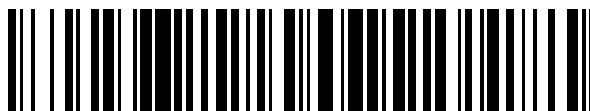


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 800**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2007 PCT/US2007/013030**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.12.2007 WO07145863**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2007 E 07795652 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 2061448**

54 Título: **Formulación de liberación sostenida de naltrexona**

30 Prioridad:

05.06.2006 US 811251 P
29.08.2006 US 841114 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2020

73 Titular/es:

NALPROPION PHARMACEUTICALS LLC (100.0%)
10 North Place Park, Suite 201
Morristown, NJ 07960, US

72 Inventor/es:

MCKINNEY, ANTHONY A.;
TOLLEFSON, GARY D.;
SOLTERO, RICHARD y
DUNZO, THEA ELISE

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 749 800 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

Formulación de liberación sostenida de naltrexona

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas como se define en las reivindicaciones que comprenden antagonistas del receptor de opioides de liberación sostenida.

10 Descripción de la técnica relacionada

[0002] WO 2004/071423 se refiere a un método de tratamiento del dolor en un paciente que comprende administrar por vía oral un antagonista opioide.

15 **[0003]** WO 83/03197 se refiere a un método para controlar la dismotilidad gastrointestinal en seres humanos mediante la administración de antagonistas de los opioides.

[0004] US 2003/068371 se refiere a una forma de dosificación oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un analgésico opioide, un antagonista opioide y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 **[0005]** US 2002/198227 se refiere a un método para frenar las ansias de la dieta en un paciente, típicamente un paciente diabético o la obesidad, mediante la administración de una dosis baja de naltrexona para el paciente.

25 **[0006]** WO2005/032555 se refiere a una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y de 0,055 a alrededor de 0,56 mg de naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0007] US 6306436 se refiere a composiciones farmacéuticas de hidrocloruro de bupropión estabilizado.

30 **[0008]** La obesidad es un importante problema de salud en las sociedades occidentales. Se estima que cerca de 97 millones de adultos en los Estados Unidos tienen sobrepeso o son obesos. Los estudios epidemiológicos han demostrado que el aumento de grados de sobrepeso y la obesidad son importantes predictores de la disminución de la esperanza de vida. La obesidad causa o exacerba muchos problemas de salud, tanto de forma independiente y en asociación con otras enfermedades. Los problemas médicos asociados con la obesidad, que puede ser grave y potencialmente mortal, incluyen la hipertensión; Diabetes mellitus tipo 2; concentraciones elevadas de insulina en plasma; resistencia a la insulina; dislipidemias; hiperlipidemia; endometrio, mama, próstata y cáncer de colon; osteoartritis; complicaciones respiratorias, tales como apnea obstructiva del sueño; colestiasis; cálculos biliares; arteriosclerosis; enfermedad del corazón; ritmos cardíacos anormales; y arritmias cardíacas (Kopelman, PG, Nature 404, 635-643 (2000)). La obesidad se asocia más con la muerte prematura y con un aumento significativo de la mortalidad y morbilidad por accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria y muerte súbita.

35 **[0009]** La obesidad es a menudo tratada por animar a los pacientes a perder peso mediante la reducción de la ingesta de alimentos o mediante el aumento de su nivel de ejercicio y por lo tanto el aumento de su producción de energía. Una pérdida de peso sostenida de 5% a 10% del peso corporal se ha demostrado que mejora las comorbilidades asociadas con la obesidad, como la diabetes y la hipertensión, y puede conducir a la mejora de las condiciones relacionadas con la obesidad tales como la osteoartritis, apnea del sueño y pulmonar y la disfunción cardíaca.

45 **[0010]** La naltrexona, tiene el nombre químico (17-(ciclopropilmetil)-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxiomorfinan-6-ona) y la estructura química se muestra a continuación, es un antagonista del receptor opioide utilizado principalmente en la gestión de la dependencia del alcohol y dependencia de opiáceos.



[0011] La naltrexona para la administración oral ha estado disponible comercialmente durante un número de años a partir de diversas fuentes como la sal clorhidrato, clorhidrato de naltrexona, por ejemplo, bajo los nombres comerciales REVIA™ (50 mg) y DEPADE™ (25 mg, 50 mg y 100 mg). Las formas aprobadas de naltrexona oral son formulaciones de liberación inmediata que son eficaces incluso cuando se dosifica tan poca frecuencia como una vez cada 72 horas. Por ejemplo, la etiqueta de la marca DEPADE® de clorhidrato de naltrexona indica que la naltrexona es un antagonista

opioide potente con un efecto farmacológico prolongado (24 a 72 horas) y recomienda una dosis de 50 mg una vez al día. La etiqueta DEPADE® da a conocer que los estudios clínicos indican que 50 mg de clorhidrato de naltrexona bloquearán los efectos farmacológicos de 25 mg de heroína administrada por vía intravenosa para períodos de hasta 24 horas. La etiqueta DEPADE® indica que otros datos sugieren que la duplicación de la dosis de clorhidrato de naltrexona proporciona bloqueo durante aproximadamente 48 horas, y la triplicación de la dosis de clorhidrato de naltrexona proporciona bloqueo durante aproximadamente 72 horas. Por lo tanto, a pesar de alcanzar un pico de concentración sérica rápidamente (T_{max} de aproximadamente 1 hora) después de la administración oral, la forma de liberación inmediata de naltrexona tiene efectos relativamente duraderos.

[0012] Los efectos a largo plazo de la forma de liberación inmediata de naltrexona oral se pueden utilizar para fomentar el cumplimiento del paciente mediante la utilización de una frecuencia de dosificación que es menor que una vez por día, por ejemplo, cada dos días o cada tres días. Por ejemplo, la etiqueta DEPADE® indica que un enfoque flexible para un régimen de dosificación se puede emplear para mejorar el cumplimiento. Por lo tanto, la etiqueta DEPADE® da a conocer que los pacientes pueden recibir 50 mg de clorhidrato de naltrexona cada día de la semana con una dosis de 100 mg en sábado o los pacientes pueden recibir 100 mg cada dos días, o 150 mg cada tercer día. La etiqueta DEPADE® se refiere a los estudios clínicos publicados en la literatura que han empleado el siguiente régimen de dosificación: 100 mg el lunes, 100 mg el miércoles, y 150 mg el viernes. Así, el uso de la forma oral de liberación inmediata permite que el paciente tome una dosis relativamente grande de naltrexona en un momento en que la tentación de abusar del alcohol u opioides puede ser menor (por ejemplo, durante la semana), con los efectos duraderos hasta un momento en que la tentación puede ser mayor (por ejemplo, durante el fin de semana)

[0013] La etiqueta DEPADE® indica que la naltrexona no se ha demostrado que causa aumentos significativos de quejas en ensayos controlados con placebo en pacientes que se sabe que están libres de opioides durante más de 7 a 10 días. Aunque un subconjunto de la población de pacientes informa náuseas después de la administración inicial de 25 mg o 50 mg de dosis de la forma oral de liberación inmediata de naltrexona, la náusea a menudo disminuye cuando aquellos pacientes desarrollan una tolerancia. La etiqueta DEPADE® indica que, en un estudio de seguridad de etiqueta abierta con aproximadamente 570 individuos con alcoholismo que reciben naltrexona, las siguientes reacciones adversas de nueva aparición se produjeron en 2% o más de los pacientes: náuseas (10%), dolor de cabeza (7%), mareo (4%), nerviosismo (4%), fatiga (4%), insomnio (3%), vómitos (3%), ansiedad (2%) y somnolencia (2%). Náusea moderada a severa se informó por 18 pacientes (15%) en un estudio de etiqueta abierta de 10 semanas de la naltrexona entre los participantes dependientes del alcohol, que implica una dosis inicial de 25 mg seguida de una dosis de 50 mg al día durante 10 semanas (O'Malley, S.S. J. Clin. Psychopharmacol. 2000 Feb; 20 (1): 69-76). Ocho de los dieciocho pacientes que experimentaron náuseas moderadas a severas abandonaron el tratamiento, náuseas resueltas dentro de una semana por cinco sujetos y dentro de dos semanas para cuatro, y continuó de vez en cuando a lo largo del período de diez semanas para un sujeto. Los autores relacionaron las náuseas moderadas a severas de pobre cumplimiento de la medicación y mayor consumo de alcohol por los pacientes durante el tratamiento.

[0014] Parece que mientras que algunos pacientes experimentan efectos adversos tras la administración de 25 mg o 50 mg de dosis de naltrexona oral de liberación inmediata, los efectos adversos a menudo desaparecen en un período relativamente corto de tiempo y muchos pacientes son capaces de tolerar las dosis orales significativamente más altas, por ejemplo, 100 mg o 150 mg. Una forma inyectable una vez al mes de naltrexona está disponible comercialmente bajo el nombre comercial Vivitrol® para el tratamiento de alcoholismo. La información de prescripción para Vivitrol® indica que los pacientes deben ser informados de que pueden experimentar náuseas después de la inyección inicial de la naltrexona Vivitrol®; que estos episodios de náuseas tienden a ser leves y desaparecen a los pocos días después de la inyección, y que los pacientes son menos propensos a experimentar náuseas en las inyecciones posteriores.

[0015] Patente de Estados Unidos N° de publicación 2004/0254208 A1 describe el uso de naltrexona en combinación con otros compuestos para afectar la pérdida de peso, pero no da a conocer ningún efecto adverso particulares asociados con las combinaciones.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0016] La invención proporciona una forma de dosificación que comprende una formulación de liberación sostenida de la naltrexona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una formulación de liberación sostenida de bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la forma de dosificación es una forma de dosificación oral, en la que la forma de dosificación proporciona una velocidad de liberación in vitro de la naltrexona de menos de 80% o menos de 70% en aproximadamente 1 hora, de menos de 90% o menos de 80% en aproximadamente 2 horas, o de menos de 98% en aproximadamente 4 horas, como se determina usando United States Pharmacopeia 24ª edición (USP 24) Aparato 2 de ensayo de disolución que tiene una velocidad de rotación del husillo de 100 rpm y un medio de disolución de agua, a 37°C.

[0017] Una incidencia inesperadamente alta de efectos adversos asociados con la co-administración de naltrexona con bupropión y/o la fluoxetina ahora se ha identificado como un problema. Por ejemplo, durante un ensayo clínico descrito en mayor detalle a continuación, la incidencia de eventos adversos de gravedad moderada asociada con la co-administración de naltrexona con liberación inmediata con bupropión fue 30,7%. Esta incidencia de efectos

adversos fue significativamente mayor que la esperada basándose en la incidencia típica de los efectos adversos asociados con la administración de liberación inmediata de naltrexona solo o bupropion solo.

5 **[0018]** En una realización, las formulaciones de naltrexona de liberación sostenida tal como se definen en las reivindicaciones ahora han sido desarrollados que proporcionan una solución a este problema.

10 **[0019]** Una forma de realización proporciona una forma de dosificación oral tal como se define en las reivindicaciones, que comprende una formulación de naltrexona de liberación sostenida que se formula para proporcionar una reducción de al menos un efecto adverso, en el que el efecto adverso se asocia con co-administración de una formulación de naltrexona de liberación inmediata y un segundo compuesto que es una formulación de liberación sostenida del inhibidor de la recaptación de monoaminas bupropion. También se describe aquí un método de administración de naltrexona, que comprende administrar una formulación de naltrexona de liberación sostenida a un sujeto, por ejemplo, de una manera que sea eficaz para causar pérdida de peso y/o inhibir el aumento de peso.

15 **[0020]** Otra realización proporciona una forma de dosificación unitaria oral tal como se define en las reivindicaciones, que comprende una formulación de naltrexona de liberación sostenida que es eficaz para proporcionar, después de la administración, que comprende un perfil de concentración plasmática in vivo en al menos uno seleccionado a partir de:

- 20 (a) un naltrexona C_{max} que es de aproximadamente 80% o menos de la naltrexona C_{max} de REVIA™ clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata, y una naltrexona AUC_{último} es decir, en el intervalo de aproximadamente 80% a aproximadamente 125% de la naltrexona AUC_{último} de REVIA™ clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata; y
- 25 (b) un 6-beta naltrexol C_{max} que es de aproximadamente 80% o menos de la 6-beta naltrexol C_{max} de clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata REVIA™, y un 6-beta naltrexol AUC_{último} es decir, en el intervalo de aproximadamente 80% a aproximadamente 125% de la 6-beta naltrexol AUC_{último} de REVIA™ clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata.

30 **[0021]** Otra realización proporciona una forma de dosificación oral tal como se define en las reivindicaciones, que comprende naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una composición de vehículo de liberación sostenida, en donde la forma de dosificación oral proporciona una velocidad de liberación in vitro de la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de menos de aproximadamente 90% en aproximadamente 4 horas.

35 **[0022]** También se describe aquí un método para administrar una formulación de naltrexona de liberación sostenida como se describe en el presente documento, por ejemplo, un método de administración de naltrexona, que comprende administrar una formulación de naltrexona de liberación sostenida a un sujeto en una cantidad que es eficaz para proporcionar un perfil de concentración de plasma in vivo que comprende al menos uno seleccionado de entre:

- 40 (a) una naltrexona C_{max} que es de aproximadamente 80% o menos de la naltrexona C_{max} de REVIA™ clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata, y una naltrexona AUC_{último} es decir, en el intervalo de aproximadamente 80% a aproximadamente 125% de la naltrexona AUC_{último} de REVIA™ clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata; y
- 45 (b) un 6-beta naltrexol C_{max} que es de aproximadamente 80% o menos de la 6-beta naltrexol C_{max} de clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata REVIA™, y un 6-beta naltrexol AUC_{último} es decir, en el intervalo de aproximadamente 80% a aproximadamente 125% de la 6-beta naltrexol AUC_{último} de REVIA™ clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata.

50 **[0023]** En una realización, una forma de dosificación como se describe en las reivindicaciones es para uso en el tratamiento de una condición relacionada con el peso, por ejemplo, para causar pérdida de peso y/o inhibir el aumento de peso.

[0024] Estas y otras realizaciones se describen en mayor detalle a continuación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

55 **[0025]**

La Figura 1 muestra el perfil de disolución de comprimidos de liberación sostenida de 5 mg de naltrexona que contienen óxido de polietileno.

60 La Figura 2 muestra el perfil de disolución de comprimidos de liberación sostenida de 5 mg de naltrexona que contienen hidroxipropilmetilcelulosa.

La Figura 3 muestra el perfil de disolución de comprimidos de naltrexona de liberación sostenida y el bupropión contienen hidroxipropilmetilcelulosa.

65 La Figura 4 muestra las curvas de tiempo de concentración de plasma individuales de naltrexona en sujetos que recibieron naltrexona IR.

Figura 5 muestra las curvas de tiempo de concentración de plasma individuales de naltrexona en sujetos que

recibieron naltrexona SR.

La Figura 6 muestra curvas de tiempo de concentración de plasma individuales de 6-beta naltrexol en sujetos que recibieron naltrexona IR.

La Figura 7 muestra curvas de tiempo de concentración de plasma individuales de 6-beta naltrexol en sujetos que recibieron naltrexona SR.

Las Figuras 8A y 8B muestran las curvas medias de tiempo de concentración en plasma de naltrexona en todos los sujetos que recibieron naltrexona SR (círculos) o naltrexona IR (cuadrados) a través de dos escalas de tiempo.

Figuras 9A y 9B muestran curvas medias de tiempo de concentración plasmática de 6-beta naltrexol en todos los sujetos que recibieron naltrexona SR (círculos) o naltrexona IR (cuadrados) a través de dos escalas de tiempo.

La Figura 10 es un esquema que ilustra la población de sujetos que informaron de náuseas y vómitos usando el Escala de Valoración Eventos Adversos UKU.

La Figura 11 muestra las concentraciones plasmáticas medias de naltrexona en sujetos que recibieron naltrexona IR en combinación con bupropión SR (●) o naltrexona SR en combinación con bupropión SR (■)

La Figura 12 muestra las concentraciones plasmáticas medias de 6-beta naltrexol en sujetos que recibieron naltrexona IR en combinación con bupropión SR (●) o naltrexona SR en combinación con bupropión SR (■)

La Figura 13 muestra las concentraciones plasmáticas mínimas medias de naltrexona en sujetos que recibieron naltrexona IR en combinación con bupropión SR (●) o naltrexona SR en combinación con bupropión SR (■).

La Figura 14 muestra las concentraciones plasmáticas mínimas medias de 6-beta naltrexol en sujetos que recibieron naltrexona IR en combinación con bupropión SR (●) o naltrexona SR en combinación con bupropión SR (■).

La Figura 15 muestra las concentraciones plasmáticas medias de bupropión en los sujetos que recibieron bupropión SR en combinación con naltrexona SR (●) o en combinación con naltrexona IR (■).

La Figura 16 muestra las concentraciones plasmáticas medias de la hidroxibupropión metabolito de bupropión en los sujetos que recibieron bupropión SR en combinación con naltrexona SR (●) o en combinación con naltrexona IR (■).

La Figura 17 muestra las concentraciones plasmáticas medias de la threohydroxybupropion metabolito de bupropión en los sujetos que recibieron bupropión SR en combinación con naltrexona SR (●) o en combinación con naltrexona IR (■).

La Figura 18 muestra las concentraciones plasmáticas medias de la eritrohidroxibupropion metabolito de bupropión en los sujetos que recibieron bupropión SR en combinación con naltrexona SR (●) o en combinación con naltrexona IR (■).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

[0026] Diversas realizaciones proporcionan una forma de dosificación oral tal como se define en las reivindicaciones que comprende una formulación de naltrexona de liberación sostenida. Co-administración de una formulación de naltrexona de liberación sostenida con liberación sostenida de bupropión puede proporcionar una reducción de al menos un efecto adverso en comparación con la co-administración de una formulación de naltrexona de liberación inmediata con liberación sostenida de bupropión. El al menos un efecto adverso puede incluir náusea.

[0027] La forma de dosificación oral puede proporcionar una naltrexona C_{max} y/o un 6-beta naltrexol C_{max} que es de aproximadamente 80% o menos de la naltrexona C_{max} y/o 6-beta naltrexol C_{max} de REVIA™ clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata. La forma de dosificación oral puede proporcionar una naltrexona $AUC_{último}$ y/o un 6-beta naltrexol $AUC_{último}$ es decir, en el intervalo de aproximadamente 80% a aproximadamente 125% de la naltrexona $AUC_{último}$ y/o 6-beta naltrexol $AUC_{último}$ de REVIA™ clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata.

Definiciones

[0028]

El término "naltrexona" puede ser utilizado de manera general en el presente documento para referirse a una base libre de naltrexona, una sal de naltrexona farmacéuticamente aceptable (incluyendo hidratos y formas anhidras, por ejemplo, dihidrato de clorhidrato de naltrexona y clorhidrato de naltrexona anhidro), un metabolito de la naltrexona, un isómero naltrexona, un profármaco naltrexona o mezclas de los mismos. La referencia aquí a "naltrexona" se entenderá por abarcar todas estas formas, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no abroga la actividad biológica y propiedades del compuesto. Las sales farmacéuticas de compuestos básicos se pueden obtener haciendo reaccionar el

compuesto con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Por ejemplo, clorhidrato de naltrexona es una sal farmacéuticamente aceptable de la naltrexona. Las sales farmacéuticas de los compuestos ácidos se pueden obtener haciendo reaccionar el compuesto con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o una sal de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como calcio o una sal de magnesio, una sal de bases orgánicas tales como dicitclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, y sales de los mismos con aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares.

El término "forma de dosificación oral", como se usa aquí, tiene su significado ordinario como es entendido 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 humano. Las realizaciones ilustrativas de la invención se han descrito principalmente como dirigidas a formas de dosificación oral tales como comprimidos, núcleos, cápsulas, comprimidos oblongos y polvo suelto, pero también se contemplan otras formas de dosificación adecuadas tales como soluciones y suspensiones.

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 durante un período prolongado de tiempo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, formas de dosificación de liberación sostenida son aquellas que tienen una velocidad de liberación que es sustancialmente más larga que la de una forma de liberación inmediata comparable, por ejemplo, mayor que 125% de la velocidad de liberación de una forma de dosificación de liberación inmediata.

El término "liberación inmediata", 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 de un fármaco desde una forma de dosificación en un periodo relativamente breve de tiempo después de la administración. Ejemplos de formas de dosificación de liberación inmediata de clorhidrato de naltrexona incluyen REVIA™ clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata y DEPADE™ clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata. En algunas realizaciones, formas de dosificación de liberación inmediata son aquellas que tienen una velocidad de liberación que es hasta e incluyendo 125% de la velocidad de liberación para uno o más de clorhidrato de liberación inmediata de naltrexona REVIA™ y DEPADE™ clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata. El clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata REVIA™ puede ser una forma de dosificación 50 mg. El clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata DEPADE™ puede ser una forma de dosificación de 25 mg, 50 mg o 100 mg. Como se usa en el presente documento, una formulación de liberación inmediata puede referirse a REVIA™ clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata. En algunas realizaciones, la dosificación de la formulación de liberación inmediata es sustancialmente la misma que una forma de dosificación de liberación sostenida descrita en el presente documento, mientras que en otras realizaciones no lo es.

