: nivel de colesterol total, nivel de colesterol LDL, nivel de colesterol HDL, nivel de triglicéridos, nivel de glucosa, y nivel de insulina. En algunas formas de realización, el factor de riesgo cardiovascular incluye uno o más de los siguientes: nivel de colesterol total, nivel de colesterol HDL y triglicéridos.

[0048] En algunas realizaciones, el aumento de la eficacia de un tratamiento de pérdida de peso descrito en este documento comprende una mejoría en una medida de resultado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el aumento de la eficacia aumenta la cantidad de pérdida de peso. En algunas realizaciones, el aumento en la eficacia disminuye la frecuencia o la gravedad de los eventos adversos, incluyendo, pero no limitado a, náuseas, estreñimiento, vómitos, mareos, boca seca, dolor de cabeza, y el insomnio. En algunas realizaciones, el aumento de la eficacia mejora otro criterio de valoración secundaria, incluyendo, pero no limitado a la circunferencia de la cintura, niveles altos de sensibilidad de la proteína C-reactiva (hs-CRP), niveles de triglicéridos, niveles de colesterol HDL o la relación de niveles de colesterol LDL /HDL. Como reconocerá un experto en la técnica, en algunas circunstancias, es deseable disminuir la circunferencia de la cintura, los niveles de hs-CRP, los niveles de triglicéridos, y la relación de los niveles de colesterol HDL/LDL y aumentar los niveles de colesterol HDL. En algunas realizaciones, la mejora en la medida de resultado es, está a punto, es al menos, o es al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15, 20 30, 40, 50, 60 , 70, 80, 90, o 100%, o dentro de un rango definido por dos de estos valores.

[0049] En algunas realizaciones, la cantidad de pérdida de peso cuando una composición para uso de acuerdo con la invención se toma con una comida es significativamente más que la cantidad de pérdida de peso cuando el tratamiento se toma sin alimentos. En algunas realizaciones, la cantidad de pérdida de peso cuando el tratamiento se toma con una comida alta en grasa es significativamente más que la cantidad de pérdida de peso cuando el tratamiento se toma sin alimentos. En algunas realizaciones, la cantidad de pérdida de peso cuando el tratamiento se toma con una comida alta en grasa durante un estado estacionario de una terapia de naltrexona/bupropión combinado es significativamente más que la cantidad de pérdida de peso cuando el tratamiento se toma en las mismas condiciones sin comida.

[0050] La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación para las terapias de naltrexona y de la combinación de naltrexona como se describe en el presente documento pueden elegirse por el médico individual en vista de la condición del paciente. {Véase, por ejemplo, Fingl et al. 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Cap. 1 p. 1).

[0051] En algunas realizaciones, la naltrexona y bupropión son cada uno divididos en dosis iguales y se administran más de una vez por día. En algunas realizaciones, la naltrexona y bupropión son cada uno divididos en dosis desiguales y se administran más de una vez por día. En algunas realizaciones, la naltrexona y bupropión se dividen en un número diferente de dosis y se administran un número diferente de veces por día. En una de tales realizaciones, la dosis de uno de naltrexona o bupropión se divide, mientras que la dosis del otro no lo es.

[0052] En algunas realizaciones, uno o ambos de naltrexona y bupropión se administra uno, dos, tres, cuatro, o más veces por día. Uno o ambos compuestos se pueden administrar menos de una vez por día, por ejemplo una vez cada 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 días, o cada 1 o 2 semanas, o un rango definido por dos cualesquiera de los valores anteriores. En algunas realizaciones, el número de administraciones por día es constante (por ejemplo, una vez por día). En otras realizaciones, el número de administraciones es variable. El número de administraciones puede cambiar dependiendo de la eficacia de la forma de dosificación, los efectos secundarios observados, los factores externos {por ejemplo, un cambio en otra medicación), o la longitud de tiempo que se ha administrado la forma de dosificación.

[0053] En algunas realizaciones, la dosis diaria de naltrexona puede variar de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 32 mg, o aproximadamente 8 mg a aproximadamente 32 mg, o aproximadamente 8 mg a aproximadamente 16 mg. En algunas realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 4 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 32 mg, de la naltrexona, o un rango definido por dos cualesquiera de los valores anteriores. La selección de una dosis particular puede estar basada en el peso del paciente. La selección de una dosis particular se puede basar en la identidad, la dosis, y/o el programa de dosificación de otro compuesto co-administrado. Sin embargo, en algunas realizaciones, puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos. En algunas realizaciones, la dosis diaria se administra en una única

forma de dosificación oral. En algunas realizaciones, la dosis diaria de naltrexona es igual, y en algunas realizaciones, la dosis diaria es diferente.

[0054] En algunas realizaciones, la dosis diaria de bupropión puede variar de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 360 mg. En algunas realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 90 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 360 mg de bupropión, o un rango definido por dos cualesquiera de los valores anteriores. La selección de una dosis particular puede estar basada en el peso del paciente. La selección de una dosis particular puede basarse en la identidad, la dosis y/o programa de dosificación de otro compuesto co-administrado. Sin embargo, en algunas realizaciones, puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos. En algunas realizaciones, la dosis diaria se administra en una única forma de dosificación oral. En algunas realizaciones, la dosis diaria de bupropión es igual, y en algunas realizaciones, la dosis diaria es diferente.

