

EI58304R/EX7633R

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo n. 3884947

a nome di:

Nalpropion Pharmaceuticals LLC

**“AUMENTO DELLA BIODISPONIBILITÀ FARMACOLOGICA
NELLA TERAPIA CON NALTREXONE”**

DESCRIZIONE

FONDAMENTO DELL'INVENZIONE

Campo dell'invenzione

La presente invenzione è relativa a composizioni farmaceutiche per l'uso in terapia, comprendenti una formulazione a rilascio prolungato di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e una formulazione a rilascio prolungato di bupropione o un suo sale farmaceutico, in cui detta composizione è somministrata con il cibo.

Descrizione della tecnica correlata

Le terapie farmacologiche che usano naltrexone, incluso in una terapia combinata con bupropione, sono analizzate per il trattamento di una varietà di condizioni cliniche, incluso sovrappeso e obesità, fattori di rischio cardiovascolari, resistenza all'insulina, desiderio ardente di cibo, condizioni di grasso viscerale, fumo e depressione maggiore. Nonostante l'uso potenziale di naltrexone in terapie giornaliere o diversamente regolari, le informazioni di prescrizione attualmente approvate per prodotti contenenti naltrexone non si riferiscono a studi che esaminano gli effetti del cibo sulla farmacocinetica. Inoltre, informazioni di prescrizione attualmente approvata per WELLBUTRIN SR® caratterizzano gli effetti del cibo sull'esposizione a bupropione, tuttavia si riferisce soltanto un aumento dell'11% in una concentrazione plasmatica massima (C_{max}) e un aumento del 17% nell'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC). Di conseguenza, non vi è guida o restrizione nell'informazione di prescrizione per naltrexone, da solo o in combinazione con bupropione, rispetto al cibo o agli effetti sul cibo.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

Effetti del cibo inattesi sono stati ora identificati per terapie farmacologiche che usano naltrexone. Nella presente sono descritte prove cliniche che rivelano che la somministrazione del naltrexone e bupropione con il cibo aumenta in modo inatteso la biodisponibilità di ognuno di questi farmaci, indicando un effetto del cibo positivo. Ad esempio, somministrazione di un trattamento per la perdita di peso comprendente naltrexone e bupropione con una dieta ad alto contenuto calorico e ad alto contenuto di grassi ad un individuo sovrappeso o obeso,

migliora la C_{max} e la AUC di ognuno di questi farmaci, migliorando così l'efficacia del trattamento della perdita di peso. Sebbene normalmente non si raccomanderebbe, somministrerebbe o assumerebbe una dieta ad alto contenuto calorico ad alto contenuto di grassi unitamente ai trattamenti che tipicamente comportano restrizioni alimentari (ad es., trattamenti per sovrappeso o obesità, fattori di rischio cardiovascolari, resistenza all'insulina, desiderio ardente di cibo o condizioni di grasso viscerale), le composizioni farmaceutiche per l'uso nella terapia implicano la somministrazione di naltrexone e bupropione come definito nelle rivendicazioni con un'ampia gamma di alimenti.

In considerazione delle osservazioni descritte nella presente, esiste la necessità di metodi che prendono in considerazione effetti del cibo positivi associati a terapie combinate con naltrexone e bupropione, comprendenti metodi di aumento della biodisponibilità farmacologica, di fornitura di terapie potenziate e di fornitura di informazioni agli individui relativamente a questi effetti. Nella presente sono descritte composizioni farmaceutiche per l'uso in una terapia che sfrutta al meglio queste scoperte inaspettate.

L'invenzione rivendicata fornisce una composizione farmaceutica per l'uso in terapia, comprendente una formulazione a rilascio prolungato di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e una formulazione a rilascio prolungato di bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui detta composizione è somministrata con il cibo.

Le composizioni farmaceutiche della presente invenzione possono essere usate in un metodo per fornire un regime di perdita di peso a un individuo comprendente: identificare un individuo che necessita del trattamento per sovrappeso o obesità; consigliare all'individuo di effettuare dei cambi dello stile di vita comprendenti una dieta migliorata ed esercizio fisico; e fornire all'individuo una composizione comprendente naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile in una formulazione a rilascio prolungato e bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile in una formulazione a rilascio prolungato con istruzioni per assumere la composizione con il cibo.

Le composizioni farmaceutiche della presente invenzione possono essere usate in un metodo per massimizzare l'efficacia di un trattamento per il sovrappeso o l'obesità comprendente: leggere un'etichetta di prodotto che

contiene informazioni riguardanti la biodisponibilità di una composizione quando assunta con o senza cibo, in cui la composizione comprende naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile in una formulazione a rilascio prolungato e bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile in una formulazione a rilascio prolungato; determinare se l'assunzione della composizione con o senza cibo aumenti la biodisponibilità della composizione in base alle informazioni di etichetta del prodotto; e somministrare la composizione con cibo in base alla determinazione del fatto che la somministrazione della composizione con il cibo aumenti la biodisponibilità della composizione.

Le composizioni farmaceutiche della presente invenzione possono essere usate in un metodo per massimizzare l'efficacia di un trattamento per il sovrappeso o obesità per un paziente comprendente: leggere un'etichetta di prodotto che contiene informazioni riguardanti la biodisponibilità di una composizione quando assunta con o senza cibo, in cui la composizione comprende naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile in una formulazione a rilascio prolungato e bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile in una formulazione a rilascio prolungato; determinare se la somministrazione della composizione con o senza cibo aumenti la biodisponibilità della composizione in base alle informazioni di etichetta del prodotto; e fornire istruzioni ad un paziente per assumere la composizione con il cibo in base alla determinazione del fatto che la somministrazione della composizione con il cibo aumenti la biodisponibilità della composizione.

Le composizioni farmaceutiche delle presente invenzione possono essere usate in un metodo per migliorare la compliance del paziente con istruzioni per assumere una composizione per la perdita di peso con il cibo comprendenti: fornire ad un paziente una composizione per la perdita di peso comprendente naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile in una formulazione a rilascio prolungato e bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile in una formulazione a rilascio prolungato; raccomandare al paziente di assumere la composizione per la perdita di peso con il cibo; e aumentare la compliance del paziente nell'assumere la composizione con il cibo informando il paziente del fatto che l'assunzione della composizione con il cibo aumenta la biodisponibilità della composizione rispetto all'assunzione della stessa quantità della composizione senza cibo.

Le composizioni farmaceutiche della presente invenzione possono essere usate in un metodo per fornire un farmaco per la perdita di peso approvato dalla FDA comprendente fornire ad un individuo una composizione comprendente naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile in una formulazione a rilascio prolungato e bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile in una formulazione a rilascio prolungato e un'etichetta di prodotto approvata dall'FDA per la composizione comprendente informazioni riguardanti la biodisponibilità della composizione quando assunta con o senza cibo.

In una qualsiasi forma di realizzazione descritte nella presente, la quantità di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile è nell'intervallo da circa 4 mg a circa 32 mg al giorno; la quantità di bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile è nell'intervallo da circa 90 mg a circa 360 mg al giorno; il naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile comprende una formulazione non-sequestrata di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile; il naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile è somministrato concomitantemente al bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile; il naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile è somministrato prima di o successivamente al bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile; il naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e il bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile sono in una singola forma farmaceutica; la singola forma farmaceutica è selezionata nel gruppo costituito da una pillola, una compressa e una capsula; il naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e il bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile sono somministrati o sono adatti per la somministrazione una o più volte al giorno; il naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e il bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile sono somministrati o sono adatti per la somministrazione due o più volte al giorno; l'attività di perdita di peso del naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e il bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile è potenziata rispetto alla somministrazione della stessa quantità di un composto da solo; e/o il naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e il bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile sono unitamente in una singola forma farmaceutica, in cui la singola forma farmaceutica comprende o comprende circa, 4 mg, 8 mg o 16 mg del naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e comprende, o comprende circa, 90 mg o

180 mg del bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile e in cui ognuno tra il naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e il bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile è in una formulazione a rilascio prolungato.

La biodisponibilità del naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile è aumentata rispetto alla biodisponibilità della stessa quantità del naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile somministrata senza cibo; l'aumento della biodisponibilità comprende l'aumento della concentrazione plasmatica massima (C_{max}) o il livello di assorbimento (AUC) del naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile; l'aumento della biodisponibilità comprende un aumento di C_{max} nell'intervallo da circa il 91% a circa il 271% e un aumento di AUC nell'intervallo da circa il 70% a circa il 107% per il naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile quando assunto con un pasto rispetto alla stessa quantità del naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile assunto durante una condizione di digiuno; l'aumento della biodisponibilità comprende un aumento di circa 3,7 volte di C_{max} e un aumento di circa 2,1 volte di AUC per il naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile quando assunti con un pasto rispetto alla stessa quantità di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile assunti durante una condizione di digiuno; e/o l'aumento della biodisponibilità comprende un aumento di circa 1,9 volte di C_{max} e un aumento di circa 1,7 volte di AUC per il naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile quando assunti con un pasto rispetto alla stessa quantità del naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile assunto durante una condizione di digiuno.

In qualsiasi forma di realizzazione descritta nella presente, le composizioni farmaceutiche dell'invenzione per l'uso nella terapia rivendicata possono essere somministrate in modo tale che il naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e il bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile siano somministrati in molteplici dosi distanziate nel tempo, in cui almeno una delle dosi distanziate nel tempo è somministrata con il cibo; in cui ognuna delle dosi distanziate nel tempo è somministrata con il cibo; il naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile è fornito o somministrato in una quantità nell'intervallo di o di circa, da 4 mg a 32 mg al giorno; e/o il bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile è fornito o somministrato in una quantità nell'intervallo di, o di circa, da 90 mg a 360 mg al giorno.

In qualsiasi forma di realizzazione descritta nella presente, il cibo comprende un pasto ad alto contenuto di grassi; e/o il cibo comprende un pasto selezionato nel gruppo costituito da un pasto a moderato contenuto calorico, a moderato contenuto di grassi di, o di circa, 575 calorie e il grasso rappresenta, o rappresenta circa, il 23% del contenuto di calorie totali, un pasto ad alto contenuto calorico, ad alto contenuto di grassi di, o di circa, 1000 calorie e il grasso rappresenta, o rappresenta circa, il 50% di contenuto di calorie totali, e un pasto che rientra in un intervallo definito dal pasto a moderato contenuto calorico, moderato contenuto di grassi e il pasto ad alto contenuto calorico e ad alto contenuto di grassi.

In qualsiasi forma di realizzazione descritta nella presente, l'individuo è sovrappeso o obeso; e/o l'individuo soffre di obesità o sovrappeso, ed una quantità terapeuticamente efficace delle composizioni farmaceutiche dell'invenzione è fornita o somministrata per trattare l'obesità o il sovrappeso.

In qualsiasi forma di realizzazione descritta nella presente, il naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile è somministrato all'individuo secondo istruzioni descritte nella presente; le informazioni stampate indicano che l'aumento della biodisponibilità comprende un aumento della C_{max} o AUC del naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile; informazioni stampate indicano un aumento di C_{max} tra, o tra circa, il 91% e 271% e un aumento di AUC tra, o tra circa, il 70% e il 107% per il naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile quando assunto con un pasto rispetto alla stessa quantità del naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile assunto durante una condizione di digiuno; le informazioni stampate indicano inoltre che l'assunzione del naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile con il cibo determina un aumento della biodisponibilità del naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile rispetto all'assunzione della stessa quantità del naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile senza cibo; e/o le informazioni stampate comprendono informazioni richieste da un ente pubblico per la vendita del kit.