El término "velocidad de liberación", 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 característica relacionada con la cantidad de un ingrediente activo liberado por unidad de tiempo como definido por ensayos in vitro o in vivo. Una velocidad de liberación in vitro se determina por un "ensayo de disolución estándar," realizado de acuerdo con la Farmacopea de Estados Unidos edición 24ª (2000) (USP 24), pp. 1941-1943, usando el Aparato 2 descrito en la misma a una velocidad de rotación del husillo de 100 rpm y un medio de disolución de agua, a 37°C, u otras condiciones de ensayo sustancialmente equivalentes a los mismos.

El término "perfil farmacocinético," 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 característica de la curva resultante de la gráfica de la concentración de suero sanguíneo de un medicamento con el tiempo, después de la administración del fármaco a un sujeto. Por lo tanto un perfil farmacocinético incluye un parámetro farmacocinético o un conjunto de parámetros que pueden ser utilizados para caracterizar la farmacocinética de una forma de fármaco o de dosificación particular cuando se administra a una población adecuada de pacientes. Varios parámetros farmacocinéticos son conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo el área bajo la concentración plasmática en sangre frente a la curva de tiempo (AUC) y la concentración máxima en plasma sanguíneo después de la administración ($C_{m\acute{a}x}$). $AUC_{\acute{u}ltimo}$ indica el área bajo la concentración plasmática en sangre frente a la curva de tiempo desde el momento de la administración hasta el momento de la última concentración mensurable. Los parámetros farmacocinéticos se pueden medir de diversas maneras conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, dosis única o en estado estacionario. Las diferencias en uno o más de los perfiles farmacocinéticos (por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$) pueden indicar la distinción farmacocinética entre dos formulaciones.

[0029] Los expertos en la técnica entenderán que los parámetros farmacocinéticos pueden ser determinados 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. Ya que la farmacocinética de un fármaco puede variar de paciente a paciente, tales ensayos clínicos generalmente implican múltiples pacientes y análisis estadísticos apropiados de los datos resultantes (típicamente ANOVA al 90% de confianza). Las comparaciones de los parámetros farmacocinéticos son sobre una base ajustada de la dosis, como se entiende por los expertos en la técnica.

[0030] En diversas formas de realización relacionadas con las formulaciones de naltrexona de liberación sostenida

descriptas en este documento, el patrón de referencia es una formulación de naltrexona de liberación inmediata. Los expertos en la técnica entenderán que una formulación de naltrexona de liberación inmediata apropiada para su uso como patrón de referencia en la determinación de los parámetros farmacocinéticos es la formulación de naltrexona de liberación inmediata de leyenda, ampliamente disponible comercialmente como la marca ReVia® de clorhidrato de naltrexona, o una formulación de liberación inmediata de naltrexona que se formula para que tenga un perfil farmacocinético que es sustancialmente similar a la marca ReVia® de clorhidrato de naltrexona. El gobierno de EE.UU. regula la manera en que los medicamentos de venta con receta pueden ser etiquetados y por lo tanto la referencia a la marca ReVia® de clorhidrato de naltrexona tiene un significado conocido, fijo y definido para los expertos en la técnica.

Co-administración de naltrexona y un segundo compuesto

[0031] En algunas realizaciones, se reconoce que la coadministración de liberación inmediata de naltrexona con un segundo compuesto como se define en las reivindicaciones puede estar asociada con al menos un efecto adverso. El al menos un efecto adverso puede ser de mayor severidad, duración y/o probabilidad de ocurrencia de lo esperado por administración separada de la naltrexona de liberación inmediata y del segundo compuesto como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, se cree que el segundo compuesto como se define en las reivindicaciones puede potenciar los efectos de naltrexona inducida en la zona gatillo quimiorreceptora (CTZ) y/o el centro del vómito, potenciando de ese modo un efecto adverso asociado con la administración de naltrexona. Mientras que el efecto adverso en general puede caracterizarse como tolerable cuando la naltrexona de liberación inmediata se administra solo, el efecto adverso potenciado puede caracterizarse como menos tolerable.

[0032] La co-administración de naltrexona de liberación sostenida con el segundo compuesto como se define en las reivindicaciones puede proporcionar una reducción de al menos un efecto adverso en comparación con la co-administración de liberación inmediata de naltrexona con el segundo compuesto. La reducción puede incluir una disminución de la gravedad, duración y/o probabilidad de ocurrencia de al menos un efecto adverso. En algunos casos, por ejemplo, la participación de los pacientes individuales, tales reducciones pueden ser en comparación con los efectos adversos que se espera por un experto en la técnica en vista de los efectos secundarios conocidos de una forma de liberación inmediata, y por lo tanto no es necesario que el paciente realmente experimenta efectos secundarios de la forma de liberación inmediata con el fin de beneficiarse de estas reducciones en los efectos adversos. Si bien no se desea estar ligado a ninguna teoría en particular, la reducción en al menos un efecto adverso puede ser el resultado de una concentración en sangre pico más bajo de la naltrexona o un metabolito del mismo asociado con la administración de naltrexona de liberación sostenida en comparación con la que se asocia con la administración de liberación inmediata de naltrexona. Una forma de liberación sostenida de la naltrexona con la disolución durante un período más largo puede proporcionar excitación reducida, antagonismo y/o la inhibición a la zona de disparo de los quimiorreceptores y centro del vómito (VC) en el área postrema del cerebro. Además, formas de dosificación oral de liberación sostenida pueden resultar en una concentración más baja disponible para ser captado por los receptores opioides del estómago.

[0033] En algunas realizaciones, el al menos un efecto adverso se asocia principalmente con la administración del segundo compuesto como se define en las reivindicaciones. Co-administración de naltrexona de liberación sostenida puede reducir el al menos un efecto adverso. En otras realizaciones, el al menos un efecto adverso se asocia principalmente con la administración de la naltrexona de liberación inmediata. naltrexona de liberación sostenida puede proporcionar una reducción en el al menos un efecto adverso en comparación con la formulación de liberación inmediata, y la naltrexona de liberación sostenida puede entonces ser co-administrada con el segundo compuesto. En todavía otras realizaciones, el al menos un efecto adverso se asocia principalmente con la combinación del segundo compuesto y la naltrexona de liberación inmediata. El tipo de efecto adverso asociado con la combinación puede ser uno que también se asocia con la administración de naltrexona sola y/o por la administración del segundo compuesto solo. La gravedad, duración y/o probabilidad de ocurrencia de los efectos adversos pueden ser mayores cuando la naltrexona de liberación inmediata se administra conjuntamente con el segundo compuesto del que se esperaría de las administraciones separadas de liberación inmediata de naltrexona y del segundo compuesto. Co-administración de naltrexona de liberación sostenida y el segundo compuesto puede proporcionar una reducción en el al menos un efecto adverso en comparación con la co-administración de liberación inmediata de naltrexona y el segundo compuesto.

[0034] La naltrexona de liberación inmediata puede comprender REVIA™ clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata. La dosis de naltrexona en la naltrexona de liberación inmediata puede ser sustancialmente similar a la de la naltrexona de liberación sostenida. La naltrexona de liberación inmediata es una que está sustancialmente libre de una composición de vehículo de liberación sostenida.

[0035] El segundo compuesto puede incluir un antidepresivo. El segundo compuesto puede incluir un inhibidor de la recaptación de monoaminas y/o un modulador de monoaminas. La monoamina puede incluir la norepinefrina, la dopamina y/o serotonina. El segundo compuesto puede incluir un inhibidor de la recaptación de dopamina y/o un modulador de la dopamina. La modulación de la dopamina puede ser un efecto de la modulación de la serotonina. El segundo compuesto puede incluir un inhibidor de la recaptación de serotonina y/o un modulador de la serotonina. El segundo compuesto puede incluir un compuesto que actúa sobre la zona gatillo quimiorreceptora (CTZ) y/o el centro

del vómito en la formación reticular medular lateral. El segundo es bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La sal farmacéuticamente aceptable puede comprender una sal de hidrocioruro. El segundo compuesto es una formulación de liberación sostenida.

5 **[0036]** La naltrexona de liberación sostenida se puede proporcionar en una forma de dosificación oral. En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral también incluye el segundo compuesto, mientras que en otras realizaciones, no lo hace.

10 **[0037]** La co-administración de naltrexona de liberación inmediata o la naltrexona de liberación sostenida con el segundo compuesto, es decir bupropión de liberación sostenida, puede incluir la administración de una forma de dosificación oral que comprende tanto la naltrexona como el segundo compuesto. La co-administración puede incluir la administración de la naltrexona y el segundo compuesto separado, pero sustancialmente al mismo tiempo. La co-administración puede incluir la administración de la naltrexona y el segundo compuesto en diferentes momentos (por ejemplo, en diferentes programas de dosificación), pero de tal manera que el plasma sanguíneo incluye simultáneamente las concentraciones de naltrexona o un metabolito de la naltrexona por encima de un primer umbral y concentraciones para el segundo compuesto o para metabolitos del segunda compuesto por encima de un segundo umbral. Estos umbrales pueden ser el nivel detectable mínimo (por ejemplo, cero). Esta última co-administración puede ser adecuada, por ejemplo, si el $T_{m\acute{a}x}$ in vivo o la velocidad de disolución de la formulación de naltrexona es sustancialmente diferente de la del segundo compuesto.

20 **[0038]** El al menos un efecto adverso puede incluir un efecto asociado con la zona de activación de los quimiorreceptores (CTZ) y/o el centro del vómito. En algunas realizaciones, el al menos un efecto adverso incluye uno o más de náuseas, arcadas, mareos, malestar estomacal, vértigo y vómitos. El al menos un efecto adverso puede incluir uno o más de la ansiedad, nerviosismo, dolor de cabeza, dificultad para dormir, estornudos, congestión nasal, dolor muscular, disminución de la función o deseo sexual, visión borrosa, sed, zumbido en los oídos, debilidad, cansancio, piel sarpullido, confusión, cambios de humor, alucinaciones, diarrea severa y dificultad para respirar.

25 **[0039]** El al menos un efecto adverso puede estar asociado con un tratamiento de pérdida de peso. El tratamiento de pérdida de peso puede comprender, por ejemplo, la administración de uno o más de un antipsicótico atípico, un antidepresivo, un inhibidor de la recaptación de monoamina, un modulador de monoamina, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina, un inhibidor de la recaptación de dopamina, y/o un antagonista nicotínico. El tratamiento de la pérdida de peso puede comprender la administración de bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o la fluoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El tratamiento de pérdida de peso puede comprender la administración de naltrexona. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica de naltrexona de liberación sostenida da como resultado la reducción de uno o más efectos adversos atribuidos, parcial o totalmente, a uno o más ingredientes activos no naltrexona de un tratamiento de pérdida de peso. En algunas realizaciones, una forma de dosificación de naltrexona de liberación sostenida da como resultado la reducción de uno o más efectos adversos atribuidos, parcial o totalmente, a principios activos de naltrexona de un tratamiento de pérdida de peso.

40 Formulaciones de perfil farmacocinético de naltrexona de liberación sostenida

[0040] En algunas realizaciones, una formulación de naltrexona de liberación sostenida tal como se define en las reivindicaciones proporciona un perfil farmacocinético que es farmacocinéticamente distinto de una formulación de naltrexona de liberación inmediata (por ejemplo, REVIA™ clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata). La distinción farmacocinética puede ser debido a una diferencia entre los valores C_{max} asociados con las formulaciones de liberación inmediata y de liberación sostenida. La formulación de naltrexona de liberación sostenida puede proporcionar una naltrexona C_{max} y/o un 6-beta naltrexol C_{max} que es de aproximadamente 80% o menos de la naltrexona C_{max} y/o 6-beta naltrexol C_{max} de una formulación de naltrexona de liberación inmediata (por ejemplo, REVIA™ de clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata).

50 **[0041]** En algunas realizaciones, la formulación de naltrexona de liberación sostenida tal como se define en las reivindicaciones proporciona una naltrexona $AUC_{\acute{u}ltimo}$ y/o un 6-beta naltrexol $AUC_{\acute{u}ltimo}$ que sustancialmente similar a (por ejemplo, entre aproximadamente 80% a aproximadamente 125% de) una naltrexona $AUC_{\acute{u}ltimo}$ y/o un 6-beta naltrexol $AUC_{\acute{u}ltimo}$ de una formulación de naltrexona de liberación inmediata (por ejemplo, REVIA™ de clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata).

60 **[0042]** En algunas realizaciones, la dosis de naltrexona de la formulación de naltrexona de liberación inmediata es sustancialmente la misma que la dosis de naltrexona de la formulación de naltrexona de liberación sostenida. En algunas realizaciones en las que un valor de C_{max} difiere entre el de liberación inmediata y formulaciones de liberación sostenida, la dosis de naltrexona de la formulación de liberación sostenida naltrexona se identifica como una que proporciona una naltrexona $AUC_{\acute{u}ltimo}$ y/o un 6-beta naltrexol $AUC_{\acute{u}ltimo}$ que es sustancialmente similar a (por ejemplo, entre aproximadamente 80% a aproximadamente 125% de) una naltrexona $AUC_{\acute{u}ltimo}$ y/o un 6-beta naltrexol $AUC_{\acute{u}ltimo}$ de la formulación de naltrexona de liberación sostenida.

65 **[0043]** El perfil farmacocinético puede estar relacionado con una eficacia y/o un efecto secundario reducido producido

por la forma de dosificación. Por ejemplo, una formulación de naltrexona de liberación sostenida tal como se define en las reivindicaciones puede producir eficacia sustancialmente similar o mejorada en comparación con una formulación de naltrexona de liberación inmediata debido a una naltrexona sustancialmente similar y/o 6-beta naltrexol AUC_{último}. Como otro ejemplo, una formulación de naltrexona de liberación sostenida puede proporcionar una reducción de un efecto adverso en comparación con la de una formulación de naltrexona de liberación inmediata debido a una naltrexona y/o 6-beta naltrexol inferior C_{máx}.

[0044] Los perfiles farmacocinéticos se pueden determinar mediante el análisis del plasma de una población de pacientes que ha recibido formas de dosificación oral de naltrexona de liberación sostenida, y comparándolos con una población de pacientes comparable que haya recibido una formulación de liberación inmediata, utilizando la metodología del ensayo clínico apropiado y análisis estadísticos.

[0045] En algunas realizaciones, las propiedades farmacocinéticas son después de una dosis de fármaco simple, mientras que en otros, están en estado estacionario. Para las mediciones de una sola dosis, los pacientes pueden estar provistos de una única dosis de una composición que comprende la naltrexona de liberación sostenida, y muestras de plasma pueden ser recogidas desde el paciente en diferentes períodos de tiempo relativos a la administración de la composición para determinar los perfiles farmacocinéticos. Para las mediciones de estado estable, los pacientes pueden estar provistos de un régimen de dosificación a través de una pluralidad de días que comprende administrar formas de dosificación orales que comprenden naltrexona de liberación sostenida. Las muestras de plasma pueden entonces ser recogidas del paciente en diferentes períodos de tiempo relativos a una dosificación particular durante el estado estacionario. En algunas realizaciones, el estado estacionario se puede determinar mediante el control de una naltrexona en plasma y/o perfiles de concentración de metabolito naltrexona activo (por ejemplo, 6 beta-naltrexol) en momentos específicos del pico esperado y los niveles mínimos en sangre con relación a la administración de una dosificación a través de horas y días y la determinación de cuando el perfil ha alcanzado el estado estacionario. Por ejemplo, la naltrexona in vivo de plasma y/o concentración de metabolito naltrexona activo (por ejemplo, 6-beta naltrexol) se pueden medir una hora después de la dosificación a lo largo de días, hasta que la concentración varía ya no significativamente de día a día. En otras realizaciones, el estado estacionario se puede estimar como un número específico de días después del inicio del régimen de dosificación. Por ejemplo, el estado de equilibrio puede estimarse como seis días después del inicio del régimen de dosificación. En algunas realizaciones, el estado estacionario es estimado después de dosificación alrededor de cinco veces la vida media del fármaco.

[0046] El plasma se puede analizar usando cualquier método apropiado. En algunas realizaciones, se recoge sangre de un paciente. Cualquier cantidad adecuada de sangre se puede recoger. Las muestras de sangre pueden entonces ser centrifugadas hasta que se produce la separación de los glóbulos rojos del plasma. En algunas realizaciones, la naltrexona y/o análisis de metabolito naltrexona se realiza de acuerdo con la validación del método analítico titulado "Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Lithium Heparinized Plasma".

[0047] Con el fin de medir los parámetros farmacocinéticos antes mencionados, concentraciones de naltrexona in vivo y/o metabolito naltrexona (por ejemplo, 6-beta naltrexol) pueden ser medidas a diversos intervalos de tiempo con respecto a una dosis de naltrexona. En algunas realizaciones, estas concentraciones se miden al menos 10 veces dentro de un período de 24 horas.

[0048] En algunas realizaciones, una población de pacientes experimenta un régimen de dosificación que comprende la administración de una forma de dosificación oral de naltrexona de liberación sostenida como se describe en el presente documento, y los parámetros farmacocinéticos presentados son la media de los parámetros farmacocinéticos a través de los pacientes. El promedio puede ser obtenido mediante el cálculo de los parámetros para cada paciente y luego promediando en todos los pacientes. En algunas realizaciones, el promediado comprende una media aritmética o una media geométrica de mínimos cuadrados. En algunas realizaciones, los parámetros farmacocinéticos se obtuvieron a partir de estudios cruzados.

[0049] se proporciona una formulación de naltrexona de liberación sostenida y/o se administra como una forma de dosificación oral tal como se define en las reivindicaciones. La forma de dosificación oral puede incluir también un segundo compuesto como se define en las reivindicaciones. En una realización, las formas de dosificación oral descritas en este documento son efectivas en el tratamiento de una o más de una condición relacionada con el peso. La condición relacionada con el peso puede comprender una condición caracterizada por un índice de masa corporal mayor de o igual a aproximadamente 25 kg/m², mayor que o igual a aproximadamente 30 kg/m² o menos de o igual a aproximadamente 18,5 kg/m². La condición relacionada con el peso puede comprender la obesidad. La condición relacionada con el peso puede ser causada o se espera que sea causada por la administración de un medicamento. Formas de dosificación oral descritas en esta memoria pueden ser eficaces en que afectan a la pérdida de peso (por ejemplo, causando), la inhibición de la ganancia de peso y/o invertir al menos parcialmente el aumento de peso.

[0050] La forma de dosificación oral puede ser distribuida, proporcionada a una patente para la auto-administración o administrada a un paciente. El paciente puede tener sobrepeso u obesidad. El paciente puede tener un índice de masa corporal (IMC) de aproximadamente 20 kg/m² o mayor, alrededor de 25 kg/m² o mayor, o alrededor de 30 kg/m² o

mayor. El paciente puede ser obeso. El paciente puede estar sufriendo de la diabetes.

[0051] La administración de formas de dosificación orales de liberación sostenida descritas en este documento puede proporcionar sustancialmente la misma o mejor eficacia que las formulaciones de liberación inmediata. Las formas de dosificación oral de liberación sostenida pueden estar asociadas con efectos adversos reducidos en comparación con las formulaciones de liberación inmediata. En algunas realizaciones, la administración de una forma de dosificación oral descrita en el presente documento puede dar como resultado una mejora en el cumplimiento del paciente con un tratamiento (por ejemplo, un tratamiento de pérdida de peso y/o un tratamiento con naltrexona).

[0052] En algunas realizaciones, la presente invención incluye una forma de dosificación tal como se define en las reivindicaciones para su uso en un método de tratamiento, que comprende la identificación de un paciente que sufre de al menos un efecto secundario adverso y/o que es particularmente susceptible a al menos un efecto secundario adverso asociado con un tratamiento de pérdida de peso (por ejemplo, un tratamiento de pérdida de peso que comprende la administración de bupropión) y/o el tratamiento con una formulación de naltrexona de liberación inmediata (por ejemplo, REVIA™ clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata), y proporcionar o administrar a la paciente una forma de dosificación de liberación sostenida de naltrexona como se describe en el presente documento.

[0053] Tales realizaciones pueden incluir la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma de dosificación de liberación sostenida a un mamífero en necesidad del mismo por cualquier vía adecuada o método de entrega, incluyendo los descritos en el presente documento. Niveles de dosificación reales de los compuestos en las formas de dosificación farmacéuticas se pueden variar con el fin de administrar una cantidad de naltrexona que es eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular.

Dosis

[0054] Se entenderá que el nivel de dosis específica de las formas de dosificación de liberación sostenida descritas en este documento para cualquier paciente particular puede depender de cualquiera de una variedad de factores que incluyen la composición genética, peso corporal, salud general, dieta, tiempo y vía de administración, combinación con otros fármacos y la condición particular a tratar, y su gravedad. En algunas realizaciones, la dosis de naltrexona de las formas de dosificación de liberación sostenida como se describe en las reivindicaciones se determina basándose en la frecuencia de la que se administra la forma de dosificación oral al menos parcialmente. Formas de dosificación oral de liberación sostenida pueden ser administradas con más frecuencia, con menos frecuencia, o sustancialmente a la misma frecuencia que las formulaciones de liberación inmediata (por ejemplo, REVIA™ de clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata).