[0055] Las composiciones para uso como se describe aquí pueden distribuirse, proporcionadas a un paciente para la auto-administración, o administrarse a un individuo. En algunas realizaciones, las terapias de naltrexona/bupropión combinados incluyen un tercer compuesto.

[0056] En algunas realizaciones, la naltrexona y/o bupropión se proporcionan o se administran como una forma de dosificación oral. En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral está en la forma de una píldora, comprimido, núcleo, cápsula, comprimido oblongo, polvo suelto, solución, o suspensión. En una realización preferida, la forma de dosificación oral está en la forma de una píldora, tableta o cápsula. En algunas realizaciones, la terapia naltrexona/bupropión combinada se proporciona en una sola forma de dosificación oral. En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral está en la forma de un comprimido de tres capas como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2008/0113026.

[0057] En algunas realizaciones, al menos uno de naltrexona y bupropión se administra con frecuencia variable durante el tratamiento. En algunas de estas realizaciones, la frecuencia de variación comprende una disminución de la frecuencia con el tiempo. Por ejemplo, uno o ambos de naltrexona y bupropión puede administrarse inicialmente más de una vez al día, seguido de la administración sólo una vez por día en un punto posterior en el tratamiento. En algunas realizaciones, la dosificación diaria de al menos uno de naltrexona y bupropión es consistente a pesar de la frecuencia variable de la administración. Por ejemplo, en algunas formas de realización, dos comprimidos de cada uno de naltrexona y bupropión se administran inicialmente dos veces por día, mientras que cuatro tabletas de cada uno de naltrexona y bupropión se administran una vez al día en un punto posterior en el tratamiento. Alternativamente, en algunos realizaciones, uno o dos comprimidos de cada uno de naltrexona y bupropión se administran en un punto posterior en el tratamiento, en el que uno o dos comprimidos tienen una dosificación diaria total equivalente como los dos comprimidos administrados inicialmente cada uno de naltrexona y bupropión dos veces al día.

[0058] En algunas realizaciones en las que uno o ambos de naltrexona y bupropión se administran menos de una vez por día en una liberación controlada o formulación de liberación (SR) sostenida, se selecciona la dosis de manera que el paciente recibe una dosis diaria que es aproximadamente la misma como una dosis diaria descrita aquí.

[0059] En algunas realizaciones, la naltrexona, solo o en un tratamiento de combinación, no es una forma secuestrada de naltrexona. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la naltrexona se encuentra en una formulación de liberación controlada no secuestrada. En algunas realizaciones, la naltrexona es una formulación no secuestrada de liberación sostenida. En realizaciones preferidas, al menos el 50% de la naltrexona se libera dentro de las 24 horas de la administración.

[0060] En algunas realizaciones, al menos uno de naltrexona o bupropión se administra en dosis diarias consistentes durante todo el período de tratamiento. En algunas realizaciones, al menos uno de naltrexona o bupropión se administra en dosis variables diarios durante el período de tratamiento. En algunas de estas realizaciones, las dosis diarias comprenden dosificaciones diarias aumentando con el tiempo. En algunas de estas realizaciones, las dosis diarias comprenden la disminución de las dosis diarias en el tiempo.

[0061] En algunas realizaciones, la naltrexona y bupropión se administran individualmente. En algunas realizaciones, la naltrexona y bupropión se administran en una única composición farmacéutica que comprende naltrexona y bupropión. En algunas realizaciones, al menos uno de naltrexona o bupropión está en una liberación sostenida o formulación de liberación controlada. Por ejemplo, formas de liberación sostenida de la naltrexona se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2007/0281021. En algunas realizaciones, al menos uno de naltrexona o bupropión se administra con un vehículo fisiológicamente aceptable, diluyente o excipiente, o una combinación de los mismos. Ejemplos de combinaciones de naltrexona/bupropión, formulaciones de los mismos, y métodos de la administración de ellos se describen en la Patente de Estados Unidos Nºs. 7,375, 111 y 7,462,626. Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la presente solicitud pueden encontrarse en "Remingtons Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª edición, 1990.

[0062] En algunas realizaciones, la naltrexona se administra antes de bupropión. En algunas realizaciones, la naltrexona se administra posterior al bupropión. En algunas realizaciones, la naltrexona y bupropión son co-

administrados. Tal como se usa en el presente documento, la administración conjunta incluye la administración en una forma de dosificación única, o formas de dosificación separadas que se administran a, o casi al mismo tiempo.

[0063] En algunas realizaciones, la administración de naltrexona y bupropión se continúa durante un período de, o de alrededor de, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 36, 48, o 52 semanas, o de un rango definido por dos cualesquiera de los valores anteriores. En algunas realizaciones, la administración de naltrexona y bupropión se continúa hasta que se estabiliza la reducción de los síntomas de una enfermedad, trastorno, o condición durante un período de, o de alrededor de, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o más semanas, o un rango definido por dos cualesquiera de los valores anteriores. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración de una terapia de naltrexona/bupropión combinada se continúa hasta que la mitigación de la ganancia de peso o el favorecimiento de la pérdida de peso en un individuo se estabiliza durante un período de, o de alrededor de, 1, 2, 3, 4 , 5, 6, o más semanas, o un rango definido por dos cualesquiera de los valores anteriores. En algunas realizaciones, la administración de naltrexona o naltrexona y bupropión, se continúa hasta que el individuo ya no necesita un tratamiento.