È qui descritto ma non specificamente menzionato nelle rivendicazioni un kit che comprende inoltre almeno una forma farmaceutica comprendente bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile, il kit fornisce dosaggi per molteplici giorni, in cui il dosaggio del naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile è nell'intervallo di, o di circa, da 4 mg a 32 mg al giorno; il kit fornisce dosaggi per molteplici giorni, in cui il

dosaggio del bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile è nell'intervallo di, o di circa, da 90 mg a 360 mg al giorno; e/o il kit comprende inoltre un contenitore, in cui il contenitore comprende l'almeno una forma farmaceutica, e in cui le informazioni stampate sono associate al contenitore.

In qualsiasi forma di realizzazione descritta nella presente, il programma di trattamento per il naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e il bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile è: una prima quantità del naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile per un primo periodo di trattamento; una seconda quantità del naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile per un secondo periodo di trattamento, in cui la seconda quantità comprende, o comprende circa, il doppio di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e, o e circa, il doppio di bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile rispetto alla prima quantità; una terza quantità del naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile per un terzo periodo di trattamento, in cui la terza quantità comprende, o comprende circa, il triplo di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e, o e circa, il triplo di bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile rispetto alla prima quantità; e una quarta quantità del naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e le bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile per un quarto periodo di trattamento, in cui la quarta quantità comprende, o comprende circa, il quadruplo di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e, o e circa, il quadruplo di bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile rispetto alla prima quantità.

In una qualsiasi forma di realizzazione descritta nella presente, il programma di trattamento per il naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e il bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile è, o è di circa, 8 mg di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile ed è, o è circa, 90 mg di bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile per la prima settimana di trattamento; è, o è di circa, 16 mg del naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile ed è, o è di circa, 180 mg di bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile per la seconda settimana di trattamento; è, o è di circa, 24 mg del naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile ed è, o è di circa, 270 mg di bupropione o un suo sale farmaceuticamente

accettabile per la terza settimana di trattamento; ed è, o è di circa, 32 mg del naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile ed è, o è di circa, 360 mg di bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile per la quarta e per qualsiasi successiva settimana di trattamento.

In qualsiasi forma di realizzazione descritta nella presente, il naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e il bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile sono somministrati come due compresse da 8 mg di naltrexone a rilascio prolungato due volte al giorno e due compresse da 90 mg di bupropione a rilascio prolungato due volte al giorno.

In qualsiasi forma di realizzazione descritta nella presente, il naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e il bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile sono somministrati per almeno 28 settimane o il naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e il bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile sono somministrati per almeno 56 settimane.

L'invenzione può essere usata nella preparazione di un medicinale per trattare il sovrappeso o l'obesità come descritto in una qualsiasi delle forme di realizzazione descritte nella presente.

L'invenzione può essere usata nella preparazione di un medicinale per aumentare la biodisponibilità del farmaco nella terapia combinata con naltrexone/bupropione per la perdita di peso come descritto in una qualsiasi delle forme di realizzazione descritte nella presente.

L'invenzione può essere usata nella preparazione di un medicinale per fornire una terapia con naltrexone potenziata ad un individuo come descritto in una qualsiasi delle forme di realizzazione descritte nella presente.

L'invenzione può essere usata nella preparazione di un medicinale per fornire un regime di perdita di peso ad un individuo come descritto in una qualsiasi delle forme di realizzazione descritte nella presente.

L'invenzione può essere usata nella preparazione di un medicinale per massimizzare l'efficacia di un trattamento per il sovrappeso o l'obesità come descritto in una qualsiasi delle forme di realizzazione descritte nella presente.

L'invenzione può essere usata nella preparazione di un farmaco per migliorare la compliance del paziente con le indicazioni di assumere una composizione per la perdita di peso con il cibo come descritto in una qualsiasi delle forme di realizzazione descritte nella presente.

L'invenzione può essere usata nella preparazione di un medicinale per fornire un farmaco per la perdita di peso approvato dalla FDA come descritto in una qualsiasi delle forme di realizzazione descritte nella presente.

Una forma di realizzazione include una composizione farmaceutica per trattare il sovrappeso o l'obesità come descritto in una qualsiasi delle forme di realizzazione descritte nella presente comprendente una formulazione a rilascio prolungato di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e una formulazione a rilascio prolungato di bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui detta composizione è somministrata con il cibo.

Una forma di realizzazione dell'invenzione include una composizione farmaceutica per aumentare la biodisponibilità farmacologica nella terapia combinata con naltrexone/bupropione per la perdita di peso come descritto in una qualsiasi delle forme di realizzazione descritte nella presente comprendente una formulazione a rilascio prolungato di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e una formulazione a rilascio prolungato di bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui detta composizione è somministrata con il cibo.

Una forma di realizzazione dell'invenzione include una composizione farmaceutica per fornire una terapia con naltrexone potenziata a un individuo come descritto in una qualsiasi delle forme di realizzazione descritte nella presente comprendente una formulazione a rilascio prolungato di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e una formulazione a rilascio prolungato di bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui detta composizione è somministrata con il cibo.

Una forma di realizzazione dell'invenzione include una composizione farmaceutica per fornire un regime di perdita di peso ad un individuo come descritto in una qualsiasi delle forme di realizzazione descritte nella presente comprendente una formulazione a rilascio prolungato di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e una formulazione a rilascio prolungato di bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui detta composizione è somministrata con il cibo.

Una forma di realizzazione dell'invenzione include una composizione farmaceutica per massimizzare l'efficacia di un trattamento per il sovrappeso o l'obesità come descritto in una qualsiasi delle forme di realizzazione

descritte nella presente comprendente una formulazione a rilascio prolungato di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e una formulazione a rilascio prolungato di bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui detta composizione è somministrata con il cibo.

Una forma di realizzazione dell'invenzione include una composizione farmaceutica per migliorare la compliance del paziente all'indicazione di assumere una composizione per la perdita di peso con il cibo come descritto in una qualsiasi delle forme di realizzazione descritte nella presente comprendente una formulazione a rilascio prolungato di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e una formulazione a rilascio prolungato di bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui detta composizione è somministrata con il cibo.

Una forma di realizzazione dell'invenzione include una composizione farmaceutica per fornire un farmaco per la perdita di peso approvato dalla FDA come descritto in una qualsiasi delle forme di realizzazione descritte nella presente comprendente una formulazione a rilascio prolungato di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e una formulazione a rilascio prolungato di bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui detta composizione è somministrata con il cibo.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELLA FORMA DI REALIZZAZIONE PREFERITA

Varie forme di realizzazione descritte nella presente aumentano la biodisponibilità di naltrexone e/o bupropione in terapie combinate con naltrexone e naltrexone/bupropione. L'aumento della biodisponibilità del naltrexone e/o del bupropione può migliorare una varietà di terapie. Ad esempio, la biodisponibilità aumentata può determinare un dosaggio più efficace. In alcune forme di realizzazione, il dosaggio più efficace consente un dosaggio inferiore di naltrexone e/o bupropione da somministrare ad un individuo. In alcune forme di realizzazione, la somministrazione del naltrexone e/o bupropione con il cibo può anche ridurre la frequenza e/o la gravità di effetti avversi associati al naltrexone, bupropione o altri farmaci. In alcune forme di realizzazione, una riduzione degli effetti collaterali determina una compliance del paziente migliorata con un trattamento. La somministrazione di terapie combinate con naltrexone o naltrexone/bupropione con il cibo può anche migliorare in generale la costanza della farmacocinetica associata a terapie con naltrexone o combinate con naltrexone/bupropione in quanto la variabilità tende ad essere superiore quando la biodisponibilità è ridotta. In

alcune forme di realizzazione, questa costanza migliorata consente una migliore precisione di dosaggio e sicurezza migliorata e/o tollerabilità migliorata per il naltrexone, il bupropione o altri farmaci.

Il termine "bupropione" può essere usato in generale nella presente per far riferimento ad una base libera di bupropione, un sale del bupropione farmaceuticamente accettabile (incluse forme anidre, ad es., bupropione anidro), un metabolita di bupropione (ad es., idrossibupropione, treidrobupropione e eritroidrobupropione), un isomero di bupropione o loro miscele. Il riferimento nella presente a "bupropione" sarà inteso comprendere tutte tali forme, salvo chiaramente diversamente indicato dal contesto.

Il termine "naltrexone" può essere usato in modo generale nella presente per fare riferimento ad una base libera di naltrexone, un sale di naltrexone farmaceuticamente accettabile (incluse forme idrate e anidre, ad es., naltrexone cloridrato diidrato e naltrexone cloridrato anidro), un metabolita del naltrexone un isomero di naltrexone, o loro miscele. Il riferimento nella presente a "naltrexone" sarà inteso comprendere tutte tali forme salvo chiaramente diversamente indicato dal contesto.

Il termine "sale farmaceuticamente accettabile" come usato nella presente, si riferisce ad una formulazione del composto che non causa irritazione significativa ad un organismo a cui è somministrata e non annulla l'attività biologica e le proprietà del composto. Sali farmaceutici possono essere ottenuti mediante sperimentazione di routine. Esempi non limitativi di sali farmaceuticamente accettabili includono bupropione cloridrato, radafaxina cloridrato, naltrexone cloridrato e 6- β naltrexolo cloridrato.

Su tutta la presente descrizione, quando si cita un particolare composto con il nome, ad esempio, di bupropione o naltrexone, si intende che l'oggetto della presente descrizione comprende sali, esteri, ammidi o metaboliti farmaceuticamente accettabili del composto denominato. Ad esempio, in una qualsiasi delle forme di realizzazione descritte nella presente, un metabolita attivo di naltrexone (ad es., 6- β naltrexolo) può essere usato in combinazione con o al posto di, naltrexone. In una qualsiasi delle forme di realizzazione nella presente, un metabolita attivo del bupropione, comprendente S,S-idrossibupropione (ossia, radafaxina), può essere usato in combinazione con, o al posto di bupropione.

Il termine "a rilascio prolungato" come usato nella presente, ha il suo significato ordinario compreso dagli esperti

nella tecnica e comprende pertanto, a scopo di esempio non limitativo, il rilascio controllato di un farmaco da una forma farmaceutica in un periodo di tempo prolungato. Ad esempio, in alcune forme di realizzazione, le forme farmaceutiche a rilascio prolungato sono quelle che hanno una velocità di rilascio che è più lenta di una forma a rilascio immediato comparabile, ad es., inferiore all'80% della velocità di rilascio di una forma farmaceutica a rilascio immediato.

Gli esperti nella tecnica comprenderanno che una formulazione di naltrexone a rilascio immediato adeguata per l'uso come standard di riferimento è la formulazione di naltrexone a rilascio immediato, ampiamente disponibile in commercio come marca REVIA® del naltrexone cloridrato o un suo equivalente. Gli esperti nella tecnica comprenderanno anche che una formulazione di bupropione a rilascio immediato appropriata per l'uso come standard di riferimento è la formulazione di bupropione a rilascio immediato, ampiamente disponibile in commercio come la marca WELLBUTRIN® di bupropione o un suo equivalente. IL governo statunitense regola il modo in cui i farmaci di prescrizione possono essere etichettati e pertanto in riferimento alla presente alla marca REVIA® del naltrexone cloridrato e della marca WELLBUTRIN® hanno significati ben noti, fissi e definiti per gli esperti nella tecnica.

L'espressione "forma farmaceutica orale" come usata nella presente, ha il suo significato ordinario compreso dagli esperti nella tecnica e pertanto include, a scopo di esempio non limitativo, una formulazione di un farmaco o di farmaci in una forma somministrabile ad un essere umano, comprendente pillole, compresse, nuclei, capsule, capsule dure, polvere libera, soluzioni e sospensioni.