[0055] En algunas realizaciones, una forma de dosificación oral de liberación sostenida tal como se define en las reivindicaciones que comprende naltrexona proporciona dosificaciones en una cantidad de base libre de naltrexona equivalente en el intervalo de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 50 mg o en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 25 mg. La forma de dosificación oral puede incluir de aproximadamente 4 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 32 mg, o aproximadamente 48 mg de naltrexona. 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 programa de dosificación de otro compuesto a ser co-administrado. Formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración a un ser humano pueden estar configuradas para proporcionar una dosis de base libre de naltrexona equivalente en el intervalo de aproximadamente 0,75 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 2 mg/kg (base es mg de fármaco por kilogramo de peso corporal). Las dosis pueden determinarse al menos parcialmente por un perfil farmacocinético. Por ejemplo, una cantidad de una forma de dosificación oral de naltrexona de liberación sostenida puede ser administrada que es suficiente para proporcionar una AUC_{último} sustancialmente similar a la de una forma de dosificación oral de liberación inmediata de naltrexona.

[0056] Las formas de dosificación de liberación sostenida tal como se definen en las reivindicaciones se pueden administrar una, dos o más veces al día, con o sin una dosis de carga. En algunas realizaciones, el número de administraciones por día es constante (por ejemplo, una vez por día). En otras realizaciones, 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 en que se ha administrado la forma de dosificación.

[0057] En una realización, una forma de dosificación de naltrexona de liberación sostenida tal como se define en las reivindicaciones comprende además un segundo compuesto, como se describe en el presente documento. El segundo compuesto puede estar presente en cualquier dosis adecuada. El segundo compuesto comprende el bupropión o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en una formulación de liberación sostenida (SR). En una realización, la forma de dosificación comprende tanto la naltrexona como bupropión, por ejemplo, en forma de una tableta de tres capas como se describe en la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° de Serie 60/865.157, presentada el 9 de noviembre, 2006. Los ejemplos de formas de dosificación unitaria adecuadas incluyen aquellos en los que el comprimido de tres capas incluye, por ejemplo, aproximadamente 4 mg de naltrexona SR y 90 mg de bupropión SR; aproximadamente 8 mg de naltrexona SR y 90 mg de bupropión SR; o alrededor de 12 mg de naltrexona SR y 90 mg

de bupropión SR. En una realización, la forma de dosificación se puede administrar como dos tabletas dos veces al día, por ejemplo, para una dosificación diaria de aproximadamente 16 mg, aproximadamente 32 mg, o aproximadamente 48 mg de naltrexona, y alrededor de 360 mg de bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el segundo compuesto (bupropión de liberación sostenida es decir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y la naltrexona se coadministran por separado, por ejemplo, como formas de dosificación separadas que se coadministran dentro de alrededor de una hora uno del otro. En una realización, las formas de dosificación separadas se administran aproximadamente a aproximadamente el mismo tiempo.

Formulaciones

[0058] Formas de dosificación oral tal como se definen en las reivindicaciones pueden comprender naltrexona y un vehículo de liberación sostenida. Un vehículo de liberación sostenida incluye, a modo de ejemplo no limitativo, un ingrediente o ingredientes que se incluyen en una formulación farmacéutica en cantidades que son eficaces para ampliar la velocidad de liberación de la naltrexona a partir de la formulación en comparación con una formulación de liberación inmediata (por ejemplo, REVIA™ clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata). Un vehículo de liberación sostenida puede ser denominado en este documento como un excipiente retardante. Ejemplos de vehículos de liberación sostenida incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, poliacrilato, copolímero de acrilato y metacrilato, polímero de metacrilato, copolímero de acrilato y metacrilato, copolímero de acrilato y metacrilato con un grupo amonio, copolímero de anhídrido maleico y metil vinil éter, hidroxipropil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil, hidroxietil celulosa, celulosa de metilo, metacrilato de hidroximetilo, maltodextrina, goma natural y goma de xantano. En algunas realizaciones, la composición de vehículo de liberación sostenida comprende al menos uno de hidroxipropilmetilcelulosa y polioxietileno. Una composición de excipiente de liberación sostenida puede contener uno o más vehículos de liberación sostenida, junto con otros ingredientes adecuados.

[0059] En algunas realizaciones, una forma de dosificación oral tal como se define en las reivindicaciones que comprenden naltrexona comprende una cantidad de una composición de vehículo de liberación sostenida que es eficaz para hacer la forma de dosificación farmacocinéticamente distinta de una formulación de liberación inmediata (por ejemplo, REVIA™ clorhidrato de naltrexona de liberación inmediata). Por ejemplo, en relación con la formulación de liberación inmediata, la cantidad y el tipo de composición de vehículo de liberación sostenida puede ser seleccionada para reducir la naltrexona C_{max} y/o 6-beta naltrexol C_{max} (Por ejemplo, a aproximadamente 80% o menos de la naltrexona C_{max} de o 6-beta naltrexol C_{max} de liberación inmediata de naltrexona).

[0060] La cantidad de la composición de vehículo de liberación sostenida puede ser eficaz para proporcionar una velocidad de liberación in vitro de la naltrexona de menos de aproximadamente 90%, o menos de aproximadamente 80%, en aproximadamente 2 horas. La cantidad de la composición de vehículo de liberación sostenida puede ser eficaz para proporcionar una velocidad de liberación in vitro de la naltrexona de menos de aproximadamente 98% en aproximadamente 4 horas. La cantidad de la composición de vehículo de liberación sostenida puede ser eficaz para proporcionar una velocidad de liberación in vitro de la naltrexona de menos de aproximadamente 80% o de aproximadamente el 70% en aproximadamente 1 hora. En la velocidad de liberación in vitro se determina por un ensayo de disolución estándar como se describe anteriormente.

[0061] Una descripción de materiales portadores de liberación sostenida representativos puede encontrarse en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed, Lippincott Williams & Wilkins Publishers (2003)). Los expertos en la técnica pueden formular composiciones de soporte de liberación sostenida utilizando experimentación de rutina informada por la orientación detallada proporcionada en este documento.

[0062] Las formas de dosificación tal como se definen en las reivindicaciones pueden formularse para comprender varios excipientes, aglutinantes, vehículos, disgregantes, recubrimientos, etc. Las preparaciones farmacéuticas se pueden obtener mediante la mezcla de uno o más excipientes sólidos con una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener composiciones farmacéuticas adecuadas para uso en diversas formas, por ejemplo, como píldoras, comprimidos, polvos, gránulos, grageas, cápsulas, líquidos, pulverizaciones, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones y similares, en formas a granel o de dosificación unitaria, para la ingestión oral por un paciente a tratar. Varios ejemplos de formas de dosificación unitaria se describen en el presente documento; Los ejemplos no limitantes incluyen una píldora, un comprimido, una cápsula, una cápsula de gel, y similares. Ejemplos de excipientes adecuados se enumeran a continuación, algunos de los cuales se mencionan anteriormente como que tiene particulares propiedades de disolución. Vehículos o diluyentes para uso terapéutico farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2003). El término material de "vehículo" o "excipiente" en la presente memoria puede significar cualquier sustancia, no es en sí un agente terapéutico, usada como un vehículo, diluyente, adyuvante, aglutinante, y/o vehículo para la administración de un agente terapéutico a un sujeto o añadido a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una unidad de dosis de la composición en un artículo discreto tal como una cápsula o comprimido adecuado para la administración oral. Los excipientes pueden incluir, a modo de ilustración y no de limitación, diluyentes, disgregantes, agentes aglutinantes, adhesivos, agentes humectantes, polímeros, lubricantes, deslizantes, sustancias añadidas para enmascarar o contrarrestar un sabor u olor desagradable, aromas, colorantes,

fragancias y sustancias añadidas para mejorar la apariencia de la composición. Los deslizantes pueden ser uno o más de dióxido de silicio coloidal, talco, almidón de maíz, DL-leucina, lauril sulfato de sodio y magnesio, calcio y estearatos de sodio. Los diluyentes pueden ser uno o más de lactosa, almidón, manitol, sorbitol, dextrosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, diluyentes basados en sacarosa, azúcar de pastelería, calcio monobásico monohidrato de sulfato, sulfato de calcio dihidratado, calcio trihidrato de lactato, dextratos, inositol, sólidos de cereales hidrolizados, amilosa, celulosa en polvo, carbonato de calcio, glicina o bentonita. Los excipientes aceptables incluyen lactosa, sacarosa, polvo de almidón, almidón de maíz o derivados de los mismos, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, acacia goma, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, y/o alcohol de polivinilo, solución salina, dextrosa, manitol, lactosa, lecitina, albúmina, glutamato de sodio, clorhidrato de cisteína, y similares. Ejemplos de excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blanda incluyen aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos. Los excipientes adecuados para la preparación de soluciones y jarabes incluyen, sin limitación, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir adicionalmente conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, tampones, agentes de revestimiento, o antioxidantes. Disolución o suspensión del ingrediente activo en un vehículo tal como agua o aceite vegetal de origen natural como de sésamo, cacahuete, o aceite de semilla de algodón o un vehículo graso sintético como oleato de etilo o similar puede ser deseado. Tampones, conservantes, antioxidantes y similares pueden incorporarse de acuerdo con la práctica farmacéutica aceptada. El compuesto también se puede hacer en forma microencapsulada. Si se desea, preparaciones de absorción mejorada (por ejemplo, liposomas) pueden ser utilizadas. Los expertos en la técnica pueden formular formas de dosificación de liberación sostenida que contienen uno o más de los ingredientes anteriores por experimentación de rutina informados por las directrices detalladas proporcionadas en este documento.

Kits

[0063] En algunas realizaciones, la presente invención se puede presentar como un kit. El kit puede incluir una o más formas de dosificación unitaria como se define en las reivindicaciones que comprende naltrexona de liberación sostenida. Las formas de dosificación unitaria pueden ser de una formulación oral. Las formas de dosificación unitaria pueden comprender tabletas. El kit puede incluir una pluralidad de formas de dosificación unitaria.

[0064] El kit puede incluir información. La información puede estar en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso, o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación por la agencia de la forma del fármaco para administración humana o veterinaria. Tal información, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos para fármacos con receta, o el inserto de producto aprobado. Las formas de dosificación que comprenden una formulación de naltrexona de liberación sostenida de la invención formulada en un vehículo farmacéutico compatible también pueden prepararse, colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada.

[0065] La información puede comprender instrucciones para administrar la forma de dosificación unitaria en una dosis de aproximadamente 4 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 32 mg o aproximadamente 48 mg. Estas instrucciones pueden proporcionarse en una variedad de maneras. La información puede comprender instrucciones acerca de cuándo administrar las formas de dosificación de unidad. Por ejemplo, la información puede comprender instrucciones acerca de cuándo administrar las formas de dosificación unitaria en relación con la administración de otro medicamento o comida.

[0066] La información puede ser proporcionada en un medio legible. El medio legible puede comprender una etiqueta. El kit puede comprender un envase terapéutico adecuado para la venta comercial. El kit puede comprender un recipiente. El recipiente puede estar en cualquier conformación o forma convencional como se conoce en la técnica que está hecha de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de papel o cartón, una botella de vidrio o de plástico o un tarro, una bolsa resellable (por ejemplo, para sujetar una "recarga" de comprimidos para la colocación en un recipiente diferente), o un envase blíster con dosis individuales para presionar hacia fuera del paquete de acuerdo con un programa terapéutico. El recipiente empleado puede depender de la forma de dosificación exacta implicada, por ejemplo una caja de cartón convencional generalmente no se utiliza para contener una suspensión líquida. Es factible que más de un contenedor se puede utilizar juntos en un solo paquete para comercializar una forma de dosificación única. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en una botella que a su vez está contenida dentro de una caja.

[0067] La información puede estar asociada con el recipiente, por ejemplo, por estar: escrita en una etiqueta (por ejemplo, la etiqueta del medicamento o una etiqueta separada) fijada de forma adhesiva a una botella que contiene una forma de dosificación descrita en este documento; incluido dentro de un contenedor como un prospecto escrito, como dentro de una caja que contiene los paquetes de dosis unitaria; aplicado directamente al recipiente, tal como está impresa en la pared de una caja; o se adjunta como por estar atado o pegado, por ejemplo como una tarjeta de instrucción fijada al cuello de una botella a través de una cadena, cable u otra línea, cordón o correa de sujeción tipo de dispositivo. La información puede ser impresa directamente sobre un paquete de dosis unitaria o envase blíster o en la tarjeta blíster.

EJEMPLOS

[0068] Los siguientes ejemplos no son limitantes y son meramente representativos de varios aspectos de la invención. Ejemplos que no caen dentro del alcance de las reivindicaciones son únicamente para referencia.

EJEMPLO 1

[0069] Se preparó una serie de naltrexona de liberación sostenida (5 mg). Cada una de las formulaciones de liberación sostenida contenía un "excipiente común". La formulación para el excipiente común se muestra en la **Tabla 1**. La formulación mostrada en la **Tabla 2** contenía hidroxipropilmetil celulosa como un vehículo de liberación sostenida o excipiente retardante. La formulación mostrada en la **Tabla 3** contenía óxido de polietileno como un excipiente retardante.

[0070] Para hacer el excipiente común, los ingredientes enumerados en la **Tabla 1** se colocaron en un granulador hízallamiento de clave KG-5 (Key International, Englishtown, NJ) y se granula con una solución al 10% de celulosa de hidroxipropilo (HPC). La granulación se secó a temperatura ambiente a una LOD final del 2,71% y luego se tamiza a través de un tamiz de malla 20.

[0071] Para fabricar las formulaciones de naltrexona, el ingrediente farmacéutico activo (API) se mezcló con un dióxido de silicio coloidal como un agente de deslizamiento, el polímero de liberación que se extiende (por ejemplo, ya sea HPMC o Polyox) y el excipiente común usando un mezclador Turbula. El estearato de magnesio se añadió como lubricante a la formulación final.

[0072] Las tabletas con un arnés de 5Kp se comprimieron para determinar las propiedades de desintegración de la tableta. Bajo las condiciones usadas, la tableta 5 kp no se desintegró dentro de 30 minutos en agua USP. Por consiguiente, los comprimidos con una dureza mayor se comprimieron a 9Kp usando estampado cóncavo estándar redondo 1/4" en una prensa Carver.

[0073] Se produjeron las tabletas comprimidas a 9Kp, y las propiedades de las tabletas se enumeran en **Tabla 4**.

Tabla 1: Formulación para el excipiente Común

Ingrediente	Cantidad (porcentaje)
Hidroxipropilcelulosa (Klucel HXF)	3,000
Celulosa microcristalina, NF (Avicel PH 102)	77,000
Lactosa Fast Flo, (tipo 316) NF	20,000
Agua USP	N/A
Total	100,000

Tabla 2: Las formulaciones para comprimidos de 5 mg de fuerza de liberación sostenida que contiene hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)

Ingrediente	5% de HPMC% por comprimido	10% de HPMC% por comprimido	15% de HPMC% por comprimido	22% de HPMC% por comprimido	44% de HPMC% por comprimido	66% de HPMC% por comprimido
Naltrexona (5 mg)	6,667	6,667	6,667	6,667	6,667	6,667
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K15 Premium)	5,000	10,000	15,000	22,000	44,333	66,000
Granulación de placebo QBQ01 común	86,833	81,833	76,833	69,833	47,500	25,833
Dióxido de silicio coloidal, NF (Cab-O-Sil M5P)	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Estearato de magnesio, NF, Ph. (Fuente vegetal) (Grado, 905-G)	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500

Tabla 3: Las formulaciones para comprimidos de 5 mg de fuerza de liberación sostenida que contienen óxido de polietileno (Polyox)

Ingrediente	5% Polyox % por comprimido	10% Polyox% por comprimido	20% Polyox% por comprimido	30% Polyox% por comprimido	59% Polyox% por comprimido	75% Polyox% por comprimido
Naltrexona (5 mg)	6,667	6,667	6,667	6,667	6,667	6,667
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K15 Premium)	5,000	10,000	20,000	30,000	59,333	75,000
Granulación de placebo QBQ01 común	86,833	81,833	71,833	61,833	32,500	16,833
Dióxido de silicio coloidal, NF (Cab-O-Sil M5P)	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Estearato de magnesio, NF, Ph. (Fuente vegetal) (Grado, 905-G)	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500

Tabla 4: Datos de comprimidos en proceso

Formulación	Peso (mg) (N = 3)	Espesor (mm) (N = 3)	Dureza (Kp) (N = 3)	Fuerza de compresión (psi)
5% de HPMC	75,0	2,47	9,2	850
10% de HPMC	75,8	2,5	8,7	800
15% de HPMC	75,5	2,52	8,7	800
22% de HPMC	74,2	2,45	9,2	850
44% de HPMC	75,1	2,64	8,7	750
66% de HPMC	73,9	2,65	9,6	650
5% Poliox	75,7	2,48	8,3	650
10% Poliox	76,6	2,53	8,9	750
20% Poliox	75,9	2,54	8,7	850
30% Poliox	74,5	2,53	8,9	650
59% Poliox	75,1	2,64	9,3	300
75% Poliox	75,9	2,84	9,4	250

[0074] El siguiente ejemplo describe los perfiles de disolución de las formulaciones de naltrexona de liberación sostenida descritos anteriormente.

EJEMPLO 2

[0075] Las mediciones de disolución para los comprimidos se completaron utilizando cestas de malla 10 a 100 rpm. Las muestras se analizaron usando un UV-VIS en $\lambda_{\text{máx}}$ de 280. Los datos de disolución del ingrediente farmacéutico activo (API) para las formulaciones de HPMC y formulaciones Poliox se presentan en las Tablas 5 y 6, respectivamente. Los datos de disolución para las formulaciones de HPMC y formulaciones Poliox también se representan en las **Figuras 1 y 2**, respectivamente.

Tabla 5: Datos de disolución para formulaciones de HPMC

Tiempo (min)	% API Liberado del 5% de HPMC	Desv. Est. 5% de HPMC	% API Liberado del 10% de HPMC	Desv. Est. 10% de HPMC	% API Liberado del 15% de HPMC	Desv. Est. 15% de HPMC	% API Liberado del 22% de HPMC	Desv. Est. 22% de HPMC	% API Liberado del 44% de HPMC	Desv. Est. 44% de HPMC	% API Liberado del 66% de HPMC	Desv. Est. 66% de HPMC
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30					35	11	23	5	20	8		
60	96	4	99	4	39	5	33	7	17	4		
120	100	4	96	1	62	1	51	3	29	3		
240	94	4	97	8	86	6	63	5	38	3		
360	96	0	98	7	91	6	72	2	53	5		
420	93	4	98	7	88	9						

Tabla 6: Datos de disolución para formulaciones de óxido de polietileno

Tiempo (min)	% API Liberado del 5% de PoliOx	Desv. Est. 5% de PoliOx	% API Liberado del 10% de PoliOx	Desv. Est. 10% de PoliOx	% API Liberado del 20% de PoliOx	Desv. Est. 20% de PoliOx	% API Liberado del 30% de PoliOx	Desv. Est. 30% de PoliOx	% API Liberado del 59,3% de PoliOx	Desv. Est. 59,3% de PoliOx	% API Liberado del 75% de PoliOx	Desv. Est. 75% de PoliOx
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30				30			37	13	29	1	22	12
60	75	7	51	5	31	7	47	6	40	3	34	24
120	74	6	62	4	46	6	57	3	54	1	42	15
240	77	4	69	5	54	6	68	5	75	4	63	17
360	79	6	68	3	59	4	73	10	85	10	78	13
420	80	4	70	5	58	4						

EJEMPLO 3

[0076] Comprimidos de tres capas de naltrexona-bupropión de liberación sostenida se hicieron usando los ingredientes listados en **Tabla 7** a **Tabla 9**, de acuerdo con los métodos generales para la fabricación de comprimidos de tres capas que se describen en la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° de Serie 60/865.157, presentada el 9 de noviembre de 2006. Se fabricó la formulación de naltrexona de liberación sostenida mediante la combinación de los siguientes componentes:

Tabla 7: Formulación de mezcla de naltrexona

Componente	mg/comprimido	masa (g)
Clorhidrato de naltrexona	13,22	1983,0
Edetato disódico, USP	0,23	34,5
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K15 premium CR)	22,50	3375,0
Hidroxipropilcelulosa	11,00	1650,0
Lactosa monohidrato NF, Fast Flo 316	45,50	6825,0
Microcristalinacelulosa (Avicel PH102)	128,95	19342,5
Dióxido de silicio coloidal, NF	2,30	345,0
Estearato de magnesio, NF	1,30	195,0
Total	225,0	33750,0

[0077] Por lo tanto, la formulación de naltrexona de liberación sostenida incluye 10% de HPMC. Una mezcla de bupropión se hizo combinando los siguientes componentes:

Tabla 8: Formulación de mezcla de bupropión

Componente	mg/comprimido	masa (g)
Granulación de hidrocloreuro de bupropión	315,00	47250,0
Estearato de magnesio	2,00	300,0
Total	317,00	47550,0

[0078] Una mezcla de la capa inerte se hizo combinando los siguientes componentes:

Tabla 9: Formulación de mezcla inerte

Componente	mg/comprimido	masa (g)
Lactosa anhidra	30,00	4500,0
Microcristalinacelulosa (Avicel PH101)	84,70	12705,0
Crospovidona	3,60	540,0
Estearato de magnesio	1,20	180,0
FDC azul n° 2 Laca de Aluminio	0,50	75,0
Total	120,0	18000,0

[0079] La formulación de naltrexona de liberación sostenida, mezcla de bupropión y capa de mezcla inerte se utilizan para formar 150 comprimidos de tres capas con las capas de naltrexona y bupropión en los lados opuestos de la capa inerte, de tal manera que cada tableta era 662,00 mg. Los comprimidos contenían cada una 11,94 mg de naltrexona (13,22 mg de clorhidrato de naltrexona).