EJEMPLOS

[0064] Los ejemplos siguientes ilustran varios aspectos de la invención.

Ejemplo 1: Dosis única de naltrexona y bupropión

[0065] Un estudio cruzado de una fase I, de etiqueta abierta, de dosis única, aleatorizada, de tres vías se realizó para evaluar los efectos de los alimentos sobre la farmacocinética en plasma de liberación de naltrexona sostenida ("naltrexona SR")/bupropión de liberación sostenida ("bupropión SR") en comprimidos de combinación de tres capas. Voluntarios adultos sanos (n = 18; 15 machos, 3 hembras, edad media = 37 años, rango = 21-59 años) fueron aleatorizados para recibir cada uno de tres tratamientos bajo en un diseño cruzado con un mínimo de lavado de 14 días entre los tratamientos. Los tratamientos consistieron en una sola dosis de o bien: (1) dos comprimidos de naltrexona SR 8 mg/bupropión SR 90 mg (es decir, dos "comprimidos NB 8/90") bajo condiciones de ayuno; (2) dos comprimidos NB 8/90 administrados poco después de una comida estandarizada rica en grasas; o (3) dos comprimidos NB 8/90 administrados poco después de una comida rica en grasas moderada estandarizada. Las muestras de sangre para la determinación de concentraciones en plasma para la naltrexona, bupropión, y sus respectivos metabolitos se midieron dentro de 15 minutos antes de la dosis (línea de base), y en puntos de tiempo de 0,5-120 horas después de la dosis.

[0066] Un resumen de las comparaciones de efecto de alimentos en sujetos administrados con comprimidos NB 8/90 también se proporcionan en la Tabla 1. La Tabla 2 presenta los resultados de las comparaciones estadísticas entre las condiciones alimentada (es decir, el tratamiento 3) y ayunada (es decir, el tratamiento 1). La administración de los comprimidos NB 8/90 en condiciones altas en grasa aumentó los valores de naltrexona C_{max} y de AUC en 271% y 107%, respectivamente (es decir, 3,7 veces y 2,1 veces el valor de la condición de ayuno, respectivamente), y aumentó bupropión C_{max} y AUC en 80% y 38%, respectivamente (es decir, 1,8 veces y 1,4 veces el valor de la condición de ayuno, respectivamente), que los observados con los mismos comprimidos administrados en condiciones de ayuno. Los CIs del 90% de las relaciones medias geométricas porcentuales de naltrexona y bupropión C_{max} y AUC no estaban comprendidos en el intervalo de 80% a 125%. Los valores medianos C_{max} y eliminación terminal tm aparente para la naltrexona fueron similares para la naltrexona entre las condiciones de alimentación y de ayuno. Para el bupropión, la mediana de T_{max} era de una hora más corta en condiciones de alimentación que condiciones de ayuno; valores de Tm de eliminación terminal aparente fueron similares a 22,70 y 20,44 h, respectivamente. Esto indica que los alimentos no disminuyen la liquidación, sino más bien aumentan la absorción y/o disminuyen el efecto del primer paso.

[0067] Con respecto a los metabolitos, C_{max} se incrementó 52% para O β -naltrexol, 26%) para treohidrobupropión, y 40% para un compuesto farmacológicamente ponderada de los metabolitos de bupropión (PAWC, una única concentración total de metabolitos activos relacionados con bupropión ajustados por potencia relativa) bajo condiciones de alto contenido de grasa en comparación con condiciones de ayuno, y los límites superiores de los ICs del 90% para las relaciones medias geométricas porcentuales de C_{max} de estos metabolitos fueron generalmente por encima de 125%. AUC para todos los metabolitos y PAWC, y C_{max} para hidroxibupropión y eritrohidrobupropión fueron comparables entre las condiciones de alta grasa y de ayuno, con todas las IC de 90% dentro del rango de 80% a 125%.

[0068] La administración de los comprimidos NB 8/90 en conjunción con una comida rica en grasa normalizada resultó en un efecto de los alimentos positivos, con naltrexona C_{max} y AUC que aumenta de aproximadamente 300%) y 100%), respectivamente, y el bupropión C_{max} y AUC aumenta de aproximadamente 80% y 40%, respectivamente. Además, la administración de la combinación con el alimento reduce los acontecimientos adversos, acontecimientos especialmente gastrointestinales tales como náuseas. Tres de los 18 pacientes en el grupo de ayuno experimentaron un evento adverso relacionado con el fármaco (17%), mientras que sólo uno de los 16 pacientes en el grupo alimentado experimentó un acontecimiento adverso (6%).