L'espressione "effetto del cibo", come usata nella presente, si riferisce ad un fenomeno che può influenzare l'assorbimento di farmaci dopo la somministrazione. Un effetto del cibo può essere indicato come "negativo" quando è ridotto l'assorbimento o "positivo" quando l'assorbimento è aumentato e manifestato come aumento della biodisponibilità (ad es., come indicato dalla AUC). Gli effetti del cibo possono anche riferirsi a variazioni della concentrazione massima (C_{max}) o al tempo per raggiungere la concentrazione massima (T_{max}) in modo indipendente dall'assorbimento complessivo. Di conseguenza, alcuni farmaci possono preferibilmente essere assunti o in condizioni di digiuno o a stomaco pieno per ottenere un effetto desiderato ottimale. Come usati nella

presente i termini "con il cibo" e "a stomaco pieno" possono essere usati in modo intercambiabile. Come usati nella presente, i termini "senza cibo", "a digiuno", e "fuori dai pasti" possono essere usati in modo intercambiabile.

I termini "mitigare" o "mitigazione" dell'aumento di peso, come usati nella presente, includono prevenire o diminuire la quantità di aumento di peso associato ad es., alla somministrazione di un farmaco o un cambiamento nello stile di vita. In alcune forme di realizzazione, la mitigazione dell'aumento di peso è misurata rispetto alla quantità di aumento di peso tipicamente presente quando soltanto uno o nessuno tra naltrexone o bupropione è somministrato.

Il termine "promozione" della perdita di peso, come usato nella presente, include determinare la perdita di peso rispetto ad un peso basale per almeno una parte del periodo di trattamento. Ciò include un individuo che inizialmente acquista peso, ma durante il trattamento perde peso rispetto ad un basale prima dell'inizio del trattamento, nonché individui che riottengono una parte o tutto il peso che viene perso entro il termine del periodo di trattamento. In una forma di realizzazione preferita, al termine del periodo di trattamento, l'individuo ha perso peso rispetto ad un basale. In una forma di realizzazione preferita, la mitigazione dell'aumento di peso o la promozione dell'aumento di peso in un paziente con somministrazione di naltrexone e bupropione è superiore rispetto a quando nessuno o soltanto uno tra naltrexone o bupropione è somministrato e in modo maggiormente preferibile è ottenuto almeno un effetto additivo o migliore di attivo o sinergico di somministrazione dei due composti.

I termini "profilo farmacocinetico" o "farmacocinetica", come usati nella presente, hanno il loro significato ordinario come compreso dagli esperti nella tecnica e includono pertanto, a scopo di esempio non limitativo, una caratteristica della curva che risulta dal tracciamento della concentrazione (ad es., plasma o siero ematico) di un farmaco nel tempo, successivamente alla somministrazione del farmaco ad un individuo. Un profilo farmacocinetico pertanto include un parametro farmacocinetico o una serie di parametri che possono essere usati per caratterizzare la farmacocinetica di un particolare farmaco o forma farmaceutica quando somministrati ad una popolazione adeguata. Vari parametri farmacocinetici sono noti agli esperti nella tecnica, inclusa l'area sotto

la curva concentrazione/tempo (AUC), l'area sotto la curva concentrazione/tempo dal tempo zero fino al tempo dell'ultimo campione quantificabile (AUC_{0-t}), l'area sotto la curva concentrazione/tempo dal tempo zero estrapolato all'infinito ($AUC_{0-\infty}$), l'area sotto la curva concentrazione/tempo su un intervallo di dosaggio allo stato stazionario dal tempo zero a dodici ore (AUC_{0-12}) per una somministrazione di due volte al giorno, la concentrazione massima (ad es., plasma/siero ematico) dopo somministrazione (C_{max}), e il tempo per raggiungere la concentrazione massima (ad es., plasma/siero ematico) dopo somministrazione (T_{max}). AUC_{last} indica l'area sotto la curva concentrazione plasma ematico/tempo dal tempo della somministrazione fino al tempo dell'ultimo punto temporale. I parametri farmacocinetici possono essere misurati in vari modi noti all'esperto nella tecnica, ad es., per singolo dosaggio o stato stazionario. Le differenze in uno o più dei profili farmacocinetici (ad es., C_{max}) possono indicare una diversità farmacocinetica tra due formulazioni.

Il termine "sequestrato", come usato nella presente, si riferisce ad un farmaco che non è sostanzialmente rilasciato successivamente alla somministrazione di una forma farmaceutica comprendente il farmaco. Ad esempio, le forme farmaceutiche comprendenti morfina solfato e naltrexone sono state formulate in un modo che riduce fortemente il rilascio in vivo di naltrexone successivamente alla somministrazione della versione intatta della forma farmaceutica, ad es., come descritto nella pubblicazione di brevetto statunitense No. 2009/0162450.

Gli esperti nella tecnica comprenderanno che i parametri farmacocinetici possono essere determinati mediante confronto con uno standard di riferimento usando metodi di prove cliniche noti e accettati dagli esperti nella tecnica, ad es., come descritto negli esempi indicati nella presente. Poiché la farmacocinetica di un farmaco può variare da paziente a paziente, tali prove cliniche generalmente implicano molteplici pazienti e analisi statistiche adeguate dei dati risultanti (ad es., ANOVA alla confidenza del 90%). I confronti dei parametri farmacocinetici possono essere su una base a dose regolata, come compreso dagli esperti nella tecnica.

I profili farmacocinetici possono essere determinati analizzando una popolazione di pazienti che sono stati sottoposti ad un trattamento di naltrexone da solo, o un trattamento combinato di naltrexone e uno o più altri farmaci (quali bupropione), con il cibo, e confrontando gli stessi con una popolazione di pazienti comparabile a cui è stato somministrato lo stesso trattamento senza cibo. In alcune forme di realizzazione, le proprietà

farmacocinetiche sono misurate dopo una somministrazione di singolo farmaco, mentre in altre, sono misurati allo stato stazionario. In alcune forme di realizzazione, la farmacocinetica può essere determinata monitorando un profilo di concentrazione del naltrexone e/o di un metabolita del naltrexone attivo (ad es., 6 β -naltrexolo) nel plasma. In alcune forme di realizzazione, la farmacocinetica può essere determinata monitorando un profilo di concentrazione del bupropione e/o del metabolita del bupropione attivo (ad es., treidrobupropione) nel plasma.

Un aumento della biodisponibilità può essere determinato usando una o più misure note all'esperto nella tecnica, quale un aumento di AUC, C_{max} o T_{max} , che possono ognuno essere, indipendentemente, un aumento che è, è di circa, è di almeno, è di almeno circa, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 600%, 700% o più, o entro un intervallo definito da uno qualsiasi di questi valori (ad es., 5%-500%, 10%-400%, o 20%-300%), in cui l'aumento è come confrontato con un trattamento di riferimento (ad es., uno stato a digiuno o uno stato a stomaco pieno diverso).

In forme di realizzazione preferite, la biodisponibilità del naltrexone, bupropione, o loro metaboliti è all'esterno dell'intervallo standard di 80% - 125% per la bioequivalenza. Ad esempio, l'intervallo di confidenza del 90% ("CI") per la C_{max} o AUC per il naltrexone può essere superiore al 125% del trattamento di riferimento (ad es., uno stato a digiuno o uno stato diversamente a stomaco pieno).

Il cibo assunto con una monoterapia con naltrexone o una terapia combinata preferibilmente è cibo solido con una massa e un contenuto di grassi sufficiente per non essere assorbito rapidamente dopo il consumo. In una forma di realizzazione preferita, il cibo assunto è un pasto.

In alcune forme di realizzazione, il cibo è assunto in un unico dosaggio. In alcune forme di realizzazione, il cibo assunto in dosaggi ripetuti. In alcune forme di realizzazione, il cibo è assunto in dosaggi ripetuti finché viene raggiunto uno stato stazionario. Ad esempio, il cibo può essere assunto a intervalli regolari tre volte al giorno durante il trattamento finché la C_{max} del naltrexone e/o bupropione raggiunge uno stato stazionario.

In alcune forme di realizzazione, il cibo è assunto prima di, insieme a, o dopo la somministrazione del naltrexone o una terapia combinata con naltrexone/bupropione. In alcune forme di realizzazione, il tempo tra il consumo del cibo e la somministrazione di naltrexone o una terapia combinata con naltrexone bupropione è di, è circa di, è

non più di, è non più di circa 5, 10, 15, 30, 45 o 60 minuti o un intervallo definito da qualsiasi dei valori precedenti. In alcune forme di realizzazione, il tempo tra il consumo di cibo e la somministrazione di naltrexone una terapia combinata con naltrexone/bupropione è costante, mentre in altre forme di realizzazione il tempo tra il consumo di cibo e la somministrazione di naltrexone o una terapia combinata con naltrexone/bupropione varia. Nelle forme di realizzazione in cui naltrexone e bupropione sono assunti separatamente, il tempo tra il consumo di cibo e la somministrazione di naltrexone può differire dal tempo tra il consumo di cibo e la somministrazione di bupropione.

In alcune forme di realizzazione, l'atto di fornire include alimentare, acquisire o somministrare (incluso auto-somministrare) una composizione descritta nella presente. In alcune forme di realizzazione, "fornire" cibo include un individuo che ottiene e che consuma cibo per proprio conto. Ad esempio, in alcune forme di realizzazione, un individuo seleziona e acquista un pasto che consuma secondo i metodi forniti nella presente.

Sono fornite composizioni farmaceutiche come definite nelle rivendicazioni per l'uso nei metodi per aumentare la biodisponibilità farmacologica in una terapia combinata con naltrexone/bupropione. Sono anche fornite composizioni farmaceutiche come definite nelle rivendicazioni per l'uso nei metodi per trattare un individuo che utilizza naltrexone, in cui all'individuo sono fornite informazioni, preferibilmente stampate, riguardanti la biodisponibilità e/o istruzioni per assumere il naltrexone o la terapia combinata con naltrexone/bupropione con il cibo. In alcune forme di realizzazione, le composizioni farmaceutiche dell'invenzione possono essere utili in metodi per potenziare la terapia con naltrexone.

L'invenzione è usata durante la somministrazione di un trattamento. Il trattamento può essere efficace per promuovere la perdita di peso o mitigare l'aumento di peso in un individuo sovrappeso o obeso. L'obesità è stata definita in termini di indice di massa corporea (BMI). Il BMI viene calcolato come $\text{peso (kg)}/[\text{altezza (m)}]^2$. Secondo le linee guida per i centri americani per il controllo e la prevenzione di malattie (Centers for Disease Control and Prevention (CDC)) e l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), per gli adulti di oltre vent'anni, il BMI rientra in una delle seguenti categorie: inferiore a 18,5 è considerato sottopeso, 18,5-24,9 è considerato normale, 25,0-29,9 è considerato sovrappeso e 30,0 e oltre è considerato obeso (World Health Organization).

Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Ginevra, Svizzera: World Health Organization 1995. WHO Technical Report Series).

In alcune forme di realizzazione, l'individuo ha un indice di massa corporea (BMI) di almeno 25 kg/m². In alcune forme di realizzazione, l'individuo ha un BMI di almeno 30 kg/m². In alcune forme di realizzazione, l'individuo ha un BMI di almeno 40 kg/m². In alcune forme di realizzazione, l'individuo ha un BMI inferiore a 25 kg/m², o sviluppa un BMI inferiore a 25 kg/m² durante il corso della somministrazione di naltrexone e bupropione. In queste forme di realizzazione, può essere vantaggioso per la salute o per scopi estetici mitigare il successivo aumento di peso o promuovere la perdita di peso, riducendo così ulteriormente il BMI. In alcune forme di realizzazione, all'individuo è stata effettuata una diagnosi da parte di un medico di sovrappeso o di obesità. In alcune forme di realizzazione, l'individuo è identificato, incluso auto-identificato, come sovrappeso o obeso, o è identificato con diagnosi di sovrappeso o di obesità.