[0080] Los datos de disolución de la naltrexona para los comprimidos se presenta en **Tabla 10**. Los datos de disolución también se representan en la **Figura 3**.

Tabla 10: Datos de disolución para comprimidos de naltrexona-bupropion

Tiempo (horas)	Naltrexona liberada (% en peso)
0	0
0,5	48
1	67
2	85
4	95
8	99

EJEMPLO 4

[0081] Un estudio de solo centro, doble ciego, cruzado, de naltrexona de liberación inmediata y naltrexona de liberación prolongada se llevó a cabo durante 40 voluntarios sanos obesos.

[0082] Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir una formulación de naltrexona de liberación sostenida o una formulación de liberación inmediata en una relación 1: 1. A los sujetos se les administró 40 mg de naltrexona SR y 36 mg de naltrexona IR. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir la liberación sostenida y la liberación inmediata en una de dos secuencias: la mitad de los sujetos recibió la formulación de liberación sostenida en el periodo 1, seguido de la formulación de liberación inmediata en el período 2; los sujetos restantes recibieron los tratamientos en el orden inverso.

[0083] La administración del fármaco del estudio en cada período fue separada por un período de lavado de cinco días. Muestras de sangre en serie se recogieron antes de la dosis y a 0,167, 0,33, 0,5, 0,67, 0,83, 1, 1,25, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, 60 y 72 horas después de la dosis. Las muestras se analizaron para las concentraciones de naltrexona y 6-beta naltrexol por métodos LCMS/MS validados. Además de acontecimientos adversos recogidos espontáneamente, información sobre los efectos secundarios se recogió usando la Escala de Evaluación de Efecto Secundario UKU evaluada por el sujeto. La escala se administró antes de la dosis, a las 8, 24 y 72 horas después de la dosis.

[0084] Los datos de concentración-tiempo se importaron directamente en WinNonlin (Versión 5.0, Pharsight Corporation). Los datos se analizaron por métodos no compartimentales utilizando WinNonlin usando el modelo 200 para la entrada extravascular.

[0085] Datos de concentración-tiempo que eran BLOQ fueron excluidos de los cálculos antes de resumen de datos y el análisis farmacocinético. Los datos fueron resumidos por tiempos de muestreo programados (nominales). Se han usado tiempos reales de muestreo si la desviación de nominal fue considerada significativa.

[0086] Los siguientes parámetros farmacocinéticos se calcularon para concentraciones de naltrexona y 6-beta naltrexol para cada sujeto y cada tratamiento:

C_{max} = concentración máxima medida

T_{max} = tiempo para alcanzar la concentración máxima

K_e = constante de velocidad terminal, estimada por regresión log-lineal

AUC (0-t) = área bajo la curva de concentración-tiempo calculada por la regla trapezoidal lineal desde el tiempo 0 al tiempo de la última muestra con una concentración cuantificable (C_t)

AUC (0-∞) = Área bajo la curva de tiempo de concentración desde el tiempo 0 extrapolada hasta el infinito, calculada como AUC (0-t) + C_t/K_e

$T_{1/2}$ = vida media terminal, calculada como $\ln(2)/K_e$.

[0087] El AUC se utiliza para describir el grado de absorción del fármaco. La velocidad de absorción se caracteriza por C_{max} y T_{max} . K_e y $T_{1/2}$ describen la cinética en la fase terminal, que, para muchas sustancias, se rige por los procesos de eliminación. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon para todos los casos.

[0088] Las Figuras 4 y 5 muestran curvas de tiempo de concentración de plasma individual de naltrexona en sujetos que recibieron naltrexona IR y en los sujetos que recibieron naltrexona SR, respectivamente. Las Figuras 6 y 7 muestran curvas de tiempo de concentración de plasma individual de 6-beta naltrexol en sujetos que recibieron naltrexona IR y en los sujetos que recibieron naltrexona SR, respectivamente.

[0089] La Figura 8A muestra las curvas medias de tiempo de concentración en plasma de naltrexona en sujetos que recibieron naltrexona SR (círculo) o naltrexona IR (cuadrado). La Figura 8B muestra toda la curva de tiempo de concentración de plasma. La naltrexona C_{max} es mayor para los pacientes que recibieron naltrexona IR que para los que recibieron naltrexona SR a través del área bajo la curva es comparable entre ambas condiciones. Estos resultados son normalizados a la dosis y cuantificados en la Tabla 11.

Tabla 11. Resumen de los parámetros farmacocinéticos en los sujetos que recibieron naltrexona SR o naltrexona IR

Analito	Formulación	C _{max} (Ng/ml)	T _{max} (hora)	AUC _{último} (ng·h/ml)	T _{1/2} (h)
Naltrexona	SR	5,10	1,25	27,48	4,01
	<i>Dosis normalizada</i>	4,59		24,7	
	IR	6,11	1,50	24,91	3,27
6-beta naltrexol	SR	37,45	3,00	486,00	16,55
	<i>Dosis normalizada</i>	33,7		437,4	
	IR	43,39	1,5	496,95	16,99

[0090] La Figura 9A muestra las curvas medias de tiempo de concentración de plasma de 6-beta naltrexol en sujetos que recibieron naltrexona SR (círculo) o naltrexona IR (cuadrado). La Figura 9B muestra toda la curva de tiempo de concentración de plasma. El 6-beta naltrexol C_{max} es mayor para los pacientes que recibieron naltrexona IR que para los que recibieron naltrexona SR por el área bajo la curva es comparable entre ambas condiciones. Estos resultados son normalizados a la dosis y cuantificados en **Tabla 11**.

[0091] La Tabla 12 proporciona los eventos adversos informados por los pacientes que recibieron naltrexona SR y por los pacientes que recibieron naltrexona IR. Los eventos adversos se analizan a través de pacientes para cada una de las condiciones de tratamiento. Estos resultados se resumen en la **Tabla 13**. Los individuos que reciben naltrexona SR eran menos propensos a reportar un evento adverso (45% versus 48%) y también eran menos propensos a reportar más de un evento adverso (13% versus 23%) que los individuos que reciben naltrexona IR.

Tabla 12. Resumen de eventos adversos individuales.

Tema	Período	Tratamiento	AE YM	Efectos adversos
1	1	SR	si	Náusea
4	1	SR	si	Dolor de cabeza Anemia
5	1	SR	si	Recuento elevado de plaquetas
11	1	SR	si	Hiperglucemia
16	1	SR	si	Calambres, menstrual
17	2	SR	si	Piuria
19	1	SR	si	Náusea Esterasa de leucocito elevada Piuria
22	1	SR	si	Dolor de estómago
27	2	SR	si	Hipofosfatemia
32	1	SR	si	Hipertensión
34	1	SR	si	Dolor de cabeza
35	1	SR	si	Hyperleukemia
36	1	SR	si	Náusea Calambres en el estómago
37	1	SR	si	Cosquilleo en los labios
39	1	SR	si	Náusea Diarrea Mareo
40	2	SR	si	Hematuria Hipofosfatemia
29	2	SR	si	Aumento de la TSH
1	2	IR	si	Piuria
2	2	IR	si	Diarrea intermitente Piuria hematuria
4	2	IR	si	Anemia
5	2	IR	si	recuento elevado de plaquetas
7	2	IR	si	Presión sanguínea elevada
11	2	IR	si	Náusea Hipertensión
13	2	IR	si	La hiperglucemia proteinuria Hiperplcemia de hematuria

(Continuación)

Tema	Período	Tratamiento	AE YM	Efectos adversos		
15	2	IR	si	Hiperleucemia		
16	2	IR	si	Sangre en la orina		
18	2	IR	si	Elevada esterasa leucocitos	Piuria	Leucocitosis Piuria
19	2	IR	si	Náusea		
22	2	IR	si	Dolor estómago	Vomitado	Elevada esterasa de leucocitos Vomitado
23	1	IR	si	Hiperglucemia		
25	2	IR	si	Triglicéridos		
27	1	IR	si	Hipofosfatemia		
31	2	IR	si	Hipertensión		
32	2	IR	si	Hipertensión	Aumento de la TSH	Aumento de la TSH
34	2	IR	si	ALT elevada	Aumento de la TSH	Aumento de la TSH
35	2	IR	si	Hiperglucemia		
36	2	IR	si	Entumecimiento de los labios	Hiperglucemia	Hiperglucemia

Tabla 13. Resumen de eventos adversos gastrointestinales, dolor de cabeza, en los sujetos que recibieron naltrexona SR y naltrexona IR.

	Artículo	Formulación	%	
5	% sujetos que informaron AE	SR	45%	18 40
		IR	48%	19 40
10	% sujetos que informaron >1 AE	SR	13%	5 40
		IR	23%	9 40
	% sujetos que informaron AE en ambos períodos		33%	13 39
15	% sujetos GI que informaron AE	SR	13%	5 40
		IR	10%	4 40
	% sujetos que informaron >1 GI AE	SR	5%	2 40
		IR	3%	1 40
% sujetos que informaron GI AE en ambos períodos	(19,22,26)	8%	3 40	
20	% sujetos GI que informaron dolor de cabeza AE	SR	5%	2 40
		IR	0%	0 40
	% sujetos que informaron dolor de cabeza AE en ambos períodos		0%	0 40

[0092] La Figura 10 es un esquema que ilustra la población de sujetos que informaron náuseas y vómitos utilizando la Escala de Evaluación de Eventos Adversos UKU. Los individuos que recibieron naltrexona SR eran menos propensos a informar náusea severa (puntuación de 2 o mayor) que los que recibieron naltrexona IR.

[0093] Los expertos en la técnica reconocerán que la incidencia de eventos adversos reportados usando la Escala de Evaluación de Eventos Adversos de UKU es normalmente mayor que los auto-informes. Los pacientes que se han notificado a ser más propensos a reportar eventos adversos cuando se le solicite para informar sobre eventos adversos (Sheftell FD, Feleppa M, Tepper SJ, Rapoport AM, Ciannella L, BigAl ME. La evaluación de los eventos adversos asociados con triptanos-métodos de evaluación de la influencia de resultados de Headache: The Journal of Head and Face Pain 44 (10), 978-982). Por lo tanto, la incidencia de eventos adversos obtenidos por los métodos utilizados en este ejemplo no es directamente comparable a la incidencia de eventos adversos obtenidos por los métodos descritos en el Ejemplo 5.

EJEMPLO 5

[0094] Un estudio doble ciego aleatorizado, estudio de dosis múltiples en paralelo comparó la farmacocinética de un producto de combinación naltrexona SR/bupropion SR con un producto de combinación naltrexona IR/bupropion SR.

[0095] El grupo naltrexona SR/bupropion SR: Cada cápsula contenía dos y una media de 5 mg de mini comprimidos (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1) de la naltrexona de liberación sostenida además de un comprimido SR de bupropion HCl 90 mg (dosis total de naltrexona SR 12,5 mg/bupropión SR 90 mg por cápsula) que se valora durante 7 días a. una dosis diaria total de naltrexona SR 37,5 mg/bupropión SR 270 mg.

[0096] Grupo naltrexona IR/bupropión SR: Cada cápsula contenía cápsulas que contienen un comprimido de naltrexona HCl IR de 12 mg más un comprimido de bupropion HCl SR de 90 mg (dosis total de comprimido de naltrexona IR de 12 mg/bupropión SR de 90 mg), que se valora durante 7 días a una dosis diaria final de naltrexona IR de 36 mg/bupropión SR de 270 mg. La formulación naltrexona IR está formulada para tener un perfil farmacocinético que es sustancialmente similar a la marca ReVia® de clorhidrato de naltrexona.

[0097] Voluntarios obesos sanos recibieron al azar una de las dos administraciones de fármacos. Se espera que un total de 60 sujetos se inscriban, 59 sujetos completaron el estudio.

[0098] Se extrajo sangre en el día 1 (0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, y 12 horas) con muestras mínimas extraídas en los días 8 y 15. Las muestras de plasma fueron extraídas de cada sujeto para determinar la naltrexona, 6-beta-naltrexol, las concentraciones de bupropion, hidroxibupropión, treohidroxibupropion, y ertirohidroxibupropion. Las muestras de plasma se analizaron usando los métodos SFBCi/Anapharm validados para la naltrexona y 6-beta naltrexol. Los datos de concentración-tiempo se importaron directamente en WinNonlin (Versión 5.0, Pharsight Corporation). Los datos se analizaron por métodos no compartimentales utilizando WinNonlin utilizando el Modelo 200 para la entrada extravascular.

[0099] Los datos de concentración-tiempo que eran BLLOQ fueron excluidos de los cálculos antes del resumen de datos y el análisis farmacocinético. Los datos fueron resumidos por tiempos de muestreo programados (nominales). Se han usado tiempos reales de muestreo si la desviación de la nominal fue considerado significativa.

[0100] Los parámetros farmacocinéticos medidos en el presente documento son conocidos por los expertos en la técnica. Plasmas de sangre se recogieron a intervalos específicos relativos a la administración de un producto de combinación. Se analizó el plasma para determinar la concentración de un compuesto (por ejemplo, naltrexona). C_{max} indica la concentración máxima en plasma sanguíneo del compuesto después de la administración. T_{max} indica el tiempo en el que fue alcanzada la concentración plasmática sanguínea máxima del compuesto (C_{max}). AUC indica el área bajo la curva de la concentración como una función del tiempo después de la administración. $AUC_{último}$ indica el área bajo la curva de concentración plasmática desde el momento de la administración hasta el momento de la última concentración mensurable.

[0101] **Tabla 14** y **Figura 11** comparan las concentraciones plasmáticas promedio de naltrexona en sujetos que recibieron tratamientos de naltrexona IR y bupropión SR (IR/SR; círculos) al promedio de los sujetos que recibieron tratamientos de naltrexona SR y el bupropión SR (SR/SR; cuadrados). La dosis única de la naltrexona en el inicio de la programación de titulación de 12 (IR) o 12,5 (SR) produce concentraciones en plasma durante las primeras 24 horas que son principalmente por debajo del límite inferior de cuantificación (BLLOQ).

Tabla 14. La media de las concentraciones plasmáticas de naltrexona en sujetos que recibieron naltrexona IR en combinación con bupropión SR (IR/SR) o naltrexona SR en combinación con bupropión SR (SR/SR).

Tratamiento	Tiempo (h)	N	Media (ng/mL)	SD (ng/ml)	CV%
IR/SR	0	0	NC	NC	NC
	0,5	8	1,17	0,18	15,45
	1	18	1,64	0,41	25,28
	2	10	1,36	0,37	27,44
	4	0	NC	NC	NC
	6	0	NC	NC	NC
	8	0	NC	NC	NC
	10	0	NC	NC	NC
	12	0	NC	NC	NC
	168	0	NC	NC	NC
336	1	6,78	NC	NC	
SR/SR	0	0	NC	NC	NC
	0,5	0	NC	NC	NC
	1	0	NC	NC	NC
	2	11	1,44	0,34	23,59
	4	3	1,17	0,12	10,45
	6	0	NC	NC	NC
	8	0	NC	NC	NC
	10	0	NC	NC	NC
	12	0	NC	NC	NC
	168	1	1,18	NC	NC
336	2	2,55	1,64	64,1	

[0102] **Tabla 15** y **Figura 12** comparan las concentraciones plasmáticas promedio 6-beta naltrexol en sujetos que recibieron tratamientos de naltrexona IR y bupropión SR (cuadrados) al promedio de los sujetos que recibieron tratamientos de naltrexona SR y el bupropión SR (círculos). Las concentraciones en plasma asociadas con el tratamiento SR/SR son más bajas durante las primeras horas después de la administración que las asociadas con el tratamiento IR/SR. Como se informó en **Tabla 16**, el tratamiento SR/SR se asocia con una menor C_{max} pero un AUC similar en comparación con el tratamiento IR/SR.

Tabla 15. La media de las concentraciones plasmáticas de 6-beta naltrexol en sujetos que recibieron naltrexona IR en combinación con bupropión SR (IR/SR) o naltrexona SR en combinación con bupropión SR (SR/SR).

Tratamiento	Tiempo (h)	N	Media (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV%
IR/SR	0	0	NC	NC	NC
	0,5	27	12,14	8,3	68,33
	1	30	15,05	5,44	36,15
	2	30	12,74	3,55	27,87
	4	30	8,45	2,3	27,21
	6	30	6,11	1,8	29,43
	8	30	4,86	1,45	29,81
	10	30	4,09	1,17	28,59
	12	30	3,56	1,05	29,54
	168	27	10,59	4,13	39,03
336	27	15,66	6,71	42,88	
SR/SR	0	0	NC	NC	NC
	1	13	3,2	1,65	51,66
	1	27	4,16	2,21	52,99
	2	29	9,05	2,69	29,74
	4	29	8,51	2,17	25,47
	6	29	6,77	1,95	28,84
	8	29	5,37	1,49	27,82
	10	29	4,43	1,35	30,53
	12	29	3,72	1,09	29,37
	168	28	11,21	4,54	40,52
336	26	18,67	10,74	57,52	

Tabla 16. Los parámetros farmacocinéticos medios para 6-beta naltrexol en el Día 1 en sujetos que recibieron naltrexona IR en combinación con bupropión SR (IR/SR) o naltrexona SR en combinación con bupropión SR (SR/SR).

Parámetro	IR/SR				SR/SR			
	N	Media	SD	CV%	N	Media	SD	CV%
T _{max}	30	1,117	0,536	48	29	2,621	0,942	35,9
C _{max}	30	16,731	6,391	38,2	29	9,686	2,323	24
AUC _{final}	30	86,658	23,457	27,1	29	71,623	16,711	23,3
obs AUCINF _∞	30	118,445	35,191	29,7	29	115,771	45,398	39,2
HL _∞ Lambda _z	30	5,989	1,796	30	29	7,838	4,58	58,4

[0103] Las Figuras 13 y 14 comparan las concentraciones plasmáticas mínimas de naltrexona y 6-beta naltrexol, respectivamente, en sujetos que recibieron tratamientos de naltrexona IR y bupropión SR (círculos) al promedio de los sujetos que recibieron tratamientos de naltrexona SR y el bupropión SR (cuadrados). Para la naltrexona, los niveles valle en el día 8 y el día 15 son principalmente BLLOQ, con la excepción de 1 sujeto en el grupo IR, y 2 sujetos en el grupo SR. Para 6-beta naltrexol, los niveles valle de Día 8 y Día 15 son similares entre los grupos de tratamiento.

[0104] Tabla 17 y Figura 15 comparan las concentraciones plasmáticas promedio de bupropión en los sujetos que recibieron tratamientos de naltrexona IR y bupropión SR (cuadrados) al promedio de los sujetos que recibieron tratamientos de naltrexona SR y bupropión SR (círculos). Los perfiles de concentración de plasma son similares en las condiciones de tratamiento.

Tabla 17. La media de las concentraciones plasmáticas de bupropión en los sujetos que recibieron bupropión SR en combinación con naltrexona IR (IR/SR) o en combinación con naltrexona SR (SR/SR).

Tratamiento	Tiempo (h)	N	Media (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV%	
IR/SR	0	0	NC	NC	NC	
	0,5	6	1,83	0,99	54,07	
	1	23	17,62	13,86	78,66	
	2	23	54,23	21,64	39,9	
	4	23	44,83	16,83	37,53	
	6	23	37,1	16,32	43,99	
	8	23	25,29	11,28	44,59	
	10	23	20,1	7,89	39,27	
	12	23	16,03	6,44	40,19	
	SR/SR	0	0	NC	NC	NC
		0,5	7	4,77	2,62	54,95
		1	20	17,14	13,41	78,23
2		20	55,04	24,96	45,35	
4		20	43,96	20,3	46,18	
6		20	33,77	18,18	53,83	
8		20	21,98	8,77	39,89	
10		20	18,13	9,43	52,02	
12		20	15,22	7,03	46,18	

[0105] Tablas 18-20 y Figuras 16-18 comparan las concentraciones plasmáticas promedio de los metabolitos de bupropión de hidroxibupropión, treohidroxibupropion y eritrohidroxibupropion en los sujetos que recibieron tratamientos de naltrexona IR y bupropión SR (cuadrados) al promedio de los sujetos que recibieron tratamientos de naltrexona SR y el bupropión SR (círculos). Los perfiles de concentración de plasma son similares en las condiciones de tratamiento.

Tabla 18. Las concentraciones plasmáticas medias del metabolito de bupropión hidroxibupropión en los sujetos que recibieron bupropión SR en combinación con naltrexona IR (IR/SR) o en combinación con naltrexona SR (SR/SR).

Tratamiento	Tiempo (h)	N	Media (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV%
IR/SR	0	0	NC	NC	NC
	0,5	7	9,72	4,43	45,59
	1	26	32,41	17,36	53,58
	2	26	85,82	31,03	36,16
	4	27	125,34	47,16	37,63
	6	27	142,53	56,45	39,6
	8	27	147,57	59,78	40,51
	10	27	155,42	61,9	39,82
SR/SR	12	27	157,17	62,65	39,86
	0	0	NC	NC	NC
	0,5	6	14,48	10,64	73,45
	1	24	25,07	21,07	84,02
	2	24	74,36	39,09	52,56
	4	25	112,29	50,81	45,24
	6	25	127,44	58,1	45,59
	8	25	150,85	114,97	76,22
10	25	139,93	50,44	36,05	
12	25	137,81	49,48	35,9	

Tabla 19. Las concentraciones plasmáticas medias del metabolito de bupropión treohidroxibupropion en los sujetos que recibieron bupropión SR en combinación con naltrexona IR (IR/SR) o en combinación con naltrexona SR (SR/SR).