Tabla 1. Resumen de comparaciones de efecto de alimentos en sujetos administrados con comprimidos de NB 8/90

(Relaciones medias de mínimos cuadrados geométricos porcentuales)

Estudio	Parámetro	Analito	Comparación del estado en ayunas		Comparación de estimación de grasa alta o grasa moderada (valor p)
			Estimación de grasa moderada (valor p)	Estimación de grasa alta (valor p)	
Ejemplo 1: NB-233	C_{max} (ng/mL)	Naltrexona	N/A	370.57% (<.0001)*	N/A
		Bupropion		179.73% (<.0001)*	
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	Naltrexona		207.01% (<.0001)*	
		Bupropion		138.25% (<.0001)*	
Ejemplo 2: NB-236	C_{max} (ng/mL)	Naltrexona	180.53% (<.0001)*	191.64% (0.0003)*	105.17% (0.5788)
		Bupropion	117.20% (0.0034)*	127.97% (0.0002)*	109.47% (0.0724)
	AUC_{0-12} (ng·hr/mL)	Naltrexona	169.70% (<.0001)*	169.97% (<.0001)*	100.20% (0.9688)
		Bupropion	109.70% (0.0025)*	111.94% (0.0099)*	102.53% (0.3627)
Ejemplo 3: NB-239	C_{max} (ng/mL)	Naltrexona	213.71% (0.0003)*	N/A	N/A
		Bupropion	98.75% (0.8986)		
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	Naltrexona	180.23% (0.0017)*		
		Bupropion	92.60% (0.4020)		

Abreviaturas: AUC = área bajo la curva de concentración-tiempo de tiempo cero hasta el último tiempo de muestra cuantificable (0-t) o extrapolado hasta la infinidad (0-∞), C_{max} = concentración máxima de plasma. Grasa moderada = estado prandial calórico moderado, de grasa moderada; estado prandial alto calórico, de alta grasa; N/A no aplicable; # IC al 90% cayó dentro del rango de bioequivalencia de 80-125%; * p<0.05

Tabla 2. Comparaciones estadísticas de parámetros de plasma naltrexona y bupropión farmacoquinético bajo condiciones alimentadas y en ayunadas del Ejemplo 1 (n = 18)

Ejemplo 2: Efecto de los alimentos en naltrexona y bupropión de estado estacionario

[0069] Un estudio de fase I, de etiqueta abierta, se realizó en el estado estacionario para evaluar la farmacocinética en plasma de comprimidos NB menores de alimentación y de ayuno. Una extensión del estudio permitió la evaluación del efecto de los alimentos sobre la farmacocinética de comprimidos NB. La dosificación de estado estacionario ofrece la oportunidad de observar la acumulación de bupropión y metabolitos, y por lo tanto estimar mejor la magnitud de las interacciones farmacocinéticas esperadas después de la administración crónica.

Parámetro PK *	Media aritmética ± DE (%CV[b])		
	NB 8/90 en ayunas (referencia)	NB 8/90 alimentada	%MR alimentada o en ayunas (90% IC)[c]
Naltrexona			
C_{max} (ng/mL)	1.14 ± 0.704 (61.5%)	4.00 ± 2.52 (63.0%)	370.57 (315.66 – 435.02)
T_{max} (hr)	2.00 (0.75, 6.00)	2.00 (0.75, 6.00)	No aplicable
$t_{1/2}$ (hr)	5.89 ± 2.50 (42.5%)	4.71 ± 2.14 (45.5%)	No aplicable
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	7.98 ± 4.04 (50.6%)	16.42 ± 8.70 (53.0%)	211.50 (198.11 – 225.81)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	8.39 ± 4.26 (50.7%)	16.65 ± 8.70 (52.3%)	207.01 (193.52 – 221.44)
Bupropion			
C_{max} (ng/mL)	161 ± 52.1 (32.4%)	293 ± 109 (37.2%)	179.74 (159.99 – 201.93)
T_{max} (hr)	3.00 (1.50, 4.02)	2.00 (1.25, 4.00)	No aplicable
$t_{1/2}$ (hr)	20.44 ± 7.53 (36.9%)	22.70 ± 6.82 (30.0%)	No aplicable
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	1550.91 ± 549.08 (35.4%)	2179.15 ± 705.46 (32.4%)	139.50 (130.82 – 148.77)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	1616.20 ± 574.35 (35.5%)	2253.46 ± 718.18 (31.9%)	138.25 (129.55 – 147.53)

a = Sujeto 7 Periodo I Tratamiento B se excluyó debido al vómito
b = T_{max} se presenta como Mediana (Mínimo, Máximo)
c = Calculado basado en parámetros in-transformados
Abreviaturas: AUC = área bajo la curva de concentración-tiempo de tiempo cero hasta el último tiempo de muestra cuantificable (0-t) o extrapolado al infinito (0-∞); C_{max} = concentración de plaxma máxima; n = número de sujetos; NB 8/90 ayunada = dos comprimidos de triple capa de naltrexona SR 8 mg / bupropion SR90 mg administrados bajo condiciones ayunadas (referencia, tratamiento A); NB 8/90 alimentada Dos comprimidos de triple capa de SR 8 mg/ bupropion SR 90 mg administrados bajo condiciones alimentadas (Prueba 2, Tratamiento C); DE= Deviación estandar; LS= Liberación sostenida; $t_{1/2}$= t1/2, semivida de eliminación terminal aparente; T_{max}= Tiempo para alcanzar concentración de plasma máxima; IC al 90% = intervalo de confianza al 90 porciento; %CV= Coeficiente porcentual de variación; %ME - Relación media de mínimos cuadrados geométricos

[0070] Días 1-31 del estudio se dedicaron a la investigación primaria de la farmacocinética de metoprolol en el contexto del estado de equilibrio de la dosificación con comprimidos NB. Los sujetos (n = 18) recibieron una metoprolol de 50 mg del comprimido IR en los Días 1 y 31. NB se intensificó por dosis cada semana a partir de un solo comprimido NB 8/90 por día en el Día 3 a una dosis máxima de NB 32/360 (dos comprimidos NB 8/90 BID) comenzando en el día 24. En el entorno clínico (días 1-3 y 27-31), se proporcionaron comidas normalizadas antes de la dosificación y muestreo farmacocinético. Estas comidas eran moderadas en grasa y contenido calórico. Los sujetos fueron instruidos para tomar la medicación del estudio con los alimentos durante la fase ambulatoria (Días 4-26) del estudio.