In alcune forme di realizzazione, la promozione della perdita di peso è misurata mediante una variazione percentuale da un peso corporeo basale. In alcune di queste forme di realizzazione, la quantità di perdita di peso è, è di circa, è di almeno, è di almeno circa 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12%, 15% o più del peso corporeo iniziale o un intervallo definito da uno qualsiasi di due dei precedenti valori. In alcune forme di realizzazione, la promozione della perdita di peso è misurata come riduzione dell'aumento di peso rispetto alla quantità dell'aumento di peso presente quando nessuno o soltanto uno tra naltrexone e bupropione è somministrato, e la quantità di riduzione dell'aumento di peso è, è di circa, è almeno, è di almeno circa 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 105%, 110%, 115%, 120%, o più o un intervallo definito da uno qualsiasi dei precedenti valori.

In alcune forme di realizzazione, la mitigazione dell'aumento di peso è misurata da una variazione percentuale da un peso corporeo basale. In alcune di queste forme di realizzazione, la quantità di aumento di peso è, è di circa, è non più di, è non più di circa 0%, 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, o più del peso corporeo iniziale, o un intervallo definito da due qualsiasi dei precedenti valori.

In alcune forme di realizzazione, la somministrazione di naltrexone e/o bupropione è regolata in modo tale che il

paziente perda peso ad un tasso di circa il 3% del peso corporeo basale ogni sei mesi. Tuttavia, il tasso di perdita di peso di un paziente può essere regolato dal medico curante in base alle particolari necessità del paziente.

In alcune forme di realizzazione, la mitigazione dell'aumento di peso o la promozione della perdita di peso si verifica aumentando la sazietà nell'individuo. In alcune forme di realizzazione, la mitigazione dell'aumento di peso o la promozione della perdita di peso, si verifica sopprimendo l'appetito dell'individuo. In alcune forme di realizzazione, il trattamento comprende l'istituzione di un regime di dieta e/o di attività aumentata.

In alcune forme di realizzazione, la terapia con naltrexone e bupropione, è in una quantità sufficiente a influenzare la perdita di peso, ridurre un fattore di rischio cardiovascolare, aumentare la sensibilità all'insulina, ridurre il desiderio ardente di cibo, trattare una condizione di grasso viscerale, mitigare l'aumento di peso o promuovere la perdita di peso quando si smette di fumare, o fornire una terapia per la perdita di peso in pazienti con depressione maggiore. Esempi non limitativi di tali metodi di trattamento sono descritti nei brevetti statunitensi No. 7.375.111 e 7.462.626; nelle pubblicazioni di brevetto statunitensi No. 2007/0275970, 2007/0270450, 2007/0117827, 2007/0179168, 2008/0214592, 2007/0128298, e 2007/0129283; nelle domande di brevetto statunitensi No. 12/751970, 61/167486, e 61/293844; e in WO 2009/158114. In alcune forme di realizzazione, il fattore di rischio cardiovascolare include uno o più tra i seguenti: livello di colesterolo totale, livello di colesterolo LDL, livello di colesterolo HDL, livello dei trigliceridi, livello del glucosio e livello di insulina. In alcune forme di realizzazione, il fattore di rischio cardiovascolare comprende uno o più tra i seguenti: livello di colesterolo totale, livello di colesterolo HDL, e livello dei trigliceridi.

In alcune forme di realizzazione, l'efficacia aumentata di un trattamento per la perdita di peso descritto nella presente comprende un miglioramento in una misura di esito. Ad esempio, in alcune forme di realizzazione, l'efficacia aumentata aumenta la perdita di peso. In alcune forme di realizzazione, l'aumento dell'efficacia diminuisce la frequenza o la gravità di eventi avversi, inclusi, ma senza limitazione, nausea, costipazione, vomito, vertigine, bocca secca, mal di testa e insonnia. In alcune forme di realizzazione, l'efficacia aumentata migliora un altro punto finale secondario, inclusi, ma senza limitazione, la circonferenza della vita, i livelli di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP), livelli dei trigliceridi, livelli del colesterolo HDL o il rapporto tra

i livelli di colesterolo LDL/HDL. Come un esperto nella tecnica riconoscerà, in alcune circostanze, è auspicabile diminuire la circonferenza della vita, i livelli di hs-CRP, i livelli di trigliceridi e il rapporto dei livelli di colesterolo LDL/HDL e aumentare i livelli di colesterolo HDL. In alcune forme di realizzazione, il miglioramento della misura degli esiti è, è di circa, è di almeno, è di almeno circa 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, o 100% o entro un intervallo definito da due qualsiasi di questi valori.

In alcune forme di realizzazione, la quantità di perdita di peso quando il trattamento è assunto con un pasto è notevolmente maggiore rispetto alla quantità di perdita di peso quando il trattamento è assunto senza cibo. In alcune forme di realizzazione, la quantità di perdita di peso quando il trattamento è assunto con un pasto ad alto contenuto di grassi è notevolmente maggiore rispetto alla quantità di perdita di peso quando il trattamento è assunto senza cibo. In alcune forme di realizzazione, la quantità di perdita di peso quando il trattamento è assunto con un pasto ad alto contenuto di grassi durante uno stato stazionario di una terapia combinata con naltrexone/bupropione è notevolmente maggiore rispetto alla quantità di perdita di peso quando il trattamento è assunto alle stesse condizioni senza cibo.

La formulazione esatta, la via di somministrazione, e il dosaggio per le composizioni farmaceutiche dell'invenzione possono essere selezionati dal singolo medico in considerazione della condizione del paziente. (Si veda, ad es., Fingl et al., 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics". Cap. 1 pag. 1).

In alcune forme di realizzazione, naltrexone o naltrexone e bupropione sono somministrati ciascuno una volta al giorno. In alcune forme di realizzazione, il naltrexone e il bupropione sono ognuno diviso in dosi uguali e somministrati più di una volta al giorno. In alcune forme di realizzazione, il naltrexone e il bupropione sono ognuno divisi in dosi diseguali e somministrati più di una volta al giorno. In alcune forme di realizzazione, il naltrexone e il bupropione sono divisi in un numero diverso di dosi e sono somministrati in un numero diverso di volte al giorno. In una tale forma di realizzazione, la dose di uno tra naltrexone o bupropione è divisa, mentre la dose dell'altro no.

In alcune forme di realizzazione, uno o entrambi tra naltrexone e bupropione sono somministrati uno, due, tre, quattro o più volte al giorno. Uno o entrambi i composti possono essere somministrati meno di una volta al

giorno, ad esempio una volta ogni 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 giorni o ogni 1 o 2 settimane, o un intervallo definito da due qualsiasi dei precedenti valori. In alcune forme di realizzazione, il numero di somministrazioni al giorno è costante (ad es., una volta al giorno). In altre forme di realizzazione, il numero di somministrazioni è variabile. Il numero di somministrazioni può variare a seconda dell'efficacia della forma farmaceutica, gli effetti collaterali osservati, i fattori esterni (ad es., una variazione in sostituzione di un altro farmaco), o la durata per cui la forma farmaceutica è stata somministrata.

In alcune forme di realizzazione, la dose giornaliera di naltrexone può variare da circa 4 mg a circa 50 mg, o da circa 4 mg a circa 32 mg, o da circa 8 mg a circa 32 mg, o da circa 8 mg a circa 16 mg. In alcune forme di realizzazione, la dose giornaliera è di circa 4 mg, circa 8 mg, circa 12 mg, circa 16 mg, circa 32 mg, o circa 48 mg di naltrexone o un intervallo definito da due qualsiasi dei precedenti valori. La selezione di un particolare dosaggio può essere basata sul peso del paziente. La selezione di un particolare dosaggio può essere basata sull'identità, il dosaggio e/o il programma di dosaggio di un altro composto co-somministrato. Tuttavia, in alcune forme di realizzazione, può essere necessario usare dosaggi al di fuori di tali intervalli. In alcune forme di realizzazione, la dose giornaliera è somministrata in una singola forma farmaceutica orale. In alcune forme di realizzazione, la dose giornaliera di naltrexone è uguale, e in alcune forme di realizzazione, la dose giornaliera è diversa.

In alcune forme di realizzazione, la dose giornaliera di bupropione può variare da circa 30 mg a circa 500 mg, o da circa 30 mg a circa 360 mg, o da circa 90 mg a circa 360 mg. In alcune forme di realizzazione, la dose giornaliera è di circa 30 mg, circa 90 mg, circa 180 mg, circa 360 mg o circa 450 mg di bupropione, o un intervallo definito da due qualsiasi dei precedenti valori. La selezione di un particolare dosaggio può essere basata sul peso del paziente. La selezione di un particolare dosaggio può essere basata sull'identità, il dosaggio e/o il programma di dosaggio di un altro composto co-somministrato. Tuttavia, in alcune forme di realizzazione, può essere necessario usare dosaggi al di fuori di tali intervalli. In alcune forme di realizzazione, la dose giornaliera è somministrata in una singola forma farmaceutica orale. In alcune forme di realizzazione, la dose giornaliera di bupropione è uguale, e in alcune forme di realizzazione, la dose giornaliera è diversa.

Le composizioni descritte nella presente possono essere distribuite, fornite ad un paziente per la auto-somministrazione o somministrate ad un individuo. Le terapie combinate naltrexone/bupropione possono includere un terzo composto.

In alcune forme di realizzazione, il naltrexone e/o il bupropione sono forniti o somministrati come forma farmaceutica orale. In alcune forme di realizzazione, la forma farmaceutica orale è sotto forma di una pillola, compressa, nucleo, capsula, capsula dura, polvere libera, soluzione, o sospensione. In una forma di realizzazione preferita, la forma farmaceutica orale è sotto forma di una pillola, compressa o capsula. In alcune forme di realizzazione, la terapia combinata con naltrexone/bupropione è fornita in una singola forma farmaceutica orale. In alcune forme di realizzazione, la forma farmaceutica orale è sotto forma di una compressa tristrato come descritto nella domanda di brevetto statunitense No. 2008/0113026.

In alcune forme di realizzazione, almeno uno tra naltrexone e bupropione è somministrato con una diversa frequenza durante il trattamento. In alcune di queste forme di realizzazione, la frequenza diversa comprende una frequenza ridotta nel tempo. Ad esempio, uno o entrambi tra naltrexone e bupropione possono essere inizialmente somministrati più di una volta al giorno, seguiti dalla somministrazione di solo una volta al giorno ad un punto successivo di trattamento. In alcune forme di realizzazione, il dosaggio giornaliero di almeno uno tra naltrexone e bupropione è costante nonostante la diversa frequenza di somministrazione. Ad esempio, in alcune forme di realizzazione, due compresse di ognuno tra naltrexone e bupropione sono inizialmente somministrate due volte al giorno, mentre quattro compresse di ognuno tra naltrexone e bupropione sono somministrati una volta al giorno ad un punto successivo di trattamento. In alternativa, in alcune forme di realizzazione, una o due compresse di ognuno tra naltrexone e bupropione sono somministrate in un punto successivo di trattamento, in cui l'una o più compresse hanno un dosaggio giornaliero totale equivalente alle due compresse di ognuno tra naltrexone e bupropione inizialmente somministrate due volte al giorno.