Tratamiento	Tiempo (h)	N	La media (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV%
IR/SR	0	0	NC	NC	NC
	0,5	0	NC	NC	NC
	1	20	4,44	3,41	76,95
	2	27	26,16	13,99	53,48
	4	27	44,57	21,2	47,57
	6	27	48,28	21,57	44,68
	8	27	45,88	21,29	46,4
	10	27	45,39	22,2	48,92
SR/SR	12	27	43,61	22,5	51,58
	0	0	NC	NC	NC
	0,5	0	NC	NC	NC
	1	15	4,39	3,62	82,52
	2	24	25,15	11,2	44,51
	4	25	41,77	15,84	37,92
	6	25	47,17	20,4	43,24
	8	24	45,65	20,85	45,68
10	25	46,44	21,98	47,34	
12	25	44,08	20,09	45,57	

Tabla 20. La media de las concentraciones plasmáticas del metabolito de bupropión eritrohidroxibupropion en los sujetos que recibieron bupropión SR en combinación con naltrexona IR (IR/SR) o en combinación con naltrexona SR (SR/SR).

Tratamiento	Tiempo (h)	N	La media (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV%
IR/SR	0	0	NC	NC	NC
	0,5	0	NC	NC	NC
	1	4	1,24	0,15	12,42
	2	26	3,5	1,3	37,26
	4	27	6,47	2,07	32,03
	6	27	7,7	2,42	31,38
	8	27	7,77	2,56	32,94
	10	27	8,04	2,71	33,67
	12	27	8,05	2,4	29,8
SR/SR	0	0	NC	NC	NC
	0,5	0	NC	NC	NC
	1	2	1,64	0,43	26,22
	2	24	3,26	1,5	46,01
	4	25	5,87	1,65	28,14
	6	25	7,07	2,17	30,75
	8	24	7,18	2,06	28,63
	10	25	7,58	2,04	26,89
	12	25	7,51	1,92	25,51

[0106] Tabla 21 informa el bupropión y los valores de bupropión metabolito AUC_{último} y C_{max} para las dos condiciones de tratamiento. Estos valores son similares para ambos tratamientos.

Tabla 21. Los parámetros farmacocinéticos medios para bupropión y sus metabolitos en el Día 1 en sujetos que recibieron bupropión SR en combinación con naltrexona IR (IR/SR) o en combinación con naltrexona SR (SR/SR).

Analito		IR/SR				SR/SR			
		N	Media	SD	CV%	N	Media	SD	CV%
Bupropión	AUC _{final}	23	367,6	122,4	33,3	20	348,7	149,1	42,8
	C _{max}	23	58,0	19,6	33,8	20	57,5	23,7	41,2
Hidroxi bupropion	AUC _{final}	27	1452,6	556,8	38,3	25	1334,0	584,5	43,8
	C _{max}	27	162,3	64,4	39,7	25	163,3	114,0	69,8
Eritrohidroxibupropion	AUC _{final}	27	74,8	22,5	30,1	25	69,6	18,5	26,7
	C _{max}	27	8,5	2,7	31,5	25	8,0	2,1	26,6
Treo hidroxibupropion	AUC _{final}	27	456,5	209,2	45,8	25	452,0	185,0	40,9
	C _{max}	27	51,2	23,0	44,8	25	50,7	21,7	42,8

[0107] Se utilizaron listas de eventos adversos, así como registros de dosificación para este análisis. Los datos fueron introducidos en hojas de cálculo, QA'd, y luego se resumió la frecuencia de eventos, % de los sujetos que informaron varios eventos, tiempo hasta la aparición de la primera dosis y días en esquema de titulación. La incidencia de efectos adversos obtenidos utilizando el método no solicitado de este ejemplo no es directamente comparable a la incidencia obtenida usando los métodos del Ejemplo 4.

[0108] Como se muestra en **Tabla 22**, el porcentaje de sujetos que informaron cualquier evento adverso fue de 26% y 30% para los grupos SR e IR, respectivamente. El porcentaje de sujetos que informaron eventos adversos relacionados con el GI fue del 10% y 16% para los grupos SR e IR; se observaron porcentajes similares para los sujetos que informaron eventos adversos relacionados con el SNC. Más sujetos informaron de más de un evento adverso en el grupo IR (6/30, 20%), que en el grupo SR (2/30, 6,6%). Por último, más sujetos reportaron reacciones adversas que eran moderadas o mayores en la gravedad en el grupo IR (30,7%) en comparación con el grupo SR (16,7%).

Tabla 22: Los eventos adversos asociados con naltrexona IR y SR con el tratamiento con bupropión SR

	Grupo 1	Grupo 2	
5	% Sujetos que informaron cualesquiera AE	26%	30%
	Número de sujetos	8/30	9/30
10	% Sujetos que informaron cualesquiera AE* relacionados con GI	10%	16%
	Número de sujetos	3/30	5/30
	% Sujetos que informaron cualesquiera AE relacionados con el SNC**	10%	16%
	Número de sujetos	3/30	5/30
15	% Sujetos que informaron más de 1 AE	6,6%	20%
	Número de sujetos	2/30	6/30
	Día medio en calendario de titulación de inicio de AE	2	4
20	% AEs informados como gravedad moderada	16,7%	30,7%
25	Distribución de Eventos	10 eventos como leves 2 eventos como moderados 0 eventos como severos	18 eventos como leves 8 eventos como moderados 0 eventos como severos
30	* eventos relacionados con indicación geográfica definida como cualquier informe de: náuseas, dolor de estómago, calambres en el estómago, pérdida de apetito, diarrea, vómitos, náuseas, vómito seco, aumento de los movimientos intestinales		
	** eventos relacionados con el SNC definidos como cualquier informe de: dolor de cabeza, mareos, somnolencia , mareo, somnolencia, letargo		
	*** sujetos que informaron >1 tipo de GI o evento adverso SNC fueron incluidos en cada frecuencia de eventos		

[0109] Por lo tanto, el grupo que recibió la naltrexona de liberación sostenida con bupropión fue menos propenso a experimentar eventos adversos que el grupo que recibió la naltrexona de liberación inmediata con bupropión. Además, los eventos adversos reportados desde el grupo que recibió la naltrexona de liberación sostenida con bupropión fueron menos graves que los reportados a partir del grupo naltrexona de liberación inmediata.

[0110] 4 sujetos retiraron el consentimiento del estudio; ningunos se enumeran como no haber completado el estudio debido a un evento adverso. Estos sujetos no se eliminan de los cálculos presentados. Tres de los 4 sujetos informaron de un evento adverso, pero ninguno abandonó el día que se reportó el evento. Tres de los sujetos estaban recibiendo IR, el cuarto estaba recibiendo SR.

[0111] Todos los eventos (n = 12) en el grupo SR se informaron como leves, con la excepción de un caso de euforia y una instancia de calambres en el estómago (ambos moderados). La mayoría de los eventos (n = 26) fueron reportados como leves. Había cinco relacionados con GI (emesis, dolor de estómago, náuseas) y 3 eventos relacionados con el SNC que se han descrito como moderados (dolor de cabeza, fatiga).

[0112] Se entenderá por los expertos en la técnica que numerosas y diversas modificaciones pueden hacerse sin apartarse del espíritu de la presente invención. Por lo tanto, debe entenderse claramente que las formas de la presente invención son sólo ilustrativas y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma de dosificación que comprende una formulación de liberación sostenida de la naltrexona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una formulación de liberación sostenida de bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la forma de dosificación es una forma de dosificación oral, en la que la forma de dosificación proporciona una velocidad de liberación in vitro de la naltrexona de menos de 80% o menos de 70% en aproximadamente 1 hora, de menos de 90% o menos de 80% en aproximadamente 2 horas, o de menos de 98% en aproximadamente 4 horas, como se determina usando United States Pharmacopeia 24ª edición (USP 24) Aparato 2 de ensayo de disolución que tiene una velocidad de rotación del husillo de 100 rpm y un medio de disolución de agua, a 37°C.
- 10
- 15 2. La forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación proporciona una velocidad de liberación in vitro de la naltrexona de menos de 80% o menos de 70% en aproximadamente 1 hora, como se determina usando United States Pharmacopeia 24ª edición (USP 24) Aparato 2 de ensayo de disolución que tiene una velocidad de rotación del husillo de 100 rpm y un medio de disolución de agua, a 37°C.
- 20 3. La forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación proporciona una velocidad de liberación in vitro de la naltrexona de menos de 90% o menos de 80% en aproximadamente 2 horas, como se determina usando United States Pharmacopeia 24ª edición (USP 24) Aparato 2 de ensayo de disolución que tiene una velocidad de rotación del husillo de 100 rpm y un medio de disolución de agua, a 37°C.
- 25 4. La forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación proporciona una velocidad de liberación in vitro de la naltrexona de menos de 98% en aproximadamente 4 horas, como se determina usando United States Pharmacopeia 24ª edición (USP 24) Aparato 2 de ensayo de disolución que tiene una velocidad de rotación de husillo de 100 rpm y un medio de disolución de agua, a 37°C.
- 30 5. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende un vehículo de liberación sostenida seleccionado de uno o más de: hidroxipropilmetilcelulosa, polioxietileno, óxido de polietileno, poliacrilato, copolímero de acrilato y metacrilato, polímero de metacrilato, copolímero de acrilato y metacrilato, copolímero de acrilato y metacrilato con un grupo amonio, copolímero de anhídrido maleico y metil vinil éter, hidroxietil celulosa propilo, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, metil celulosa, metacrilato de hidroximetilo, maltodextrina, goma natural y goma de xantano.
- 35 6. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende aproximadamente 4 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 32 mg, o aproximadamente 48 mg de naltrexona.
- 40 7. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende aproximadamente 4 mg, aproximadamente 8 mg, o aproximadamente 12 mg de naltrexona y aproximadamente 90 mg de bupropión.
- 45 8. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la formulación de liberación sostenida de la naltrexona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la formulación de liberación sostenida de bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son adecuadas para la administración por separado.
- 50 9. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la forma de dosificación es una forma de dosis unitaria que comprende tanto la formulación de liberación sostenida de la naltrexona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como la formulación de liberación sostenida de bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 55 10. Una forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para uso en el tratamiento de la obesidad.
- 60 11. El uso de una forma de dosificación oral según cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la preparación de un medicamento para afectar la pérdida de peso o la inhibición de la ganancia de peso en un paciente.
- 65 12. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para uso de acuerdo con la reivindicación 10, o el uso de acuerdo con la reivindicación 11 de una forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la formulación de liberación sostenida de la naltrexona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la formulación de liberación sostenida de bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran por separado al paciente.
13. La forma de dosificación para su uso, o el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la forma de dosificación se administra como dos tabletas dos veces al día, para una dosis diaria de aproximadamente 16 mg, aproximadamente 32 mg o aproximadamente 48 mg de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, y alrededor de 360 mg de bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