[0071] Después del Día 31, a los sujetos (n = I I; 7 hombres, 4 mujeres; edad media = 34 años; rango = 19-45 años) se les dio la opción de participar en un periodo de extensión de tratamiento de 3 días diseñado para evaluar la efectos de los alimentos sobre la naltrexona y farmacocinética de bupropión. La evaluación fue diseñada para

permitir comparaciones entre condiciones de alimentación (ya sea una comida "moderada", o un alto contenido de grasa, harina de alto contenido calórico) y entre ambas condiciones de alimentación y el estado de ayuno. La secuencia de tratamiento del estudio de extensión era como sigue:

Mañana: La mitad de los sujetos en ayunas

Mañana; La mitad de comidas moderadas de sujetos con comida de alto contenido graso de la mañana: Condición opuesta lo día noche: comida moderada 33 mamá

Noche; comida moderada

Día 32 Día 33 Dov 34

[0072] Datos farmacocinéticos de naltrexona y bupropión después de una comida moderada se obtuvieron en el día 30. Los sujetos que se inscriben en la extensión opcional continuaron la administración de dosificación BID (con comidas moderadas) hasta el Día 32. En el Día 33, los sujetos se asignaron al azar en un relación aproximada 1: 1 para recibir la dosis de la mañana de la medicación del estudio, ya sea en el estado de ayuno o en el estado de alimentación con una comida alta en grasa (57%), alta en calorías (910 kcal). La dosis de la noche el día 33, la medicación del estudio se administró con comida (comida "moderada"). Para el día 34, los sujetos recibieron su dosis de la mañana bajo la condición opuesta a lo que recibieron en la mañana del día 33. En los días 33 y 34, se recogieron muestras farmacocinéticas para la naltrexona, el bupropión y sus respectivos metabolitos antes de la dosificación y a través de 12 horas de muestreo después de la dosis de la mañana. A los efectos de estudiar los efectos de los alimentos, las comparaciones fueron entre farmacocinética del día 30 (comida “moderada") y las condiciones de comida de ayuno y de alto contenido de grasa administradas en el día 33 y el día 34.

[0073] Un resumen de las comparaciones del efecto de alimentos en sujetos a los que se administró comprimidos NB 8/90 también proporcionados en la Tabla 1. La Tabla 3 muestra un resumen y comparación estadística de parámetros farmacocinéticos de naltrexona y bupropión de estado estacionario bajo diferentes condiciones de comida. El cambio de la composición de la comida antes de la dosis de la mañana de comida de grasa moderada, comida moderada a comida alta en grasa, alta en calorías, no tuvo efecto sobre en valores de los parámetros de naltrexona Cma_x y AUCo-12 y, con relaciones medias geométricas e IC para la comparación contenida dentro de rango de equivalencia bio de 80-125%. Sin embargo, el límite inferior del IC al 90% para la comparación de Cmi_n estaba por debajo del límite de 80% menor. Los resultados de óβ-naltrexol fueron similares a los para naltrexona, con la excepción de que los CIs al 90% para Cmi_n cayeron dentro del rango de 80-125%.

[0074] La administración de dos comprimidos NB 8/90 tras la comida de grasa moderada, comida moderada en calorías y tras la comidad alta en grasa, alta en calorías resultó en, respectivamente, 81% y 92%, valores más altos de naltrexona C_{max} (es decir, 1,8 veces y 1,9 veces el valor de la condición de ayuno) y valores de AUCo-12 70% más altos (para las dos comidas) (es decir, 1,7 veces el valor de la condición de ayuno) con respecto a la administración en condiciones de ayuno. El efecto sobre valores Cmi_n era menor y no es coherente, con un Cmi_n 10% más alto para la comida de grasa moderada, moderada en calorías en comparación con la condición de ayuno y Cmi_n 12% menor para la comida alta en grasa, comida alta en calorías frente a la condición de ayuno. En contraste con los efectos observados con naltrexona, ninguno de los tipos de comida parecían afectar parámetros de exposición óβ-naltrexol. Con la excepción de C_{max} en el alto contenido de grasa en comparación con condiciones de ayuno, que se aumentó ligeramente, todos los parámetros y IC al 90% cayó dentro del rango de 80-125%.

[0075] El cambio de la composición de comida antes de la dosis de la mañana de una comida moderada en grasa, comida moderada en calorías con un alto contenido de grasa, comida alta en calorías no tuvo ningún efecto sobre la absorción de bupropión a partir de dos comprimidos NB 8/90. Las relaciones geométricas medias y CIs al 90% para las comparaciones de parámetros bupropión Cmax, Cmin, y Auco-12 tras comida alta en grasas, alta en calorías en comparación con la grasa moderada, comida moderada en calorías indican un cambio de -10% en Cmax, y todos los parámetros estaban contenidos completamente dentro del intervalo de bioequivalencia 80-125%.