In alcune forme di realizzazione il naltrexone nel trattamento combinato, non è una forma sequestrata di naltrexone. In forme di realizzazione preferite, almeno il 50% di naltrexone è rilasciato entro 24 ore dalla somministrazione.

In alcune forme di realizzazione, l'almeno uno tra naltrexone o bupropione è somministrato in dosaggi giornalieri costanti per tutto il periodo di trattamento. In alcune forme di realizzazione, almeno uno tra naltrexone o bupropione è somministrato in dosaggi giornalieri diversi durante il periodo di trattamento. In alcune di queste forme di realizzazione, i dosaggi giornalieri comprendono aumentare i dosaggi giornalieri nel tempo. In alcune di queste forme di realizzazione, i dosaggi giornalieri comprendono ridurre i dosaggi giornalieri nel tempo.

In alcune forme di realizzazione, il naltrexone e bupropione sono somministrati singolarmente. In alcune forme di realizzazione, il naltrexone e bupropione sono somministrati in una singola composizione farmaceutica comprendente naltrexone e bupropione. Nell'invenzione, sia il naltrexone sia il bupropione sono forniti in formulazioni a rilascio prolungato. Ad esempio, forme a rilascio prolungato di naltrexone sono descritte nella pubblicazione di brevetto statunitense No. 2007/0281021. In alcune forme di realizzazione, almeno uno tra naltrexone o bupropione è somministrato con un veicolante, diluente o eccipiente fisiologicamente accettabile o una loro combinazione. Esempi non limitativi di combinazioni di naltrexone/bupropione, loro formulazioni e metodi di somministrazione degli stessi sono descritti nei brevetti statunitensi No. 7.375.111 e 7.462.626. Il riferimento nella presente all'uso o alla somministrazione del naltrexone e delle combinazioni naltrexone/bupropione sarà inteso come includente tutte le modalità di somministrazione descritte o a cui si fa riferimento nella presente, incluse senza limitazione la somministrazione separata, la somministrazione in una singola forma farmaceutica, la somministrazione sotto forma di sali e/o metaboliti e/o la somministrazione in forme a rilascio prolungato. Tecniche per la formulazione e la somministrazione dei composti della presente domanda possono essere riscontrati in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, 18^a Edizione, 1990.

In alcune forme di realizzazione, il naltrexone è somministrato prima del bupropione. In alcune forme di realizzazione, il naltrexone è somministrato successivamente al bupropione. In alcune forme di realizzazione, il naltrexone e il bupropione sono co-somministrati. Come usata nella presente, la co-somministrazione include somministrazione in una singola forma farmaceutica o forme farmaceutiche separate che sono somministrate a, pressoché, lo stesso momento.

In alcune forme di realizzazione, la somministrazione di naltrexone e bupropione è protratta per un periodo di, o di circa, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 36, 48, o 52 settimane o un intervallo definito da due qualsiasi dei precedenti valori. In alcune forme di realizzazione, la somministrazione di naltrexone e bupropione è protratta fino a quando la riduzione dei sintomi di una malattia, disturbo o condizione è stabilizzata per un periodo di, o di circa, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o più settimane, o un intervallo definito da due qualsiasi dei precedenti valori. Ad esempio, in alcune forme di realizzazione, la somministrazione di una terapia con naltrexone/bupropione combinata è protratta fino a quando la mitigazione dell'aumento di peso o promozione della perdita di peso in un individuo è stabilizzato per un periodo di, o di circa, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o più settimane o l'intervallo definito da due qualsiasi dei precedenti valori. In alcune forme di realizzazione, la somministrazione di naltrexone e bupropione è protratta fino a quando l'individuo non necessita più di un trattamento.

In alcune forme di realizzazione, “somministrare” un farmaco include un soggetto che ottiene e assume un farmaco per conto proprio. Ad esempio, in alcune forme di realizzazione, un soggetto ottiene un farmaco da una farmacia e si autosomministra il farmaco secondo i metodi forniti nella presente.

È qui descritto ma non specificamente menzionato nelle rivendicazioni un kit che può includere una o più forme farmaceutiche a dosaggio unitario che comprendono il naltrexone, il bupropione, o il naltrexone ed il bupropione. Le forme farmaceutiche a dosaggio unitario possono essere di una formulazione orale. Per esempio, le forme farmaceutiche a dosaggio unitario possono comprendere pillole, compresse o capsule. Il kit può includere una pluralità di forme farmaceutiche a dosaggio unitario. Le forme farmaceutiche a dosaggio unitario possono essere in un contenitore. Le forme farmaceutiche possono essere forme farmaceutiche a dosaggio singolo comprendente naltrexone e bupropione o loro sali farmaceuticamente accettabili.

L'invenzione descritta nella presente può includere informazioni. Le informazioni possono essere in una forma prescritta da un ente pubblico che regola la produzione, l'uso o la vendita di prodotti farmaceutici, la quale prescrizione riflette l'approvazione da parte dell'ente della forma del farmaco per la somministrazione umana e veterinaria. Tali informazioni, ad esempio, possono essere l'etichetta approvata dalla Food and Drug Administration statunitense per i farmaci da prescrizione o il foglietto illustrativo del prodotto approvato. Le

informazioni possono includere informazioni necessarie riguardanti la dose e le forme farmaceutiche, gli orari di somministrazione e le vie di somministrazione, eventi avversi, controindicazioni, avvertenze e precauzioni, interazioni con farmaci e uso in popolazioni specifiche (*si veda, ad esempio*, 21 C.F.R. § 201.57), e possono dover essere presenti o associate al farmaco per la vendita del farmaco. Possono essere preparate forme farmaceutiche comprendenti una formulazione di naltrexone a rilascio prolungato dell'invenzione formulata in un veicolante farmaceutico compatibile, posta in un apposito contenitore ed etichettata per il trattamento di una condizione indicata. Come descritto nella presente un kit è per la vendita di un farmaco da prescrizione che richiede l'approvazione ed è soggetto alle regolamentazioni di un ente pubblico, quale la Food and Drug Administration statunitense. Il kit può comprendere l'etichetta o il foglietto illustrativo del prodotto richiesto dall'ente, quale l'FDA, per la vendita del kit ai consumatori, ad esempio negli USA.

Le informazioni possono comprendere istruzioni per somministrare la forma farmaceutica a dosaggio unitario ad una dose di circa 4 mg, circa 8 mg, circa 12 mg, circa 16 mg, circa 32 mg o circa 48 mg di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Le informazioni possono comprendere istruzioni per somministrare la forma farmaceutica a dosaggio unitario ad una dose di circa 30 mg, circa 90 mg, circa 180 mg, circa 360 mg o di circa 450 mg di bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Queste istruzioni possono essere fornite in una varietà di modi. Le informazioni possono comprendere istruzioni circa il momento in cui somministrare le forme farmaceutiche a dosaggio unitario. Ad esempio, le informazioni possono comprendere istruzioni circa il momento in cui somministrare le forme farmaceutiche a dosaggio unitario rispetto alla somministrazione di un altro medicinale o cibo. In forme di realizzazione preferite, le informazioni forniscono istruzioni ad un individuo sull'assunzione di naltrexone o naltrexone e bupropione con il cibo, preferibilmente con un pasto.

Le informazioni, preferibilmente stampate, possono comprendere informazioni sul fatto che l'assunzione di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile con il cibo determina un aumento della biodisponibilità di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile rispetto all'assunzione della stessa quantità di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile senza cibo. Possono anche essere fornite informazioni, preferibilmente stampate, sul fatto che l'assunzione di bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile

con il cibo determina un aumento della biodisponibilità di bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile rispetto all'assunzione della stessa quantità di bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile senza cibo. Possono anche essere fornite informazioni, preferibilmente stampate, sul fatto che l'assunzione di naltrexone e bupropione o un loro sale farmaceuticamente accettabile, con il cibo determina un aumento della biodisponibilità di naltrexone/bupropione o un loro sale farmaceuticamente accettabile, rispetto all'assunzione della stessa quantità di naltrexone e bupropione o loro sale farmaceuticamente accettabile, senza cibo. Possono anche essere fornite informazioni, preferibilmente stampate, sul fatto che l'assunzione di naltrexone/o bupropione o un loro sale farmaceuticamente accettabile con il cibo determina eventi avversi in misura minore o meno gravi associati al farmaco rispetto all'assunzione della stessa quantità di naltrexone e bupropione, o loro sale farmaceuticamente accettabile, senza cibo. Gli eventi avversi possono essere eventi gastrointestinali. Le informazioni riguardanti la biodisponibilità, eventi avversi o istruzioni sui regimi di somministrazione possono essere fornite a un soggetto, una forma farmaceutica comprendente il medicinale descritto nelle informazioni è fornita al soggetto e la forma farmaceutica è somministrata in base alle informazioni. In alcune forme di realizzazione il soggetto è un paziente che necessita il medicinale. In alcune forme di realizzazione, il medicinale è somministrato come terapia per una malattia come descritto nella presente.

Istruzioni e/o informazioni possono essere presenti in una varietà di forme, incluse informazioni stampate su un supporto o substrato adatto (*ad esempio*, un pezzo o pezzi di carta su cui sono stampate le informazioni), un supporto leggibile da computer (*ad esempio* dischetto, CD, eccetera su cui sono state registrate le informazioni), un indirizzo Web a cui si può accedere via Internet. Le informazioni stampate, ad esempio, possono essere fornite su un'etichetta associata ad un prodotto farmaceutico, sul contenitore per un prodotto farmaceutico, confezionate con un prodotto farmaceutico o fornite separatamente al paziente a parte rispetto ad un prodotto farmaceutico, o fornite in modo che il paziente possa indipendentemente ottenere le informazioni (*ad esempio*, un sito Web). Le informazioni stampate possono anche essere fornite ad un assistente medico coinvolto nel trattamento del paziente. In alcune forme di realizzazione, le informazioni sono fornite ad una persona

oralmente.

È descritta nella presente ma non menzionata specificamente nelle rivendicazioni una confezione terapeutica adatta alla vendita commerciale che può opzionalmente comprendere un contenitore. Il contenitore può avere una forma convenzionale o una forma nota nella tecnica che è costituita da un materiale farmaceuticamente accettabile, ad esempio una scatola di carta o cartone, un flacone un barattolo di vetro o plastica, una sacca richiudibile (*ad esempio*, per contenere una “ricarica” di compresse per la collocazione in un contenitore diverso), una confezione blister con singole dosi da estrarre dalla confezione in base al programma terapeutico. Il contenitore impiegato può dipendere dall’esatta forma farmaceutica coinvolta, *ad esempio*, una scatola di cartone convenzionale generalmente non verrà usata per contenere una sospensione liquida. È possibile che più di un contenitore possa essere usato insieme in una singola confezione per commercializzare una singola forma farmaceutica. Ad esempio, le compresse possono essere contenute in un flacone che a sua volta è contenuto all’interno di una scatola. Esempi non limitativi di confezioni ed erogatori nonché le forme farmaceutiche orali sono descritti nelle pubblicazioni di brevetto statunitense n.2008/0110792 e 2008/0113026.

Le informazioni possono essere associate al contenitore, ad esempio, essendo: scritte su un’etichetta (*ad esempio*, l’etichetta della prescrizione o etichetta separata) fissate in modo adesivo ad un flacone contenente una forma farmaceutica descritta nella presente; incluse all’interno di un contenitore come un foglietto illustrativo scritto della confezione, ad esempio all’interno di una scatola che contiene pacchetti di dosi unitarie; applicate direttamente al contenitore ad esempio stampate sulla parete di una scatola; o attaccate con un filo o con un nastro, *ad esempio*, come una scheda di istruzioni fissata al collo di un flacone attraverso una corda, un cordino o altro filo, un cordoncino o un dispositivo del tipo a catena. Le informazioni possono essere stampate direttamente su una confezione di dose unitaria o una confezione blister o una scheda di blister.