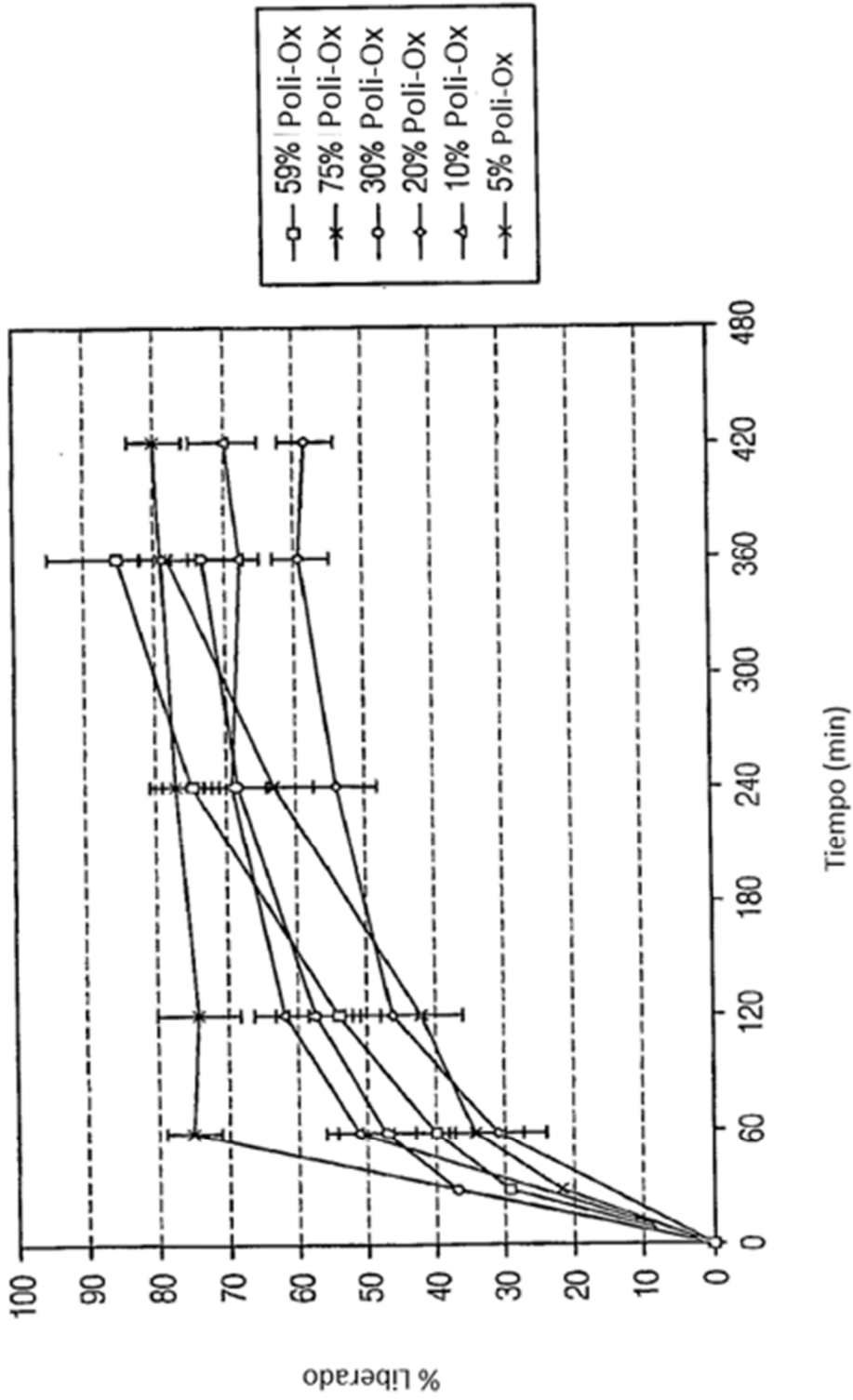


FIG. 1

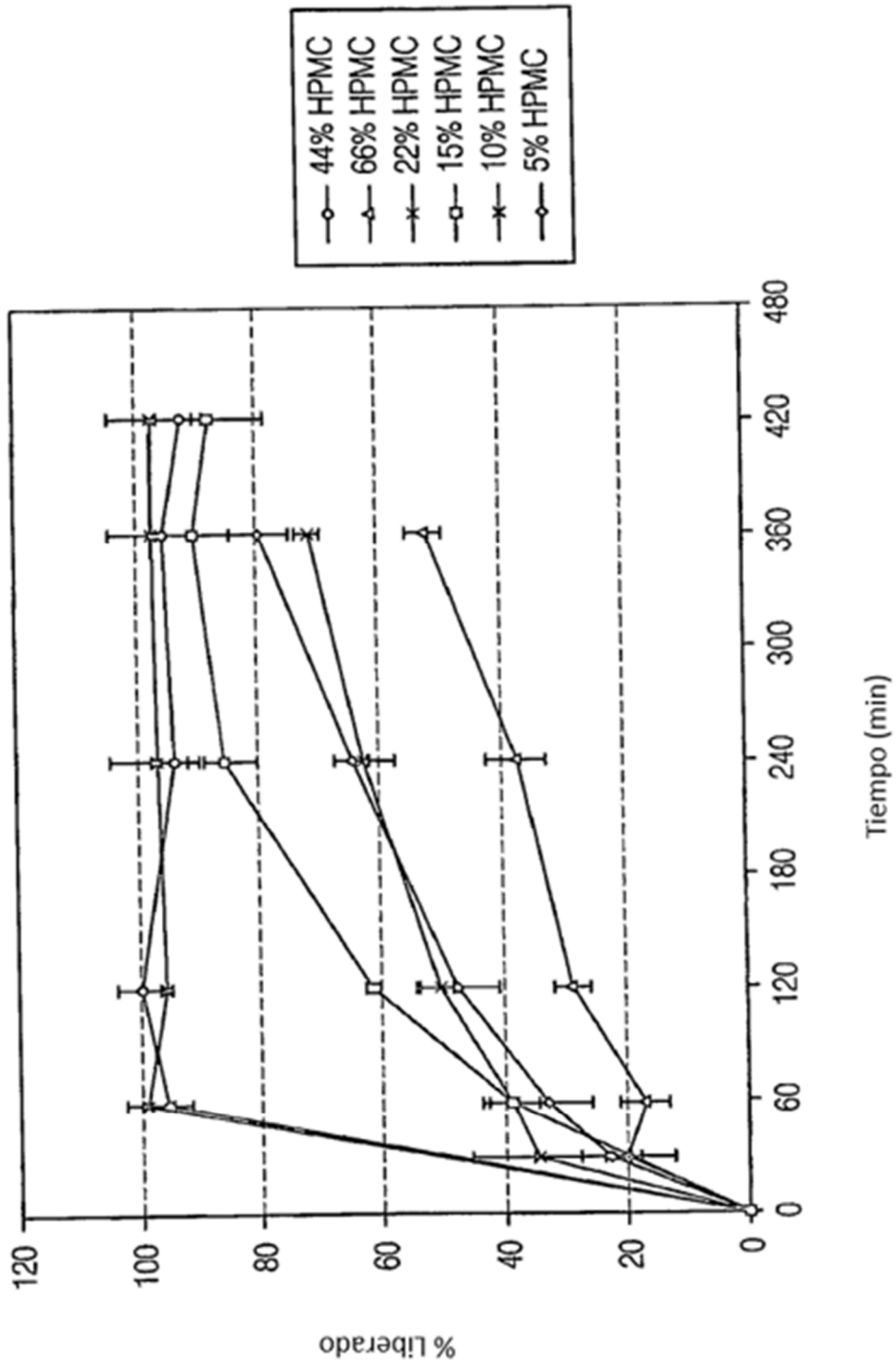


FIG. 2

Disolución de liberación sostenida de naltrexona

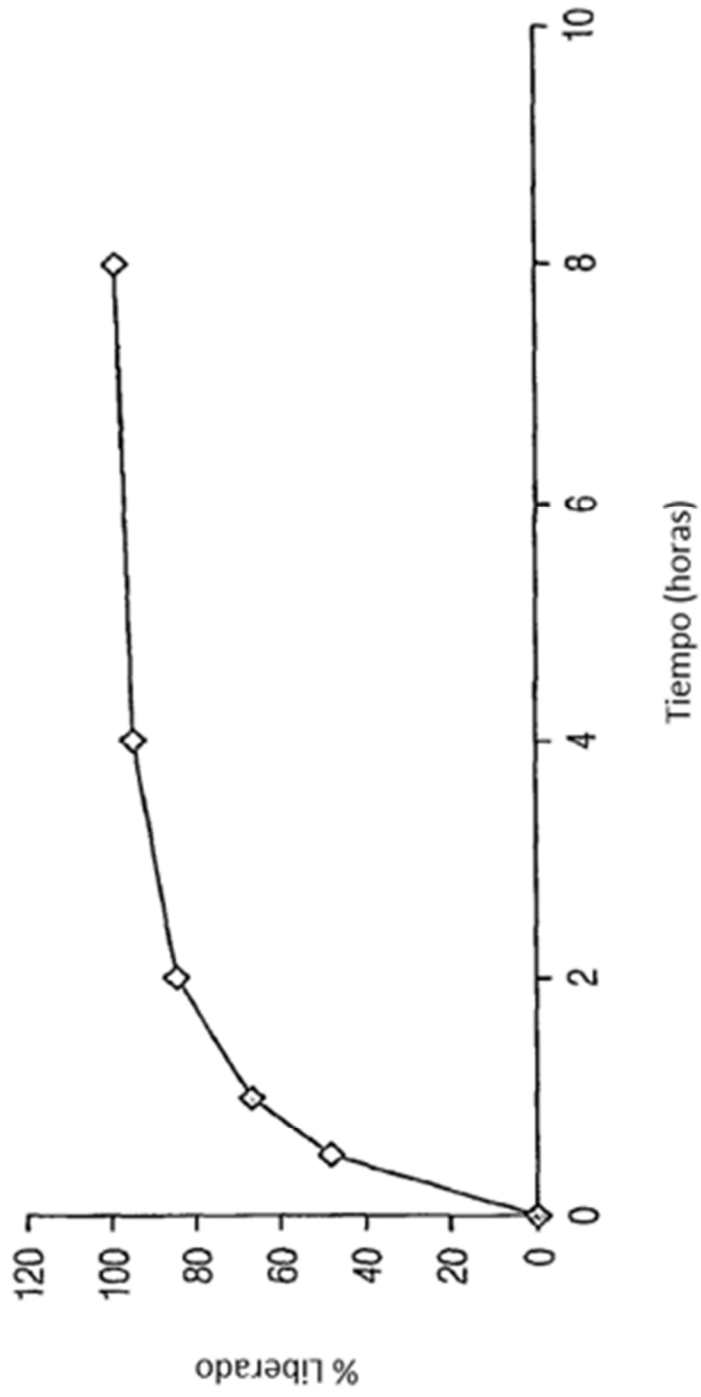


FIG. 3

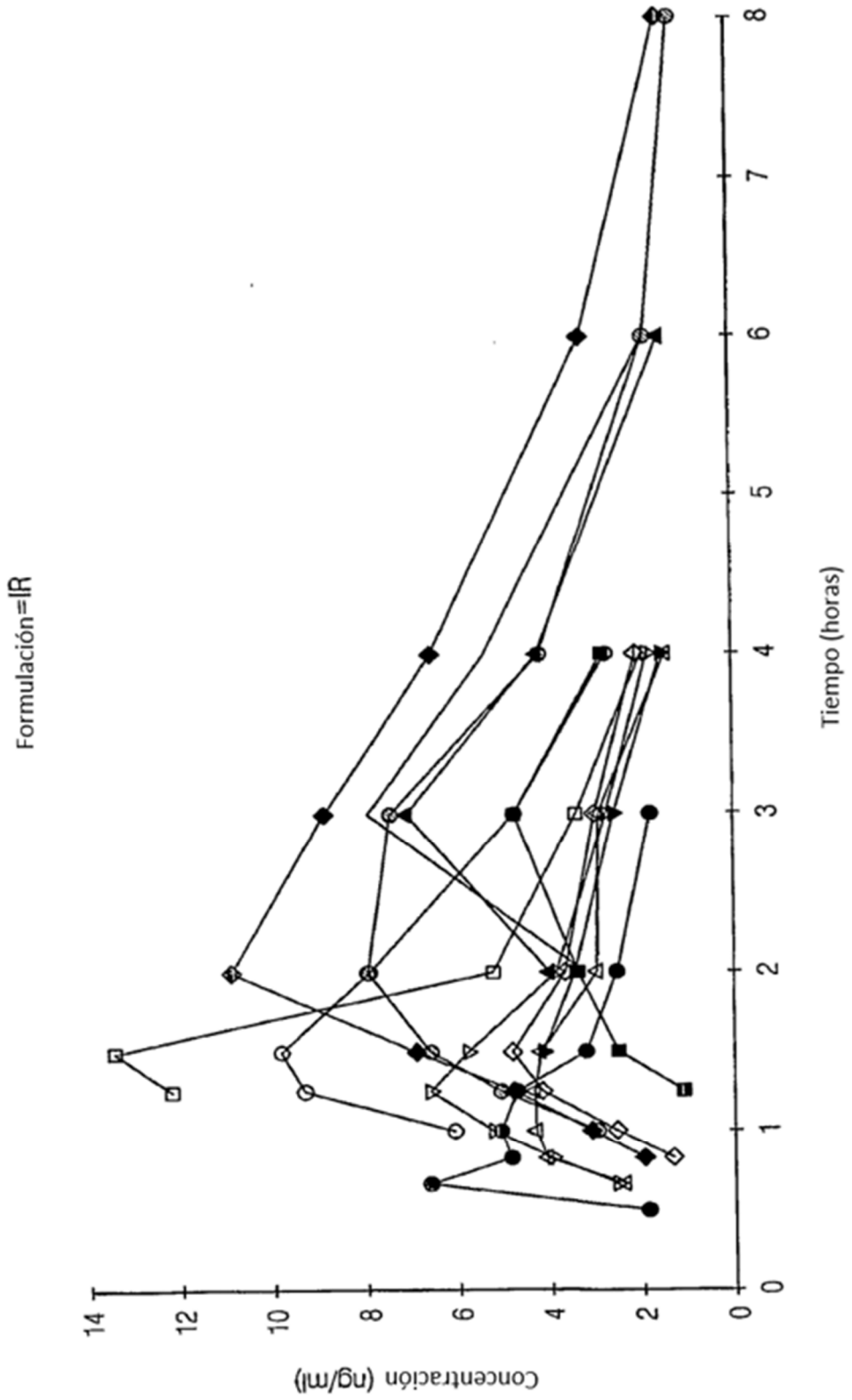


FIG. 4

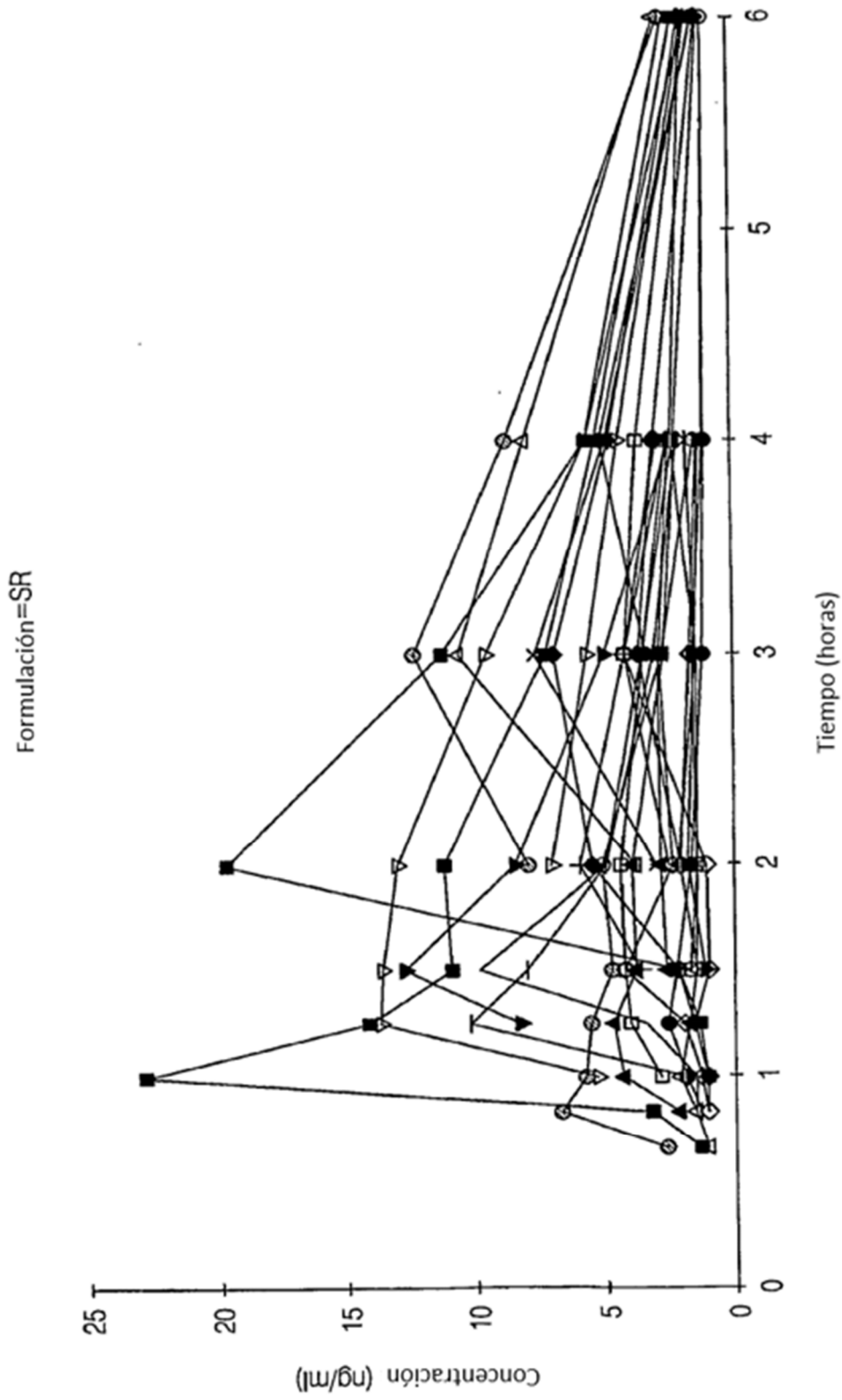


FIG. 5

Formulación=IR

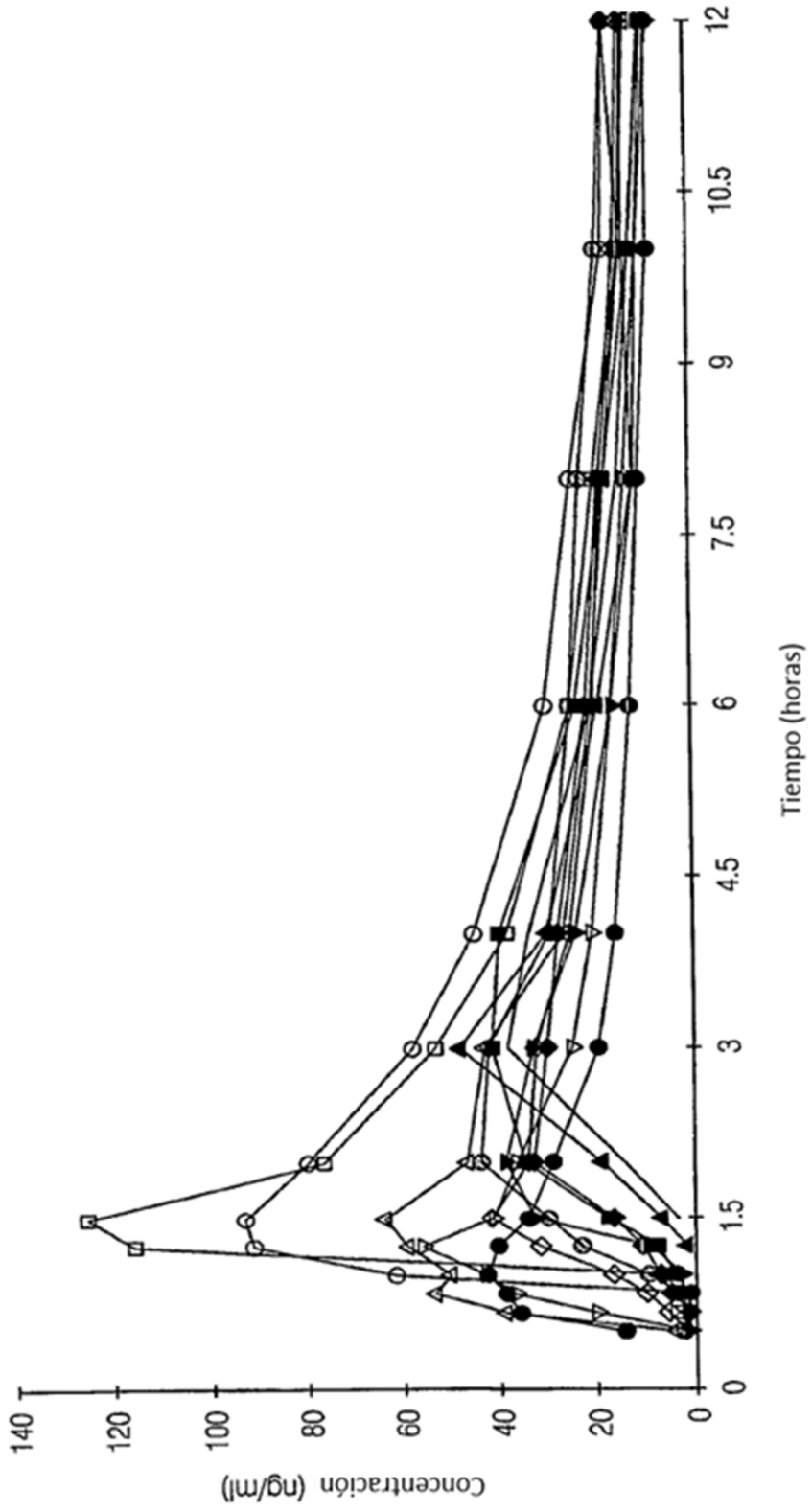