[0076] La administración de dos comprimidos NB 8/90 tras una comida de grasa moderada, comida moderada en calorías y tras una comida alta en grasa, comida alta en calorías mostró que la comida tenía en general ningún efecto en la exposición mínima y general al bupropión relativa a la administración en el estado de ayuno, con las relaciones de las medias geométricas y el IC al 90% para las comparaciones tanto de Cmi_n como AUCo-12 contenidas dentro del intervalo de bioequivalencia 80-125%. La administración con comida resultó en que bupropión C_{max} cayó justo fuera del intervalo de bioequivalencia con respecto a la administración en estado de ayuno, con las relaciones de las medias geométricas (IC al 90%) de 117% (107,95% - 127,25%), respectivamente, para la condición moderada en grasa, moderada en calorías en comparación con la condición de ayuno, y 128% (118,72% - 137,95%), respectivamente, para la condición de alto contenido de grasa, de alto contenido calórico en comparación con condiciones de ayuno. El estado prandial no tuvo ningún efecto sobre los metabolitos de bupropión o en la PAWC, cayendo todas las relaciones de las medias geométricas y CIs al 90% dentro del rango de 80-125%.

[0077] En resumen, en los individuos en una terapia de naltrexona/bupropión de estado estacionario, la

administración de dos comprimidos NB 8/90 tras una comida moderada en grasas, moderada en calorías o después de una comida de alto contenido de grasa, de alto contenido calórico resultó en sustancialmente mayores valores naltrexona C_{max} y AUCo-12, y valores de C_{max} moderadamente mayores de bupropión, con respecto al estado de ayuno.

Tabla 3. Resumen y análisis estadístico de parámetros farmacocinéticos de plasma naltrexona y bupropión en el estudio de extensión del Ejemplo 2 (n = 11)

Parámetro PK	Media aritmética ± DE (%CV[b])		
	NB 8/90 alimentada comida moderada Día 30	NB 8/90 en ayunas Día 33 o 34	%MR alimentada o en ayunas (90% IC)[b]
Naltrexona			
C_{max} (ng/mL)	2.60 ± 1.02 (39.4%)	1.47 ± 0.710 (48.2%)	180.53 (154.76 - 210.61)
T_{max} (hr)	2.00 (1.00, 3.00)	0.75 (0.75, 1.50)	No aplicable
AUC_{0t} (ng·hr/mL)	11.74 ± 4.45 (37.9%)	7.07 ± 2.88 (40.8%)	169.70 (155.90 - 184.73)
C_{min} (ng/mL)	0.195 ± 0.105 (53.8%)	0.172 ± 0.0758 (44.0%)	110.04 (89.98 - 134.57)
Bupropion			
C_{max} (ng/mL)	156 ± 52.5 (33.6%)	131 ± 38.2 (29.1%)	117.20 (107.95 - 127.25)
T_{max} (hr)	3.00 (1.50, 4.00)	1.99 (1.25, 3.00)	No aplicable
AUC_{0t} (ng·hr/mL)	1055.81 ± 263.05 (24.9%)	964.76 ± 249.16 (25.8%)	109.70 (104.74 - 114.89)
C_{min} (ng/mL)	39.3 ± 9.61 (24.5%)	41.6 ± 10.4 (24.9%)	94.73 (89.52 - 100.25)
	NB 8/90 alimentada comida moderada Día 30	NB 8/90 alimentada comida alta en grasa Día 33 o 34	%MR alimentada o en ayunas (90% IC)[b]
Naltrexona			
C_{max} (ng/mL)	2.60 ± 1.02 (39.4%)	2.84 ± 1.53 (53.9%)	105.17 (90.15 - 122.69)
T_{max} (hr)	2.00 (1.00, 3.00)	3.00 (1.25, 6.00)	No aplicable
AUC_{0t} (ng·hr/mL)	11.74 ± 4.45 (37.9%)	11.79 ± 4.68 (39.7%)	100.20 (92.04 - 109.07)
C_{min} (ng/mL)	0.195 ± 0.105 (53.8%)	0.159 ± 0.0895 (56.4%)	80.15 (65.54 - 98.02)
Bupropion			
C_{max} (ng/mL)	156 ± 52.5 (33.6%)	167 ± 43.4 (26.0%)	109.47 (100.83 - 118.86)
T_{max} (hr)	3.00 (1.50, 4.00)	3.00 (1.50, 6.00)	No aplicable