ESEMPI

Gli esempi che seguono non sono limitativi e sono puramente rappresentativi di vari aspetti dell'invenzione

Esempio 1: Singola dose di naltrexone e bupropione

Uno studio incrociato a tre vie, a singola dose, randomizzato, in aperto, di fase I è stato eseguito per valutare gli

effetti del cibo sulla farmacocinetica plasmatica di compresse in tre strati di combinazioni naltrexone a rilascio prolungato ("naltrexone SR")/bupropione a rilascio prolungato ("bupropione SR"). Volontari adulti sani (n=18; 15 maschi, 3 femmine; età media = 37 anni; intervallo = 21-59 anni) sono stati randomizzati per la somministrazione di ognuno dei tre trattamenti in un modello di crossover con un washout minimo di 14 giorni tra i trattamenti. I trattamenti costituivano in una singola dose di o: (1) due compresse di naltrexone SR 8 mg / bupropione SR 90 mg (ossia, due "compresse NB 8/90") in condizioni a digiuno; (2) due compresse NB 8/90 somministrate appena dopo un pasto ad alto contenuto di grassi standardizzato; o (3) due compresse NB 8/90 somministrate appena dopo un pasto a moderato contenuto di grassi standardizzato. I campioni ematici per la determinazione delle concentrazioni plasmatiche del naltrexone, bupropione e loro rispettivi metaboliti sono stati misurati entro 15 minuti pre-dose (basale), e a punti temporali da 0,5 a 120 ore post-dose.

Un riepilogo dei confronti degli effetti del cibo in individui a cui sono somministrate compresse NB 8/90 è anche fornito in Tabella 1. La Tabella 2 presenta i risultati di confronti statistici tra le condizioni a stomaco pieno (ossia, trattamento 3) e a digiuno (ossia, trattamento 1). La somministrazione delle compresse NB 8/90 in condizioni ad alto contenuto di grasso aumentava i valori di C_{max} e AUC del naltrexone del 271% e 107%, rispettivamente (ossia, di 3,7 volte e 2,1 volte il valore della condizione a digiuno, rispettivamente), e aumentava C_{max} e AUC del bupropione dell'80% e del 38%, rispettivamente (ossia, 1,8 volte e 1,4 volte il valore della condizione a digiuno, rispettivamente), rispetto a quelli osservati con le stesse compresse somministrate in condizioni a digiuno. I CI del 90% dei rapporti di media geometrica in percentuale di C_{max} e AUC di naltrexone e bupropione non rientravano nell'intervallo dall'80% al 125%. I valori di T_{max} mediani e l'eliminazione terminale apparente $t_{1/2}$ per il naltrexone erano simili per il naltrexone tra le condizioni a stomaco pieno e a digiuno. Per il bupropione, T_{max} mediano era di 1 ora più breve in condizioni a stomaco pieno rispetto a condizioni a digiuno; i valori di $t_{1/2}$ di eliminazione terminale apparente erano simili a 22,70 e 20,44 ore, rispettivamente. Ciò indica che il cibo non diminuisce la clearance, ma piuttosto aumenta l'assorbimento e/o diminuisce l'effetto di primo passaggio.

Relativamente ai metaboliti, C_{max} è stata aumentata al 52% per 6 β -naltrexolo, 26% per treidrobupropione, e

40% per un composito ponderato farmacologicamente di metaboliti di bupropione (PAWC, una singola concentrazione totale per tutti i metaboliti attivi relativi al bupropione regolata per la potenza relativa) in condizioni ad alto contenuto di grassi rispetto a condizioni a digiuno, e i limiti superiori del CI del 90% per i rapporti di media geometrica in percentuale di C_{max} di questi metaboliti erano in generale al di sopra del 125%. AUC per tutti i metaboliti e PAWC, e C_{max} per idrossibupropione e eritroidrobupropione erano comparabili tra le condizioni ad alto contenuto di grasso e a digiuno con tutto il CI del 90% entro l'intervallo dall'80% al 125%.

La somministrazione delle compresse NB 8/90 unitamente ad un pasto standardizzato ad alto contenuto di grassi ha determinato un effetto del cibo positivo con C_{max} e AUC del naltrexone che aumentavano di circa il 300% e 100%, rispettivamente, e C_{max} e AUC di bupropione che aumentavano a circa l'80% e 40%, rispettivamente. Inoltre, la somministrazione della combinazione del cibo ha ridotto gli effetti avversi, in particolare eventi gastrointestinali quali nausea. Tre dei 18 pazienti nel gruppo a digiuno hanno mostrato un evento avverso associato al farmaco (17%), mentre soltanto uno dei 16 pazienti nel gruppo a stomaco pieno ha mostrato un evento avverso (6%).

Tabella 1. Riepilogo dei confronti dell'effetto del cibo in soggetti con somministrazione di compresse NB 8/90 (Rapporti delle medie geometriche dei minimi quadrati in percentuale).

Studio	Parametro	Analita	Confronto con lo stato a digiuno		Confronto stima tra alto contenuto di grassi e moderato contenuto di grassi (valore p)
			Stima del contenuto di grassi moderato (valore p)	Stima del contenuto di grassi elevato (valore p)	
Esempio 1 NB-233	C_{max} (ng/mL)	Naltrexone	N/A	370.57% (<0.001)*	N/A
		Bupropione	N/A	179.74% (<0.001)*	
	AUC _{0-∞} (ng·ore/mL)	Naltrexone	N/A	207.01% (<0.001)*	
		Bupropione	N/A	138.25% (<0.001)*	
Esempio 2 NB-236	C_{max} (ng/mL)	Naltrexone	180.53% (<0.0001)*	191.64% (0.0003)*	105.17%# (0.5788)
		Bupropione	117.20% (0.0034)*	127.97% (0.0002)*	109.47%# (0.0724)
	AUC ₀₋₁₂ (ng·ore/mL)	Naltrexone	169.70% (<0.0001)*	169.97% (<0.0001)*	100.20%# (0.9688)
		Bupropione	109.70%# (0.0025)*	111.94% (0.0009)*	102.53%# (0.3627)
Esempio 3 NB-239	C_{max} (ng/mL)	Naltrexone	213.71% (0.0003)*	N/A	N/A
		Bupropione	98.75%# (0.8986)		
	AUC _{0-∞} (ng·ore/mL)	Naltrexone	180.23% (0.0043)*		
		Bupropione	92.60% (0.4020)		

Abbreviazioni: AUC = area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo zero fino al tempo dell'ultimo campione quantificabile (0-t) o estrapolato all'infinito (0-∞), C_{max} = concentrazione plasmatica massima; Grassi moderati = stato prandiale a moderato contenuto calorico, moderato contenuto di grassi; Alto contenuto di grassi = stato prandiale ad alto contenuto di calorie, ad alto contenuto di grassi; N/A = non applicabile; # = il CI del 90% rientra nell'intervallo di bioequivalenza di 80-125%; * $p \leq 0,05$

Tabella 2. Confronti statistici dei parametri farmacocinetici di naltrexone e bupropione plasmatici in condizioni a stomaco pieno e a digiuno dell'Esempio 1 (n = 18).

Parametro PK ^a	Media aritmetica \pm SD (%CV) ^b		
	NB 8/90 a digiuno (riferimento)	NB 8/90 a stomaco pieno	MR% a stomaco pieno /digiuno (CI del 90%) ^c
Naltrexone			
C_{max} (ng/mL)	1.14 \pm 0.704 (61.5%)	4.00 \pm 2.52 (63.0%)	370.57 (315.66 – 435.02)
T_{max} (ore)	2.00 (0.75, 6.00)	2.00 (0.75, 6.00)	Non applicabile
$t_{1/2}$ (ore)	5.89 \pm 2.50 (42.5%)	4.71 \pm 2.14 (45.5%)	Non applicabile
AUC ₀₋₁ (ng·ore/mL)	7.98 \pm 4.04 (50.6%)	16.42 \pm 8.70 (53.0%)	211.50 (198.11 – 225.81)
AUC _{0-∞} (ng·ore/mL)	8.39 \pm 4.26 (50.7%)	16.65 \pm 8.70 (52.3%)	207.01 (193.52 – 221.44)
Bupropione			
C_{max} (ng/mL)	161 \pm 52.1 (32.4%)	293 \pm 109 (37.2%)	179.74 (159.99 – 201.93)
T_{max} (ore)	3.00 (1.50, 4.02)	2.00 (1.25, 4.00)	Non applicabile
$t_{1/2}$ (ore)	20.44 \pm 7.53 (36.9%)	22.70 \pm 6.82 (30.0%)	Non applicabile
AUC ₀₋₁ (ng·ore/mL)	1550.91 \pm 549.08 (35.4%)	2179.15 \pm 705.46 (32.4%)	139.50 (130.82 – 148.77)
AUC _{0-∞} (ng·ore/mL)	1616.20 \pm 574.35 (35.5%)	2253.46 \pm 718.18 (31.9%)	138.25 (129.55 – 147.53)

a = Soggetto 7 Periodo 1 Trattamento B è stato escluso a causa di vomito
b = T_{max} è presentato come valore mediano (minimo, massimo)
c = Calcolato in base ai parametri In-trasformati

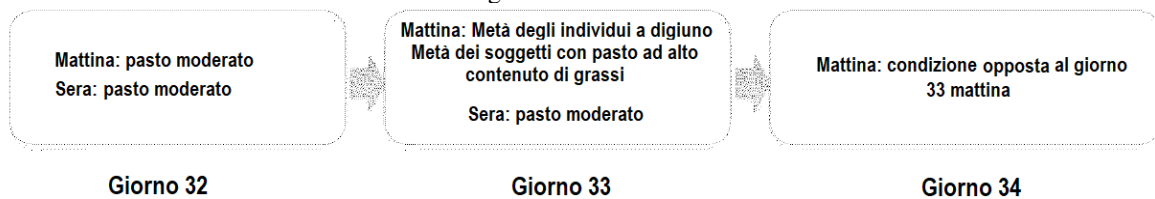
Abbreviazioni: AUC = area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo zero fino al tempo dell'ultimo campione quantificabile (0-t) o estrapolato all'infinito (0-∞), C_{max} = concentrazione plasmatica massima; n = Numero di soggetti; NB 8/90 a digiuno = Due compresse tristrato di naltrexone SR 8 mg/bupropione SR 90 mg somministrate in condizioni a digiuno (Riferimento, Trattamento A); NB 8/90 a stomaco pieno = Due compresse tristrato di naltrexone SR 8 mg /bupropione SR 90 mg somministrate in condizioni a stomaco pieno (Test 2, Trattamento C); SD = Deviazione standard; SR = Rilascio prolungato ; $t_{1/2}$ = $t_{1/2}$ emi-vita di eliminazione terminale apparente; T_{max} = Tempo per raggiungere la concentrazione plasmatica massima; CI del 90% = intervallo di confidenza del 90%; %CV = Coefficiente in percentuale di variazione; %MR = Rapporto delle medie geometriche dei minimi quadrati.

Esempio 2: Effetto del cibo su naltrexone e bupropione allo stato stazionario

Uno studio allo stato stazionario, in aperto, di fase I, è stato eseguito per valutare la farmacocinetica plasmatica di compresse di NB in condizioni a stomaco pieno e a digiuno. Un'estensione dello studio ha consentito la valutazione dell'effetto del cibo sulla farmacocinetica di compresse NB. La somministrazione allo stato stazionario fornisce un'opportunità per osservare l'accumulo di bupropione e metaboliti e stimare pertanto meglio l'ampiezza delle interazioni farmacocinetiche attese dopo somministrazione cronica.