FIG. 6

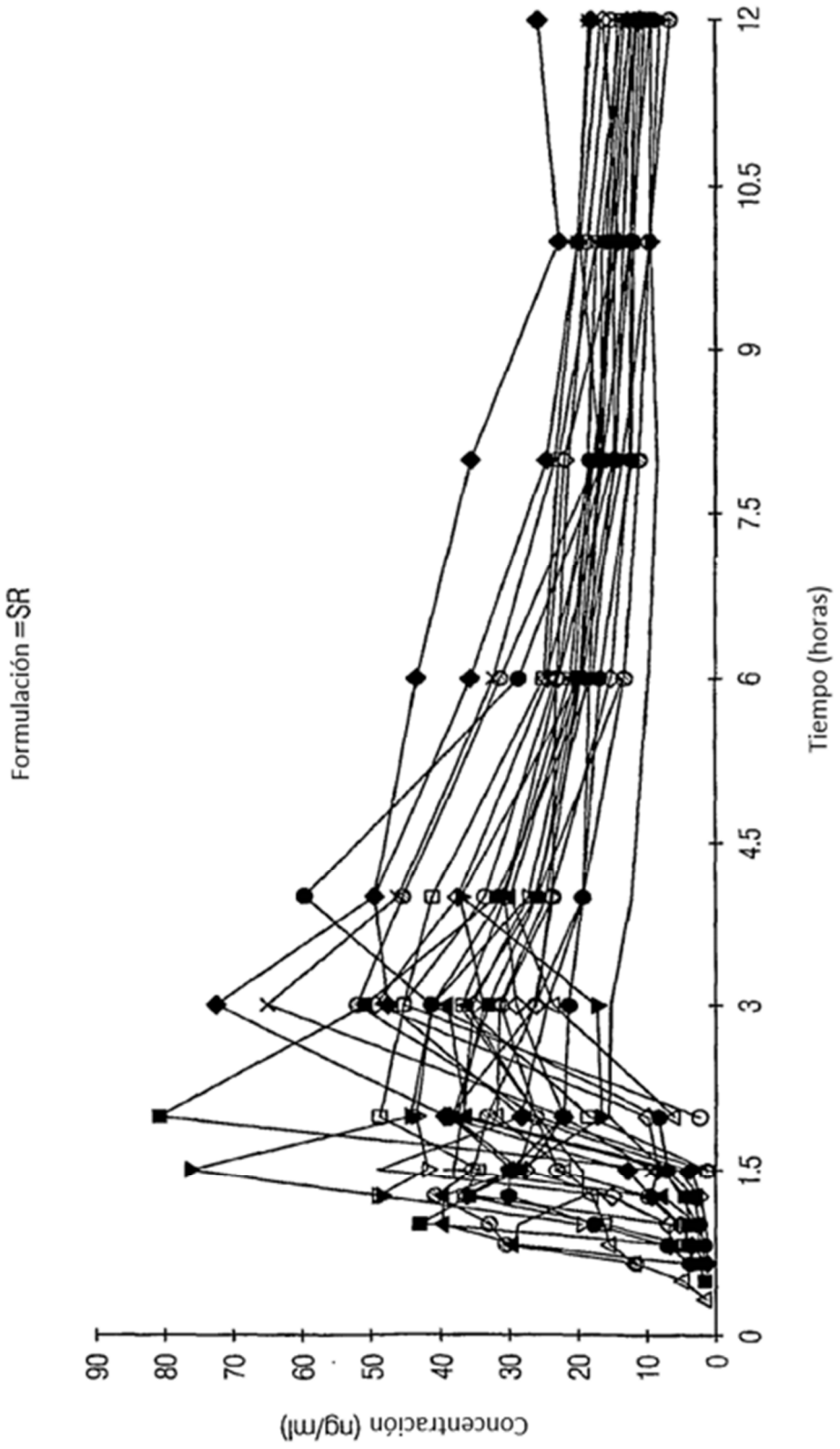


FIG. 7

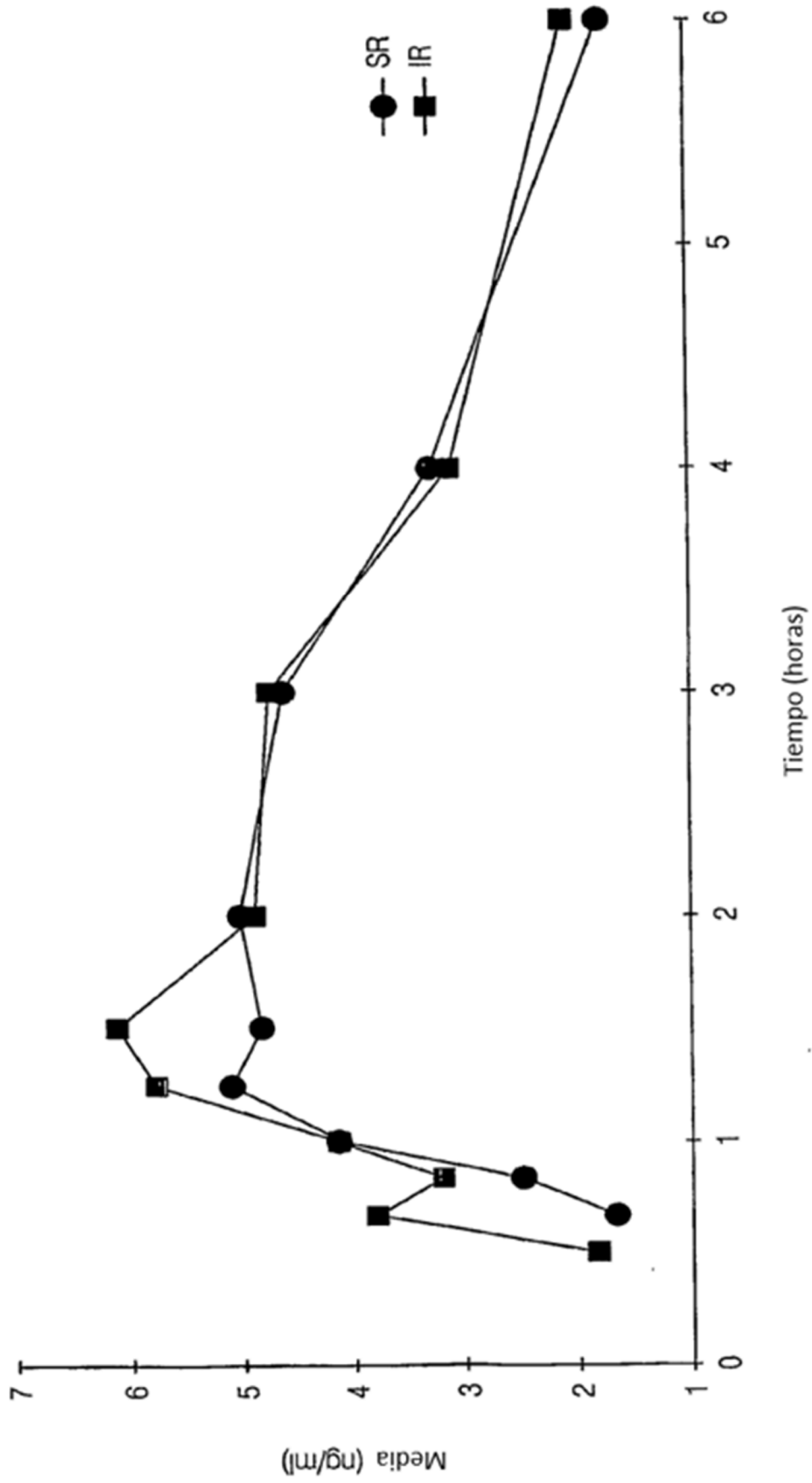


FIG. 8A

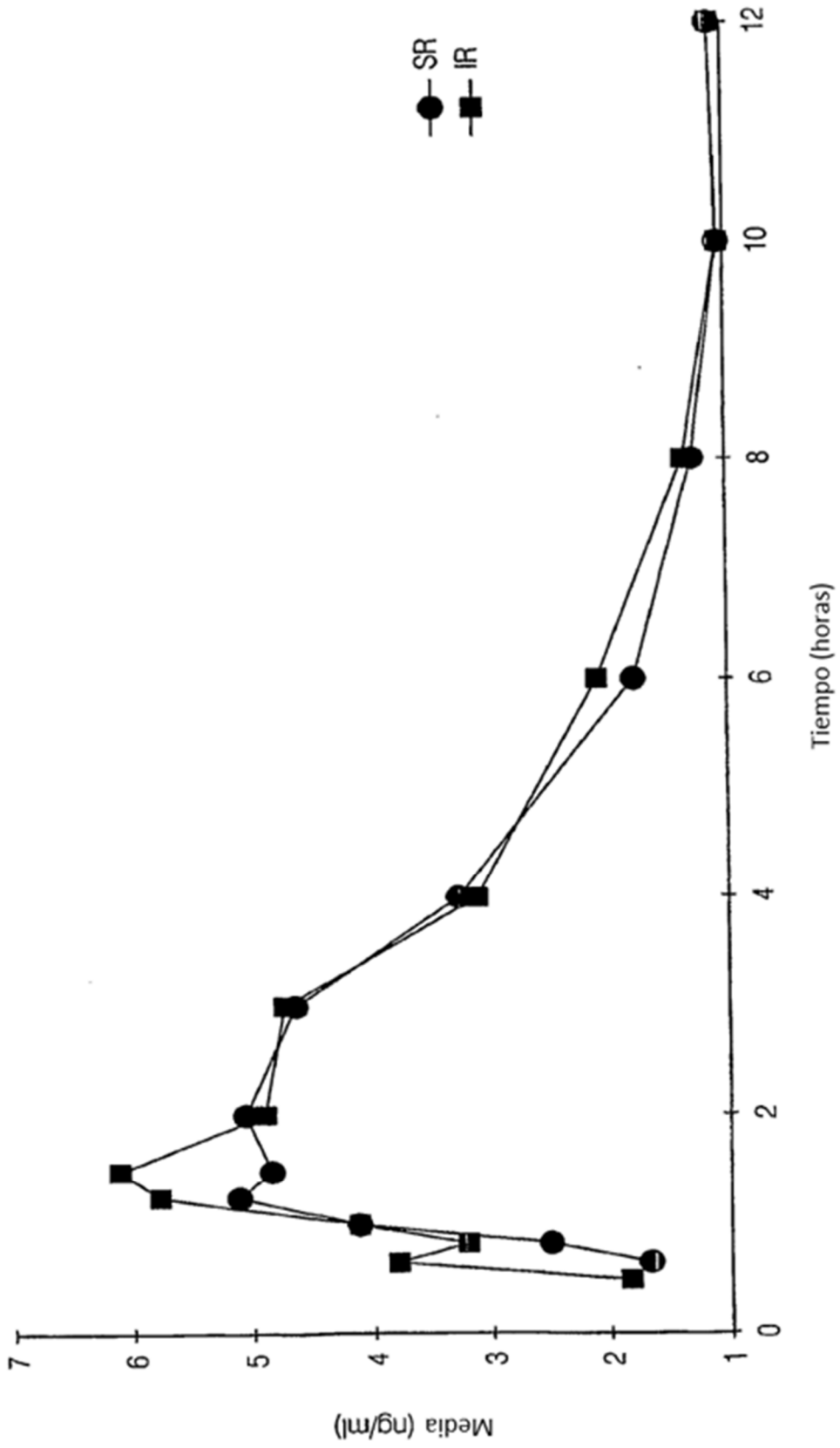


FIG. 8B

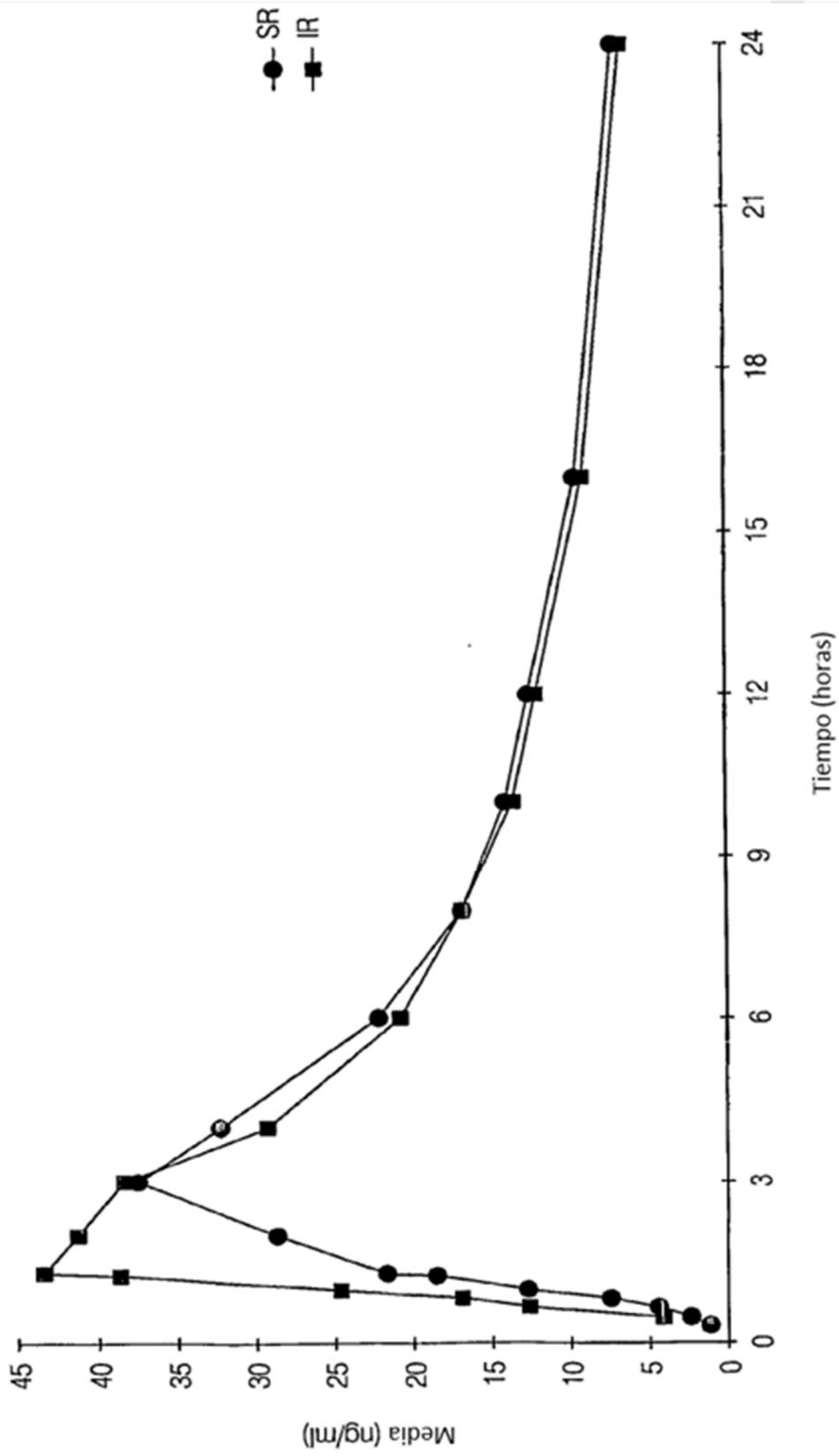


FIG. 9A

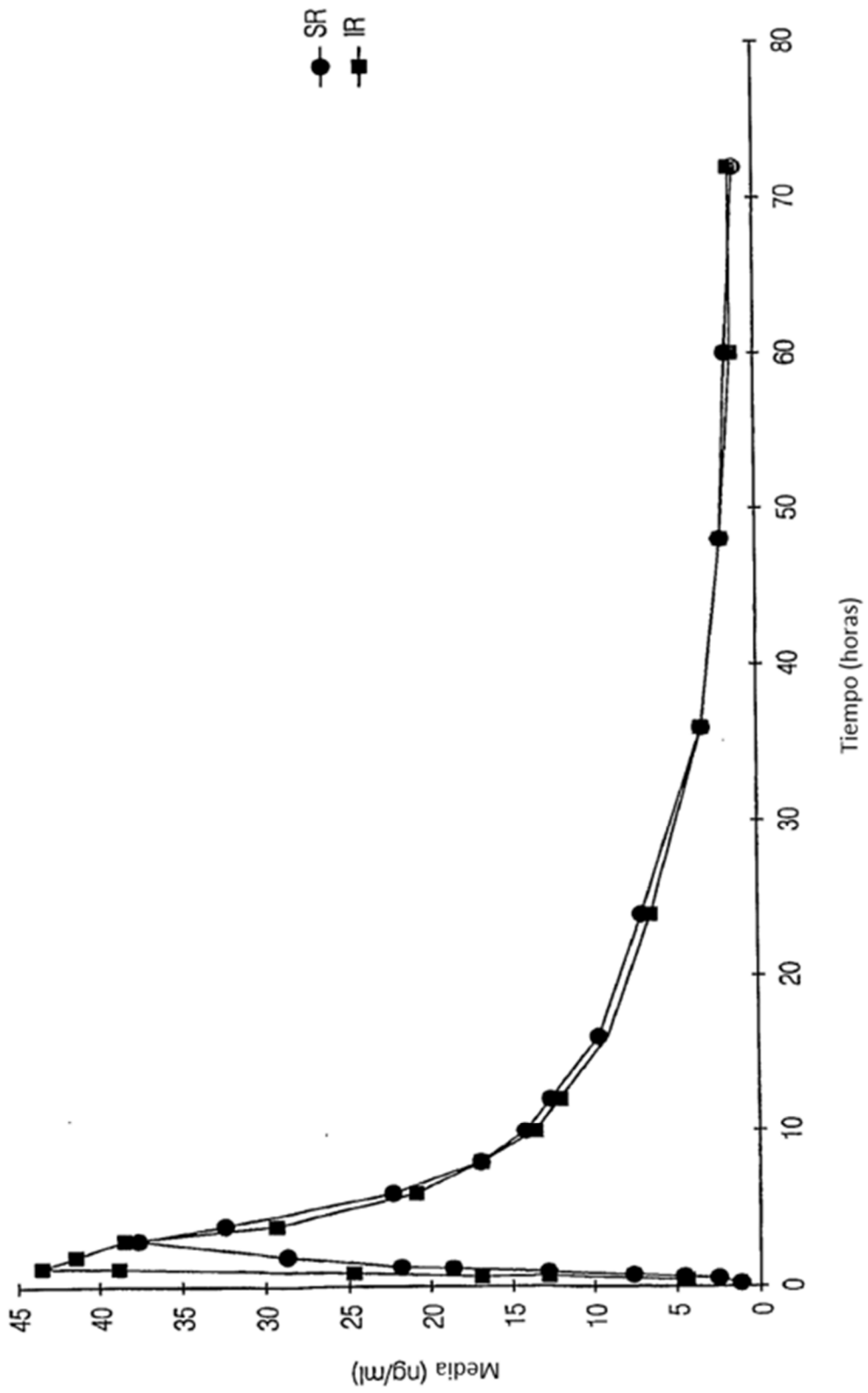


FIG. 9B

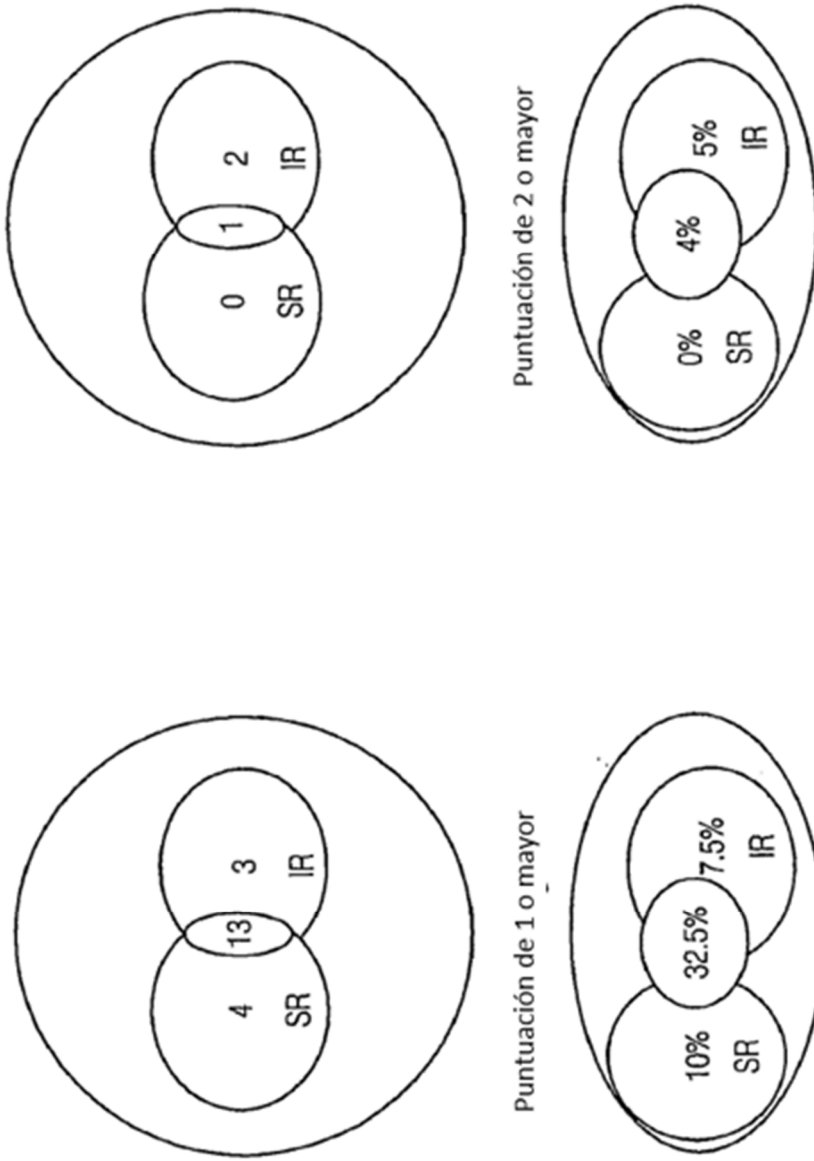


FIG. 10

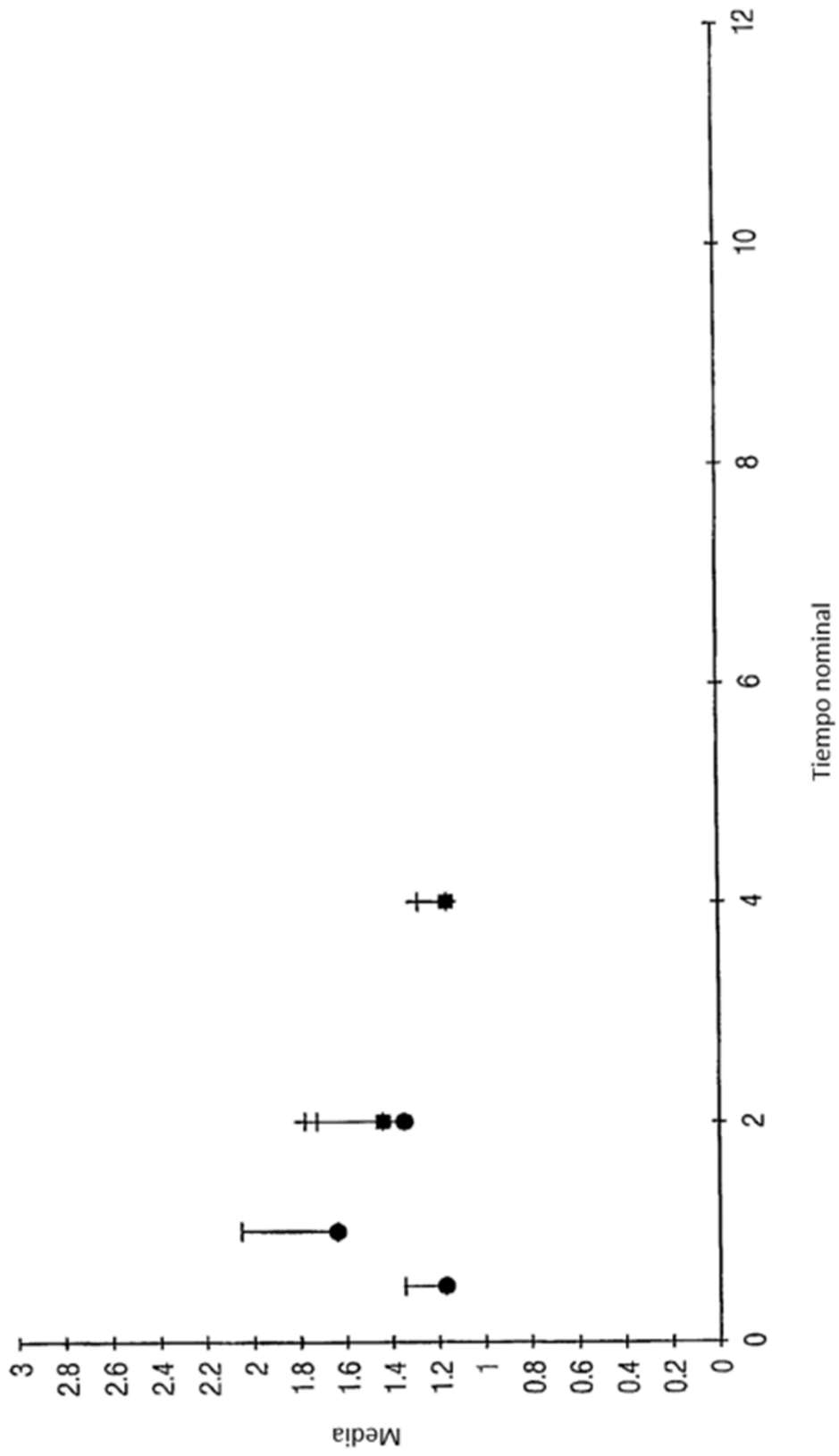


FIG. 11