AUC_{0t} (ng·hr/mL)	1055.81 ± 263.05 (24.9%)	1077.71 ± 244.24 (22.7%)	102.53 (97.90 - 107.38)
C_{min} (ng/mL)	39.3 ± 9.61 (24.5%)	38.8 ± 9.53 (24.6%)	98.51 (93.09 - 104.24)
	NB 8/90 en ayunas Día 33 o 34	NB 8/90 alimentada comida alta en grasa Día 33 o 34	%MR (90% IC)[b] alimentada a en ayunas
Naltrexona			
C_{max} (ng/mL)	1.47 ± 0.710 (48.2%)	2.84 ± 1.53 (53.9%)	191.64 (155.28 - 236.52)
T_{max} (hr)	0.75 (0.75, 1.50)	3.00 (1.25, 6.00)	No aplicable
AUC_{0t} (ng·hr/mL)	7.07 ± 2.88 (40.8%)	11.79 ± 4.68 (39.7%)	169.97 (150.53 - 191.92)
C_{min} (ng/mL)	0.172 ± 0.0758 (44.0%)	0.159 ± 0.0895 (56.4%)	88.39 (69.26 - 112.80)
Bupropion			
C_{max} (ng/mL)	131 ± 38.2 (29.1%)	167 ± 43.4 (26.0%)	127.97 (118.72 - 137.95)
T_{max} (hr)	1.99 (1.25, 3.00)	3.00 (1.50, 6.00)	No aplicable
AUC_{0t} (ng·hr/mL)	964.76 ± 249.16 (25.8%)	1077.71 ± 244.24 (22.7%)	111.94 (107.31 - 116.77)
C_{min} (ng/mL)	41.6 ± 10.4 (24.9%)	38.8 ± 9.53 (24.6%)	92.79 (88.12 - 97.70)

a = T_{max} es presentado como Mediana (Mínimo, Máximo)

b = Calculado en base a parámetros no transformados

Abreviaciones: AUC Área bajo la curva del tiempo de concentración desde tiempo cero hasta última muestra de tiempo cuantificable (0-t) o extrapolable a infinito (0-x), C_{max} = máxima concentración de plasma; n = Número de sujetos , NB 8/90 Alimentado (comida moderada)= dos naltrexona SR 8 tabletas de trilayer BID administradas bajo condiciones de alimentación (tratamiento D24): NB más rápido= dosis de la mañana , de dos naltrexona SR 8mg/bupropión SR administración de tabletas de trilayer de90 mg bajo condiciones de rapidez; NB 8/90 Alimentación (Comida de Alta graes) *dosis de la mañana de dos naltrexona SR 8mg/bupropion SR tabletas de trilayer de 90mg administrada bajo condiciones de alimentación SD=Desviación estandar SR= ñoperación sostenida tno=i L/2 aparente (eleminación de media-vida; T_{max} = tiempo para llegar a la máxima concentración de plasma; 90% CI= 90 porciento de coeficiente de intervalo. %CV– porcentaje de coeficiente de variación % MR *ratio media de mínimos cuadrados geométricos

Ejemplo 3: La naltrexona y bupropión con una comida moderada en grasas, moderada en calorías

[0078] Dos estudios cruzados de etiqueta abierta se compararon para evaluar los efectos de una comida moderada en grasas, comida moderada en calorías para el estado de ayuno en farmacocinética de naltrexona y bupropión después de una dosis única. Voluntarios adultos sanos en un primer estudio cruzado de etiqueta abierta de dosis única (n = 20) recibieron dos comprimidos NB 8/90 bajo una condición de ayuno. Los voluntarios sanos adultos en un segundo estudio abierto, cruzado de dosis única (n = 18) recibieron dos comprimidos NB 8/90 administrados poco después de una comida moderada en grasa (23%), moderada en calorías (575 kcal) (análoga a las condiciones dietarias en la ensayos de fase 3 para la pérdida de peso con una terapia combinada naltrexona/bupropión).

[0079] Un resumen de las comparaciones de efecto de alimentos en sujetos administrado comprimidos NB 8/90 también proporcionados en la Tabla 1. La Tabla 4 presenta los resultados de las comparaciones estadísticas entre las condiciones alimentadas (es decir, el segundo estudio) y ayunadas (es decir, el primer estudio). La comida moderada en grasas, moderada en calorías aumentó naltrexona C_{max} y AUCo por 114% y 80%), respectivamente, en comparación con la condición de ayuno (es decir, 2,1 veces y 1,8 veces el valor de la condición de ayuno, respectivamente). Farmacocinética de bupropión no se vio afectada significativamente por este tipo de comida, con C_{max} y AUC algo inferiores en condiciones de alimentación en comparación con condiciones de ayuno. El efecto de la comida moderada en grasas, moderada en calorías de farmacocinética de naltrexona y bupropión era por lo tanto menos marcado que el efecto de los alimentos después de una comida de alto contenido de grasa, de alto contenido calórico bajo condiciones de dosis única, pero se mantuvo estadísticamente significativo para la naltrexona.

Tabla 4. Comparaciones estadísticas exploratorias de parámetros farmacocinéticos de plasma naltrexona y bupropión bajo condiciones alimentadas y en ayunas del ejemplo 3 (población evaluable, n = 18)