I giorni 1-31 dello studio sono stati destinati alla analisi primaria della farmacocinetica del metopropolo nel contesto di un dosaggio allo stato stazionario di compresse NB. Ai soggetti (n=18) è stata somministrata una compressa IR da 50 mg di metopropolo i giorni 1 e 31. NB è stato aumentato in termini di dosaggio ogni settimana da una singola compressa NB 8/90 al giorno il giorno 3 ad una dose massima di NB 32/360 (due compresse NB 8/90 BID) partendo dal giorno 24. In clinica (giorni 1-3 e 27-31), sono stati forniti pasti standardizzati prima della somministrazione e del campionamento farmacocinetico. Questi pasti erano a contenuto moderato di grassi e calorie. Ai soggetti è stato indicato di assumere il farmaco dello studio con cibo durante la fase dello studio ambulatoriale (giorni 4-26).

Dopo il giorno 31, ai soggetti (n=11; 7 maschi, 4 femmine; età media = 34 anni; intervallo = 19-45 anni) è stata fornita l'opzione di partecipare ad un periodo di prolungamento del trattamento di 3 giorni progettato per valutare gli effetti del cibo sulla farmacocinetica del naltrexone e del bupropione. La valutazione è stata progettata per consentire i confronti tra le condizioni a stomaco pieno (o un pasto "moderato", o un pasto ad alto contenuto di grassi, ad alto contenuto di calorie) e tra entrambe le condizioni a stomaco pieno e a digiuno. La sequenza di trattamento dello studio di estensione era la seguente:



I dati della farmacocinetica di naltrexone e bupropione successivamente ad un pasto moderato sono stati ottenuti il giorno 30. I soggetti arruolati nella estensione opzionale hanno continuato la somministrazione con dosaggio

BID (con pasti moderati) fino al giorno 32. Il giorno 33, i soggetti sono stati randomizzati in un rapporto all'incirca di 1:1 per la somministrazione della dose mattutina del farmaco dello studio o allo stato a digiuno o allo stato a stomaco pieno con un pasto ad alto contenuto di grassi (57%), ad alto contenuto calorico (910 kcal). Alla dose serale, il giorno 33, il farmaco dello studio è stato somministrato con il cibo (pasto "moderato"). Per il giorno 34, ai soggetti è stata somministrata la loro dose mattutina nella condizione opposta a quella che avevano ricevuto la mattina del giorno 33. I giorni 33 e 34, campioni farmacocinetici sono stati raccolti per naltrexone, bupropione, e loro rispettivi metaboliti prima della somministrazione e per 12 ore di campionamento successivamente alla dose mattutina. Agli scopi di studiare gli effetti del cibo, i confronti sono stati tra la farmacocinetica del giorno 30 (pasto "moderato") e le condizioni a digiuno e con pasto ad alto contenuto di grassi somministrati il giorno 33 e il giorno 34.

Un riepilogo dei confronti degli effetti del cibo nei soggetti con somministrazione di compresse NB 8/90 è anche fornito in Tabella 1. La Tabella 3 mostra un riepilogo e il confronto statistico di parametri farmacocinetici allo stato stazionario di naltrexone e bupropione in diverse condizioni di pasto. La variazione della composizione del pasto prima della dose mattutina da pasto a moderato-grasso, a moderato contenuto calorico a pasto ad alto contenuto di grasso, ad alto contenuto-calorico non aveva effetto sui valori di parametro di C_{max} e AUC_{0-12} del naltrexone, con rapporti di media geometrica e CI per il confronto entro l'intervallo di bioequivalenza di 80-125%. Tuttavia, il limite inferiore CI del 90% per il confronto di C_{min} era al di sotto del limite inferiore dell'80%. I risultati per 6 β -naltrexolo erano simili a quelli per il naltrexone, ad eccezione del fatto che la CI del 90% per C_{min} rientrava nell'intervallo dell'80-125%.

La somministrazione di due compresse NB 8/90 successivamente a pasto a moderato contenuto di grassi, moderato contenuto calorico e successivamente al pasto ad alto contenuto di grassi, ad alto contenuto calorico ha determinato, rispettivamente, l'81% e il 92% di valori di C_{max} di naltrexone superiori (ossia, 1,8 volte e 1,9 volte il valore della condizione a digiuno) e il 70% di valore AUC_{0-12} superiori (per entrambi i pasti (ossia, il valore di 1,7 volte della condizione a digiuno) rispetto alla somministrazione in condizioni a digiuno. L'effetto sui valori C_{min} era inferiore e non costante con un C_{min} superiore al 10% per il pasto a moderato contenuto di grassi,

moderato contenuto calorico rispetto alla condizione a digiuno e un C_{\min} inferiore del 12% per un pasto ad alto contenuto di grassi, ad alto contenuto calorico rispetto alla condizione a digiuno. Contrariamente agli effetti osservati con naltrexone, nessun tipo di pasto è risultato influire sui parametri di esposizione di $\delta\beta$ -naltrexolo. Ad eccezione di C_{\max} nella condizione ad alto contenuto di grassi rispetto a digiuno, che era leggermente aumentata, tutti i parametri e CI del 90% rientravano nell'intervallo dell'80-125%.

La variazione della composizione del pasto prima della dose mattutina da un pasto a moderato contenuto di grassi, moderato contenuto calorico ad un pasto ad alto contenuto di grassi, ad alto contenuto calorico non aveva effetto sull'assorbimento del bupropione da due compresse NB 8/90. I rapporti di media geometrica e CI del 90% per i confronti dei parametri C_{\max} , C_{\min} e AUC_{0-12} del bupropione, successivamente a pasto ad alto contenuto di grassi, ad alto contenuto calorico rispetto a pasto a moderato contenuto di grassi, moderato contenuto calorico hanno indicato una variazione del ~10% in C_{\max} , e tutti i parametri rientravano completamente nell'intervallo di bioequivalenza dell'80-125%.

La somministrazione di due compresse NB 8/90 successivamente ad un pasto a moderato contenuto di grassi, moderato contenuto calorico e successivamente ad un pasto ad alto contenuto di grassi, ad alto contenuto calorico dimostrava che il cibo complessivamente non aveva effetto sull'esposizione minima e complessiva al bupropione rispetto alla somministrazione allo stato a digiuno con rapporti di media geometrica e CI del 90% per i confronti di entrambi C_{\min} e AUC_{0-12} contenuti entro l'intervallo di bioequivalenza dell'80-125%. La somministrazione con cibo è risultata in una C_{\max} di bupropione che era all'esterno dell'intervallo di bioequivalenza rispetto alla somministrazione allo stato a digiuno, con rapporto di media geometrica (CI del 90%) di 117% (107,95% - 127,25%), rispettivamente, per la condizione a moderato contenuto di grassi, moderato contenuto calorico rispetto alla condizione a digiuno, e 128% (118,72% - 137,95%), rispettivamente per la condizione ad alto contenuto di grassi, ad alto contenuto calorico rispetto alla condizione a digiuno. Lo stato prandiale non aveva alcun effetto sui metaboliti del bupropione o sul PAWC, con tutti i rapporti di media geometrica e CI del 90% che rientravano nell'intervallo dell'80-125%.

Riepilogando, in individui con una terapia con naltrexone/bupropione allo stato stazionario, la somministrazione

di due compresse NB 8/90 successivamente ad un pasto a moderato contenuto di grassi, moderato contenuto calorico o successivamente ad un pasto ad alto contenuto di grassi, ad alto contenuto calorico ha determinato valori di C_{max} e AUC_{0-12} di naltrexone sostanzialmente superiori e valori di C_{max} di bupropione moderatamente, superiori rispetto allo stato a digiuno.

Tabella 3. Sommario e analisi statistica dei parametri di farmacocinetica del naltrexone e bupropione plasmatici nello studio di estensione dell'Esempio 2 (n = 11)

Parametro PK	Media aritmetica \pm SD (%CV) ^a		
	NB 8/90 a stomaco pieno pasto moderato giorno 30	NB 8/90 a digiuno giorno 33 o 34	A stomaco pieno/digiuno % MR (CI del 90%) ^b
Naltrexone			
C_{max} (ng/mL)	2.60 \pm 1.02 (39.4%)	1.47 \pm 0.710 (48.2%)	180.53 (154.76 - 210.61)
T_{max} (ore)	2.00 (1.00, 3.00)	0.75 (0.75, 1.50)	Non applicabile
AUC_{0-12} (ng·ore/mL)	11.74 \pm 4.45 (37.9%)	7.07 \pm 2.88 (40.8%)	169.70 (155.90 - 184.73)
C_{min} (ng/mL)	0.195 \pm 0.105 (53.8%)	0.172 \pm 0.0758 (44.0%)	110.04 (89.98 - 134.57)
Bupropione			
C_{max} (ng/mL)	156 \pm 52.5 (33.6%)	131 \pm 38.2 (29.1%)	117.20 (107.95 - 127.25)
T_{max} (ore)	3.00 (1.50, 4.00)	1.99 (1.25, 3.00)	Non applicabile
AUC_{0-12} (ng·ore/mL)	1055.81 \pm 263.05 (24.9%)	964.76 \pm 249.16 (25.8%)	109.70 (104.74 - 114.89)
C_{min} (ng/mL)	39.3 \pm 9.61 (24.5%)	41.6 \pm 10.4 (24.9%)	94.73 (89.52 - 100.25)
	NB 8/90 a stomaco pieno pasto moderato giorno 30	NB 8/90 a stomaco pieno pasto ad alto contenuto di grassi giorno 33 o 34	da alto contenuto di grassi a moderato contenuto di grassi %MR (90% CI) ^b
Naltrexone			
C_{max} (ng/mL)	2.60 \pm 1.02 (39.4%)	2.84 \pm 1.53 (53.9%)	105.17 (90.15 - 122.69)
T_{max} (ore)	2.00 (1.00, 3.00)	3.00 (1.25, 6.00)	Non applicabile
AUC_{0-12} (ng·ore/mL)	11.74 \pm 4.45 (37.9%)	11.79 \pm 4.68 (39.7%)	100.20 (92.04 - 109.07)
C_{min} (ng/mL)	0.195 \pm 0.105 (53.8%)	0.159 \pm 0.0895 (56.4%)	80.15 (65.54 - 98.02)
Bupropione			
C_{max} (ng/mL)	156 \pm 52.5 (33.6%)	167 \pm 43.4 (26.0%)	109.47 (100.83 - 118.86)
T_{max} (ore)	3.00 (1.50, 4.00)	3.00 (1.50, 6.00)	Non applicabile