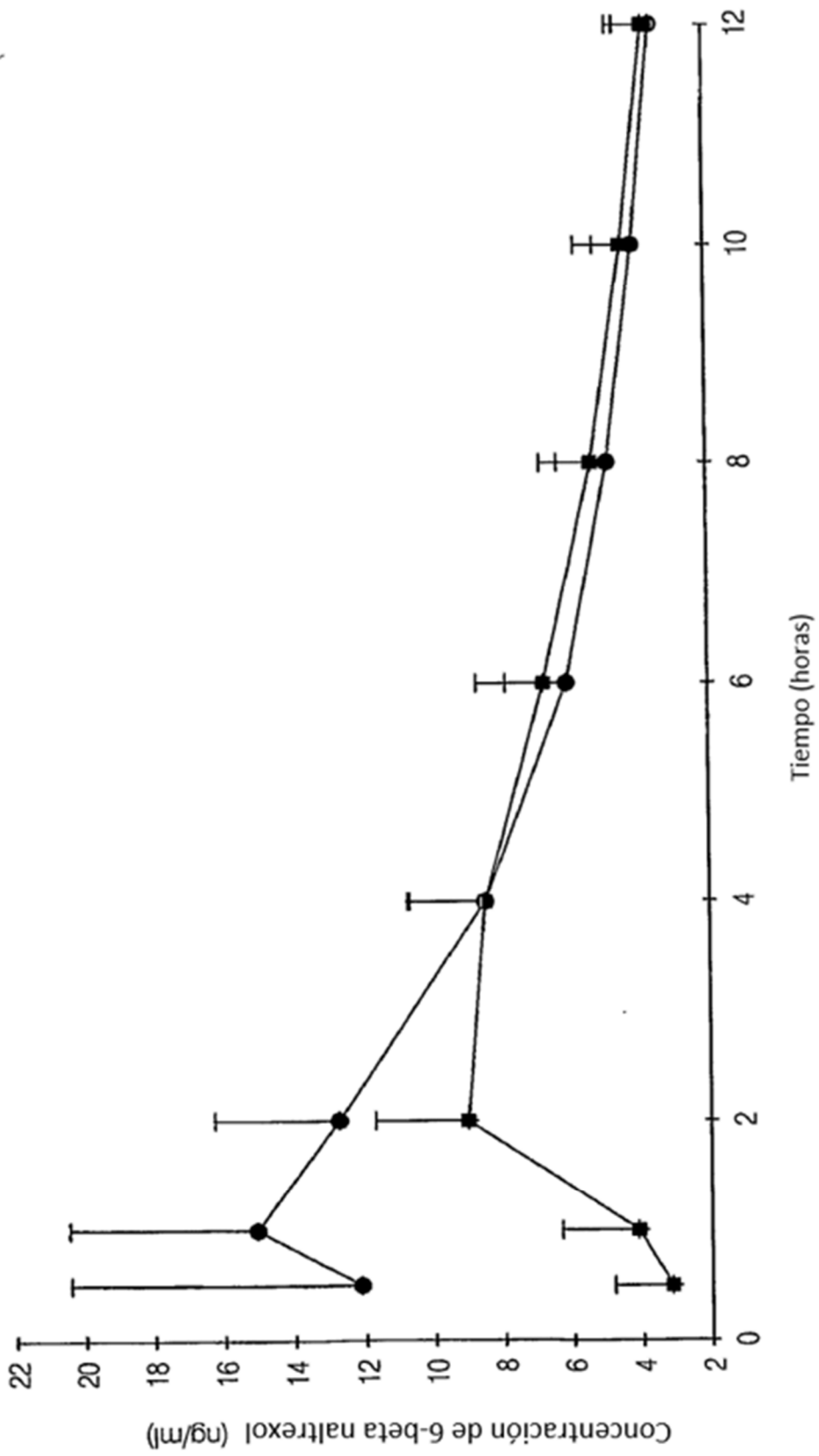


FIG. 12

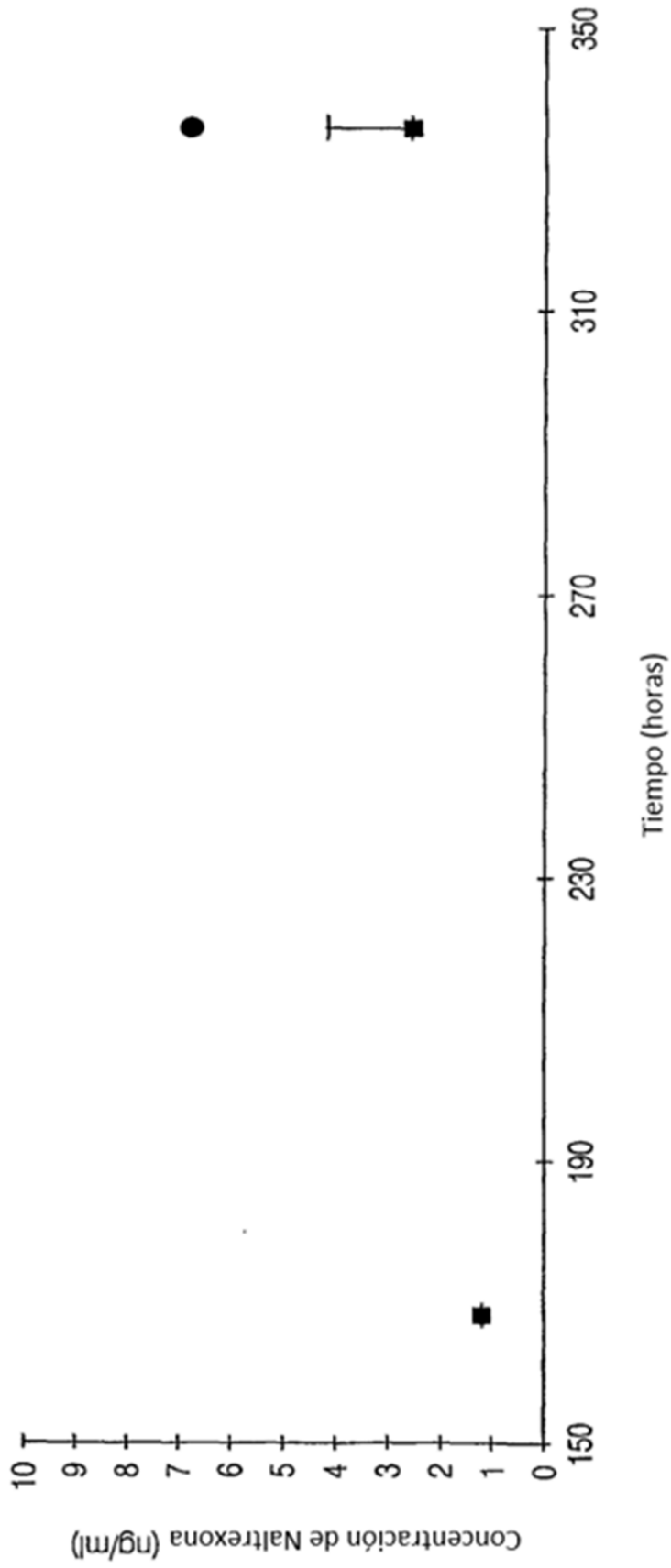


FIG. 13

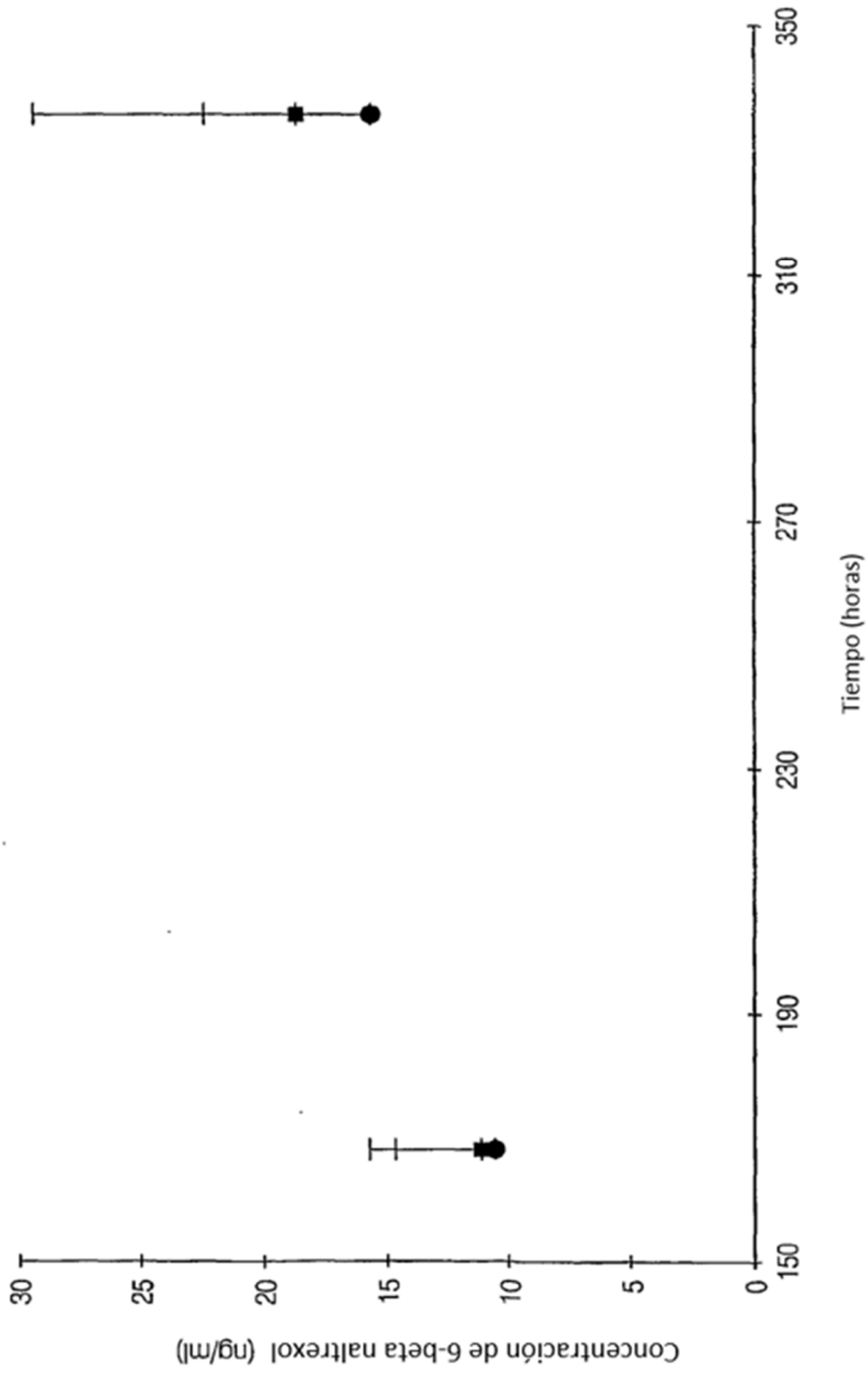


FIG. 14

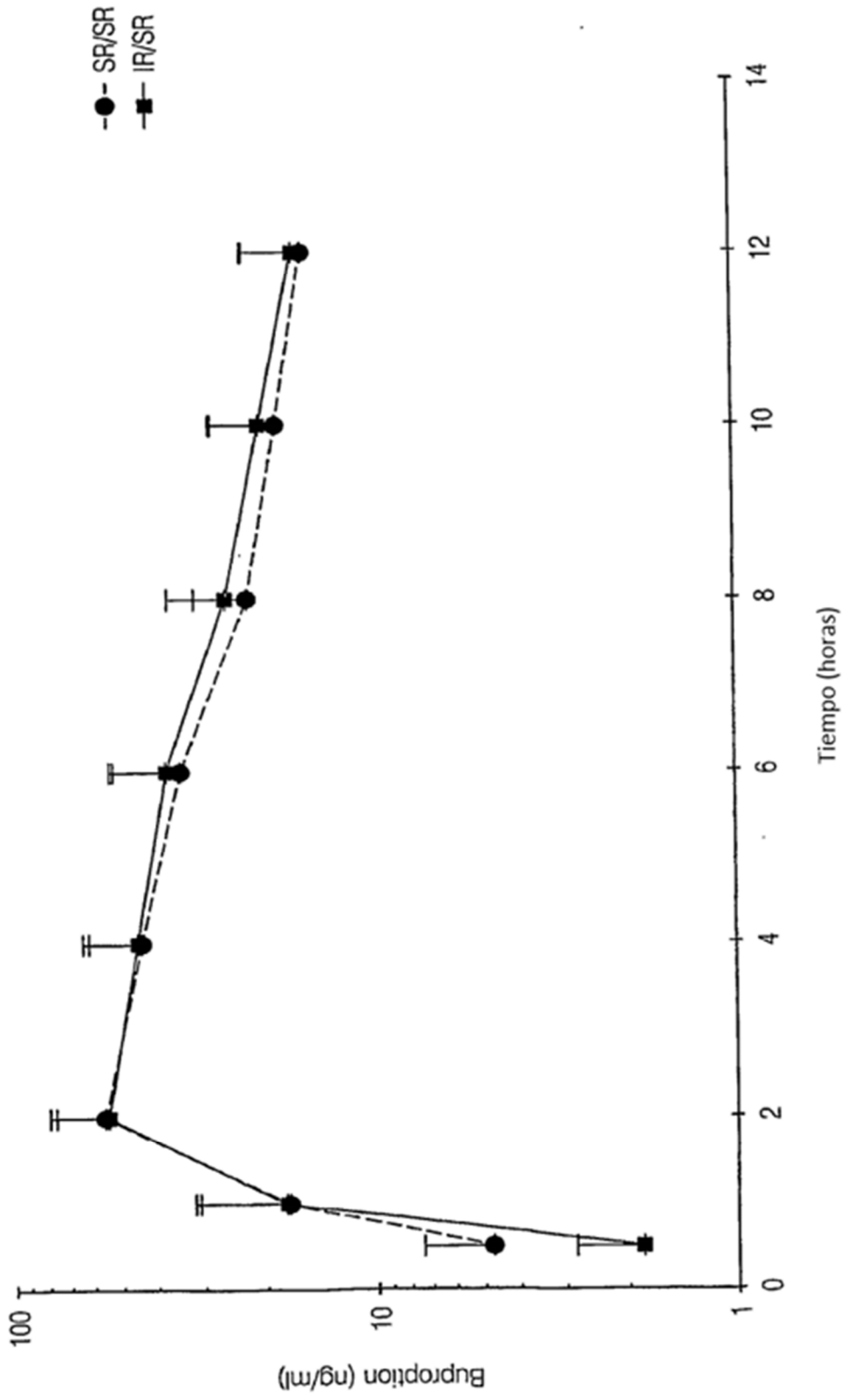


FIG. 15

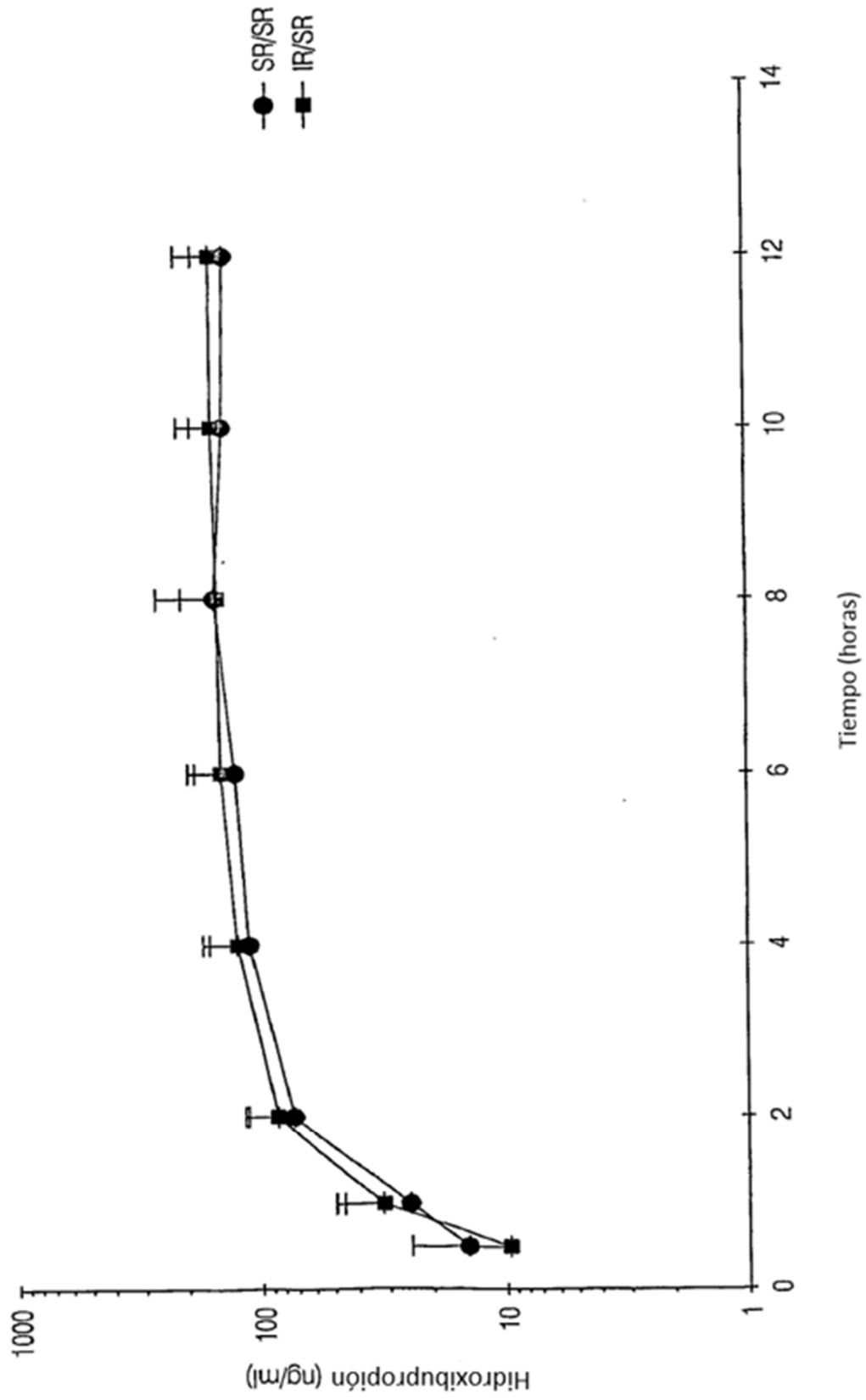


FIG. 16

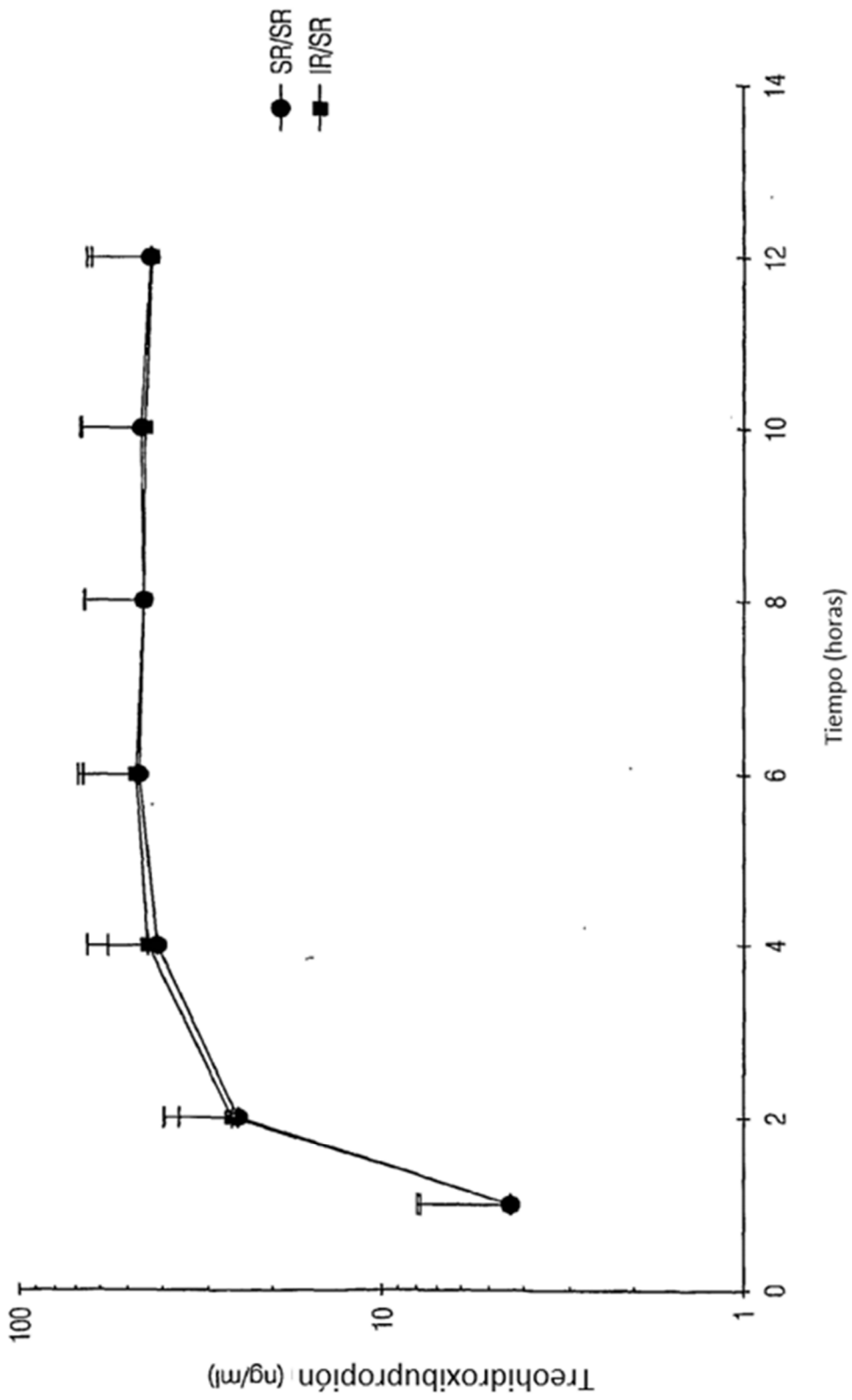


FIG. 17

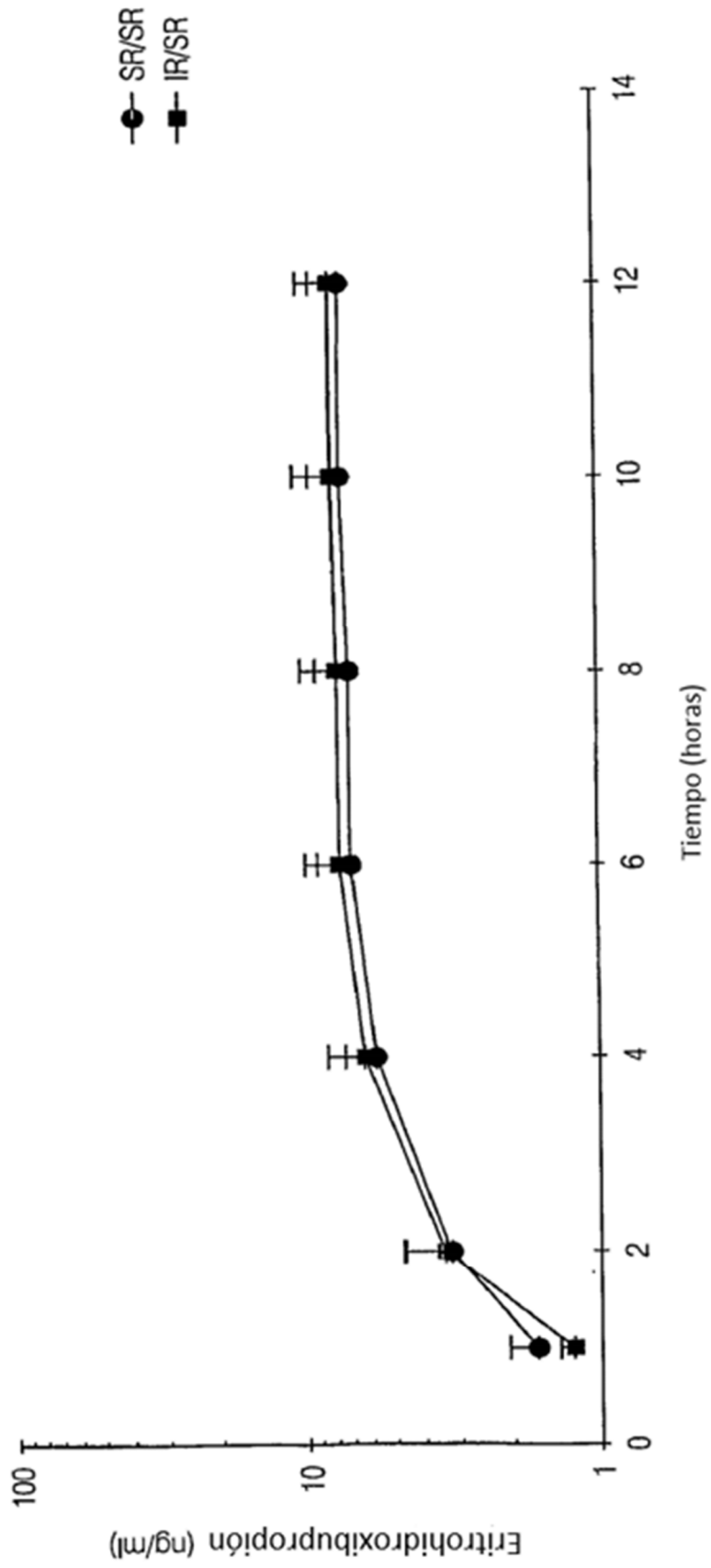


FIG. 18