Parámetro PK[a]	Media aritmética + DE (%CV[b])		
	NB 8/90 en ayunas	NB 8/90 alimentada	%MR (90% CI)[c]
Naltrexona			
C_{max} (ng/mL)	1.34 ± 0.763 (57.0%)	2.65 ± 1.18 (44.5%)	213.71 (156.28 – 292.23)
T_{max} (hr)	1.27 (0.75, 4.00)	2.00 (0.75, 6.00)	No aplicable
$t_{1/2}$ (hr)	5.07 ± 3.87 (76.4%)	3.70 ± 1.85 (50.0%)	No aplicable
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	8.30 ± 6.41 (77.2%)	13.41 ± 6.93 (51.6%)	184.22 (132.93 – 255.30)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	8.55 ± 6.46 (75.6%)	13.63 ± 7.15 (52.4%)	180.23 (130.60 – 248.71)
Bupropión			
C_{max} (ng/mL)	156 ± 36.9 (23.7%)	154 ± 55.4 (35.9%)	98.75 (83.59 – 116.65)
T_{max} (hr)	2.07 (1.50, 4.01)	3.02 (1.00, 6.00)	No aplicable
$t_{1/2}$ (hr)	19.83 ± 3.24 (16.3%)	15.87 ± 2.84 (17.9%)	No aplicable
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	1496.01 ± 323.04 (21.6%)	1303.75 ± 310.06 (23.8%)	91.55 (78.65 – 106.56)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	1574.93 ± 346.49 (22.0%)	1384.85 ± 330.19 (23.8%)	92.60 (79.41 – 107.97)

a = Sujeto 1 en Estudio NB-239 se excluyó debido al vómito. Sujeto 9 en Estudio NB-237 se excluyó debico al vómito.
b = T_{max} se presenta como Mediano (Mínimo, Máximo)
c = Calculado en base a parámetros ln-transformados
Abreviaturas: AUC = área bajo la curva de concentración-tiempo de tiempo cero hasta el último tiempo de muestra cuantificable (0-t) o extrapolado al infinito (0-∞), C_{max} = concentración de plasma máxima, n = Número de sujetos: NB 9/80 alimentada = Dos comprimidos de triple capa de naltrexona SR 8 mg/bupropion SR 90 mg administrados bajo condiciones en ayunas (Tratamiento de referencia D); NB 8/90 alimentada = Dos comprimidos de triple capa de naltrexona SR 8 mg/bupropion SR 90 mg administrados con comida de calorías moderadas, de grasa moderada (Tratamiento de referencia B); DE = Desviación estandar; SR = Liberación sostenida; $t_{1/2}$ = t1/2, semivida de eliminación terminal aparente, T_{max} = tiempo para alcanzar máxima concentración de plasma; IC al 90% = interval de confianza al 90%; %CV = Coeficiente porcentual de variación; %MR = Relación media de mínimos cuadrados geométrica.

Ejemplo 4: Estudio de efecto de comida de naltrexona y bupropión

[0080] Un estudio se realizó para evaluar la farmacocinética en plasma de comprimidos NB en condiciones de ayuno y alimentadas. Los grupos de tratamiento consisten en los pacientes que están instruidos para: (1) tomar una dosis única de dos comprimidos NB 8/90 sin comida; (2) tomar una dosis única de dos comprimidos NB 8/90 con alimentos; o (3) tomar dos comprimidos NB 8/90 con un alimento durante una administración de NB 8/90 en estado estacionario. Las muestras de sangre se recogen para la determinación concentraciones de plasma para naltrexona, bupropión, y sus respectivos metabolitos antes de la dosis (línea de base) y en puntos de tiempo designados después de la dosis.

[0081] Cuando NB 8/90 se toma con alimentos, la AUC y C_{max} para la naltrexona se aumentarán significativamente. Cuando NB 8/90 se toma con los alimentos durante una administración NB 8/90 en estado estacionario, la AUC y C_{max} para la naltrexona se aumentarán de manera significativa.

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del sobrepeso o de la obesidad que comprende una formulación de liberación sostenida de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una formulación de liberación sostenida de bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicha composición se administra en combinación con alimentos.

2. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de dicho bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en el intervalo de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 360 mg por día, y la cantidad de naltrexona de sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en el intervalo de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 32 mg por día.

3. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende una formulación no secuestrada de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

4. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra simultáneamente con bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra antes o después de bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma y dicho bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo están en una forma de dosificación única.

7. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho alimento comprende una comida alta en grasas.

8. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicho alimento comprende una comida seleccionada de entre el grupo que consiste en una comida moderada en calorías, comida moderada en grasa de alrededor de 575 calorías y grasa que representa aproximadamente el 23% del contenido total de calorías; una comida alta en calorías, rica en grasas de alrededor de 1.000 calorías y grasa que representa aproximadamente el 50% del contenido calórico total; y una comida que cae dentro de un rango definido por dicha comida moderada en calorías, moderada en grasas y dicha comida de alto contenido calórico, rica en grasas.

9. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicho alimento comprende una comida moderada en calorías, moderada en grasas.

10. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el programa de tratamiento para dicha naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma y dicho bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es:

aproximadamente 8 mg de dicha naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 90 mg de dicho bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la primera semana de tratamiento;
aproximadamente 16 mg de dicha naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 180 mg de dicho bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la segunda semana de tratamiento;
aproximadamente 24 mg de dicha naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y alrededor de 270 mg de dicho bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la tercera semana de tratamiento; y
aproximadamente 32 mg de dicha naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y alrededor de 360 mg de dicho bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la cuarta y cualesquiera semanas subsiguientes del tratamiento.

11. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma y dicho bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administraron como dos comprimidos de 8 mg de naltrexona de liberación sostenida dos veces al día y dos comprimidos de 90 mg de bupropión de liberación sostenida dos veces al día.

12. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en

la que dicha naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma y dicho bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administraron durante al menos 28 semanas.

13. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma y dicho bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administraron durante al menos 56 semanas.