AUC ₀₋₄ (ng·ore/mL)	1055.81 ± 263.05 (24.9%)	1077.71 ± 244.24 (22.7%)	102.53 (97.90 - 107.38)
C _{min} (ng/mL)	39.3 ± 9.61 (24.5%)	38.8 ± 9.53 (24.6%)	98.51 (93.09 - 104.24)
	NB8/90 a digiuno, giorno 33 o 34	NB 8/90 a stomaco pieno, pasto ad alto contenuto di grassi giorno 33 o 34	Stomaco pieno/digiuno %MR (CI del 90%) ^b
Naltrexone			
C _{max} (ng/mL)	1.47 ± 0.710 (48.2%)	2.84 ± 1.53 (53.9%)	191.64 (155.28 - 236.52)
T _{max} (ore)	0.75 (0.75, 1.50)	3.00 (1.25, 6.00)	Non applicabile
AUC ₀₋₄ (ng·ore/mL)	7.07 ± 2.88 (40.8%)	11.79 ± 4.68 (39.7%) ^a	169.97 (150.53 - 191.92)
C _{min} (ng/mL)	0.172 ± 0.0758 (44.0%)	0.159 ± 0.0895 (56.4%)	88.39 (69.26 - 112.80)
Bupropione			
C _{max} (ng/mL)	131 ± 38.2 (29.1%)	167 ± 43.4 (26.0%)	127.97 (118.72 - 137.95)
T _{max} (ore)	1.99 (1.25, 3.00)	3.00 (1.50, 6.00)	Non applicabile
AUC ₀₋₄ (ng·ore/mL)	964.76 ± 249.16 (25.8%)	1077.71 ± 244.24 (22.7%)	111.94 (107.31 - 116.77)
C _{min} (ng/mL)	41.6 ± 10.4 (24.9%)	38.8 ± 9.53 (24.6%)	92.79 (88.12 - 97.70)
<p>a = T_{max} è presentato come valore mediano (minimo, massimo)</p> <p>b = Calcolato in base ai parametri ln-trasformati.</p> <p>Abbreviazioni: AUC = area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo zero fino al tempo dell'ultimo campione quantificabile (0-t) o estrapolato all'infinito (0-∞), C_{max} = concentrazione plasmatica massima; n = Numero di soggetti; NB 8/90 a stomaco pieno (pasto moderato) = Due compresse tristrato di naltrexone SR 8 mg/bupropione SR 90 mg BID, somministrate in condizioni a stomaco pieno (Trattamento D24); NB 8/90 a digiuno = Dose mattutina di due compresse tristrato di naltrexone SR 8 mg/bupropione SR 90somministrate in condizioni a digiuno; NB 8/90 a stomaco pieno (pasto ad alto contenuto di grasso) = Dose mattutina di due compresse tristrato di naltrexone SR 8 mg/bupropione SR 90 mg, somministrate in condizioni a stomaco pieno; SD = Deviazione standard; SR = Rilascio prolungato; t_{1/2} = t_{1/2}, emi-vita di eliminazione terminale apparente; T_{max} = tempo per raggiungere la concentrazione plasmatica massima; CI del 90% = intervallo di confidenza del 90 per cento; %CV = Coefficiente di variazione percentuale; %MR = Rapporto della media geometrica dei minimi quadrati.</p>			

Esempio 3: Naltrexone e bupropione con un pasto a moderato contenuto di grassi, moderato contenuto calorico

Due studi incrociati, in aperto, sono stati confrontati per valutare gli effetti di un pasto a moderato contenuto di grassi, moderato contenuto calorico allo stato a digiuno sulla farmacocinetica del naltrexone e del bupropione dopo una singola dose. A volontari adulti sani in un primo studio incrociato a singola dose, in aperto, (n=20) sono state somministrate due compresse NB 8/90 in una condizione a digiuno. A volontari adulti sani in un secondo studio incrociato, a singola dose, in aperto (n=18) sono state somministrate due compresse NB 8/90 appena dopo un pasto a moderato contenuto di grassi (23%), moderato contenuto calorico (575 kcal) (analogo alle condizioni dietetiche in prove di Fase 3 per la perdita di peso con una terapia con naltrexone/bupropione combinata).

Un sommario dei confronti dell'effetto del cibo in soggetti con somministrazione di compresse NB 8/90 è anche fornito in Tabella 1. La Tabella 4 presenta i risultati di confronti statistici tra le condizioni a stomaco pieno (ossia, il secondo studio) e a digiuno (ossia, il primo studio). Il pasto a moderato contenuto di grassi, moderato contenuto calorico aumentava C_{max} e $AUC_{0-\infty}$ del naltrexone del 114% e dell'80%), rispettivamente, rispetto alla condizione a digiuno (ossia, 2,1 volte e 1,8 volte il valore della condizione a digiuno, rispettivamente). La farmacocinetica del bupropione non era significativamente influenzata da questo tipo di pasto, con C_{max} e AUC leggermente inferiori in condizioni a stomaco pieno rispetto alle condizioni a digiuno. L'effetto del pasto a moderato contenuto di grassi, moderato contenuto calorico sulla farmacocinetica del naltrexone e del bupropione era pertanto meno marcato rispetto all'effetto del cibo dopo un pasto ad alto contenuto di grassi, ad alto contenuto calorico in condizioni a singola dose, ma rimaneva statisticamente significativo per il naltrexone.

Tabella 4. Confronti statistici esplorativi dei parametri farmacocinetici del naltrexone e del bupropione plasmatici in condizioni a stomaco pieno e a digiuno per l'Esempio 3 (popolazione valutabile, n = 18).

Parametro PK *	Media aritmetica \pm SD (%CV) ^b	
	NB 8/90 a digiuno	NB 8/90 a stomaco pieno
Naltrexone		
C_{max} (ng/mL)	1.34 \pm 0.763 (57.0%)	2.65 \pm 1.18 (44.5%)
T_{max} (ore)	1.27 (0.75, 4.00)	2.00 (0.75, 6.00)
$t_{1/2}$ (ore)	5.07 \pm 3.87 (76.4%)	3.70 \pm 1.85 (50.0%)
AUC_{0-t} (ng·ore/mL)	8.30 \pm 6.41 (77.2%)	13.41 \pm 6.93 (51.6%)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·ore/mL)	8.55 \pm 6.46 (75.6%)	13.63 \pm 7.15 (52.4%)
Bupropione		
C_{max} (ng/mL)	156 \pm 36.9 (23.7%)	154 \pm 55.4 (35.9%)
T_{max} (ore)	2.07 (1.50, 4.01)	3.02 (1.00, 6.00)
$t_{1/2}$ (ore)	19.83 \pm 3.24 (16.3%)	15.87 \pm 2.84 (17.9%)
AUC_{0-t} (ng·ore/mL)	1496.01 \pm 323.04 (21.6%)	1303.75 \pm 310.06 (23.8%)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·ore/mL)	1574.93 \pm 346.49 (22.0%)	1384.85 \pm 330.19 (23.8%)

a = Il soggetto 1 nello studio NB-239 è stato escluso a causa di vomito. Il soggetto 9 nello studio NB-237 è stato escluso a causa di vomito.

b = T_{max} è presentato come valore mediano (minimo, massimo)

c = Calcolato in base ai parametri ln-trasformati.

Abbreviazioni: AUC = area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo zero fino al tempo dell'ultimo campione quantificabile (0-t) o estrapolato all'infinito(0- ∞), C_{max} = concentrazione plasmatica massima; n = Numero di soggetti; NB 8/90 a digiuno = Due compresse tristrato di naltrexone SR 8 mg/bupropione SR 90 mg somministrate in condizioni a digiuno (Trattamento di riferimento D); NB 8/90 a stomaco pieno = Due compresse tristrato di naltrexone SR 8 mg/bupropione SR 90 somministrate con pasto a moderato contenuto calorico, moderato contenuto di grassi (Trattamento di Riferimento B); SD = Deviazione standard; SR = Rilascio prolungato; $t_{1/2}$ = $t_{1/2}$, emi-vita di eliminazione terminale apparente; T_{max} = tempo per raggiungere la concentrazione plasmatica massima; CI del 90% = intervallo di confidenza del 90 per cento; %CV = Coefficiente di variazione percentuale; %MR = Rapporto della media geometrica dei minimi quadrati.

Esempio 4: Studio dell'effetto del cibo su naltrexone e bupropione

È condotto uno studio per valutare la farmacocinetica plasmatica di compresse NB in condizioni a digiuno e a stomaco pieno. I gruppi di trattamento consistono in pazienti a cui è stato indicato di: (1) assumere una singola dose di due compresse NB 8/90 senza cibo; (2) assumere una singola dose di due compresse NB 8/90 con cibo; o (3) assumere due compresse NB 8/90 con cibo durante uno stato stazionario di somministrazione di NB 8/90. Campioni ematici sono stati raccolti per la determinazione delle concentrazioni plasmatiche di naltrexone, bupropione e loro rispettivi metaboliti pre-dose (basale) e a punti temporali indicati post-dose.

Quando NB 8/90 è assunto con il cibo, AUC e C_{max} per naltrexone aumentano notevolmente. Quando NB 8/90 è assunto con cibo durante uno stato stazionario di somministrazione di NB 8/90, AUC e C_{max} per il naltrexone aumentano significativamente.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica per l'uso in terapia, comprendente una formulazione a rilascio prolungato di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e una formulazione a rilascio prolungato di bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui detta composizione è somministrata con cibo.
2. Composizione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui la quantità di detto bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile è nell'intervallo da circa 90 mg a circa 360 mg al giorno, e la quantità di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile è nell'intervallo da circa 4 mg a circa 32 mg al giorno.
3. Composizione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui detto naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile comprende una formulazione non sequestrata di naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile.
4. Composizione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui detto naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile è somministrato insieme al bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile.
5. Composizione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui detto naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile è somministrato prima o dopo il bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile.
6. Composizione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui detto naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e detto bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile sono in una singola forma farmaceutica.
7. Composizione farmaceutica per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto cibo comprende un pasto ad alto contenuto di grassi.
8. Composizione farmaceutica per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, in cui detto cibo comprende un pasto selezionato dal gruppo costituito da un pasto a moderato contenuto calorico e moderato contenuto di grassi di circa 575 calorie e grasso che rappresenta circa il 23% del contenuto calorico totale; un pasto ad alto contenuto calorico, ad alto contenuto di grassi di circa 1000 calorie e grasso che rappresenta circa il

50% del contenuto calorico totale; e un pasto che rientra in un intervallo definito da detto pasto a moderato contenuto calorico, moderato contenuto di grassi e detto pasto ad alto contenuto calorico, ad alto contenuto di grassi.

9. Composizione farmaceutica per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, in cui detto cibo comprende un pasto a moderato contenuto calorico, a moderato contenuto di grassi.

10. Composizione farmaceutica per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui il programma di trattamento per detto naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e detto bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile è:

circa 8 mg di detto naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e circa 90 mg di detto bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile per la prima settimana di trattamento;

circa 16 mg di detto naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e circa 180 mg di detto bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile per la seconda settimana di trattamento;

circa 24 mg di detto naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e circa 270 mg di detto bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile per la terza settimana di trattamento; e

circa 32 mg di detto naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e circa 360 mg di detto bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile per la quarta e qualsiasi settimana successiva di trattamento.

11. Composizione farmaceutica per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e detto bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile sono somministrati come due compresse da 8 mg di naltrexone a rilascio prolungato due volte al giorno e due compresse da 90 mg di bupropione a rilascio prolungato due volte al giorno.

12. Composizione farmaceutica per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e detto bupropione o un suo sale farmaceuticamente accettabile sono somministrati per almeno 28 settimane.

13. Composizione farmaceutica per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto naltrexone o un suo sale farmaceuticamente accettabile e detto bupropione o un suo sale farmaceuticamente

accettabile sono somministrati per almeno 56 settimane.

14. Composizione farmaceutica per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la composizione è per l'uso nell'influenzare la perdita di peso, nel ridurre fattori di rischio cardiovascolare, nell'aumentare la sensibilità all'insulina, nel ridurre il desiderio ardente di cibo, nel trattare condizioni di grasso viscerale, nel mitigare l'aumento di peso o nel promuovere la perdita di peso quando si smette di fumare, o nel fornire una terapia per la perdita di peso in pazienti con depressione maggiore.

Si dichiara che la presente traduzione è perfettamente conforme al testo originale.

Il mandatario

Società Italiana Brevetti S.p.A.