



등록특허 10-2391511



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년04월26일

(11) 등록번호 10-2391511

(24) 등록일자 2022년04월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

*A61K 31/485* (2006.01) *A61K 31/137* (2006.01)

*A61P 3/04* (2006.01)

(52) CPC특허분류

*A61K 31/485* (2013.01)

*A61K 31/137* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7015625(분할)

(22) 출원일자(국제) 2011년12월02일

심사청구일자 2021년06월22일

(85) 번역문제출일자 2021년05월24일

(65) 공개번호 10-2021-0063473

(43) 공개일자 2021년06월01일

(62) 원출원 특허 10-2020-7011510

원출원일자(국제) 2011년12월02일

심사청구일자 2020년05월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2011/063177

(87) 국제공개번호 WO 2012/075459

국제공개일자 2012년06월07일

(30) 우선권주장

61/419,395 2010년12월03일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

Thomas A. Wadden 외. Obesity (Silver Spring).

2011년, Vol. 19, No. 1, pp. 110-120

US07682633 A

US20080013026 A1

US20080058407 A1

(73) 특허권자

오렉시젠 세라퓨틱스 임크.

미국 92037 캘리포니아 라 콜라 수트 200 노스 토레이 펀스 코트 3344

(72) 발명자

플래나간, 손

미국 캘리포니아 92128 샌디에고 비아 코르시니 14083

듀나예비치, 에두아르도

미국 캘리포니아 91362 웨스트레이크 빌리지 딥 우드 드라이브 1030

(74) 대리인

특허법인에이아이피

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 김미화

(54) 발명의 명칭 날트렉손 요법에서 약물 생체이용률의 증가

### (57) 요약

날트렉손 요법에서 약물 생체이용률을 증가시키기 위한 조성물, 용도, 방법 및 키트가 개시된다.

(52) CPC특허분류

**A61P 3/04** (2018.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

서방형 제형의 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 서방형 제형의 부프로피온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물로, 상기 조성물이 체중 감량에 영향을 미치거나, 식탐을 감소시키거나, 내장 지방 상태를 치료하거나, 체중 증가를 완화시키거나 금연 동안의 체중 감소를 촉진시키거나, 주요 우울증 환자에서 체중 감소 요법을 제공하는 것 중 하나 이상의 치료용이며, 상기 조성물이 음식과 함께 투여되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 부프로피온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양이 1일 90mg 내지 360mg의 범위이고, 상기 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양이 1일 4mg 내지 32mg의 범위인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 비-격리된 제형의 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 상기 부프로피온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 동시에 투여하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 상기 부프로피온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 이전 또는 이후에 투여되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 상기 부프로피온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 단일 용량 형태인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 음식이 고지방 식이인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 음식이,

총 칼로리 함량의 23%를 차지하는 지방 및 575 칼로리의 중앙값 칼로리, 중앙값 지방 식이;

총 칼로리 함량의 50%를 차지하는 지방 및 1000 칼로리의 고칼로리, 고지방 식이; 및

상기 중앙값 칼로리, 중앙값 지방 식이와 상기 고칼로리, 고지방 식이에 의해 정해지는 범위 내에 속하는 식이로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 음식이, 중앙값 칼로리, 중앙값 지방 식이를 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 상기 부

프로피온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료 스케줄이,

치료의 첫주에 8mg의 상기 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 90mg의 상기 부프로피온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염;

치료의 제2 주에, 16mg의 상기 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 180mg의 상기 부프로피온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염;

치료의 제3 주에, 24mg의 상기 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 270mg의 상기 부프로피온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염; 및

치료의 제4 주 및 후속의 주 동안, 32mg의 상기 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 360mg의 상기 부프로피온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 투여되는, 약제학적 조성물.

### 청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 상기 부프로피온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 1일 2회 2개의 8mg의 서방형 정제의 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 1일 2회 2개의 90mg의 서방형 정제의 부프로피온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 투여되는, 약제학적 조성물.

### 청구항 12

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 상기 부프로피온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 적어도 28주간 투여되는, 약제학적 조성물.

### 청구항 13

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 상기 부프로피온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 적어도 56주간 투여되는, 약제학적 조성물.

### 청구항 14

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본원은 미국 가특허 출원 시리즈 번호 61/419,395 (2010년 12월 3일 출원)에 대해 우선권을 주장하고, 이는 그 전체가 참고로 본원에 포함되어 있다.

[0002] 본 발명은 날트렉손 요법에서 약물 생체이용률을 증가시키기 위한 조성물, 용도, 방법, 및 키트에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0003] 부프로피온과의 병용 요법에서 날트렉손을 이용하는 약물 요법은 과체중 및 비만, 심혈관 위험 인자, 인슐린 저항성, 음식 갈망, 내장 지방 상태, 흡연, 및 주요 우울증을 포함하는 다양한 의약적 상태의 치료에 대해 조사되고 있다. 매일 또는 달리 규칙적 요법에서 날트렉손의 잠재적 용도에도 불구하고, 날트렉손-함유 생성물에 대한 현재 승인된 처방 정보는 약동학에 대한 음식의 효과를 시험하는 연구를 언급하지 않는다. 더욱이, WE11BUTRIN SR®에 대한 현재 승인된 처방 정보는 부프로피온 노출에 대한 음식의 효과의 특징을 나타내지만, 단지 11% 증가 및 농도 시간 곡선 (AUC) 하의 면적에서 17% 증가를 보고한다. 그 결과, 음식 또는 음식 효과에 대해, 단독으로 또는 브프로피온과 병용한 날트렉손에 대한 처방 정보에서 지도 또는 제한은 없다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0004] 발명의 요약

[0005] 뜻밖의 음식 효과는 날트렉손을 이용하는 약물 요법에 대해 이제 확인되었다. 본원에 기재된 임상시험에

따르면, 음식과 함께 날트렉손 및 부프로피온의 투여가 긍정적인 음식 효과를 나타내는 각각의 이들 약물의 생체이용률을 뜻밖에 증가시킨다는 것을 드러낸다. 예를 들면, 날트렉손 및 부프로피온을 포함하는 체중 감소 치료를 높은 지방, 높은 칼로리 다이어트와 함께 과체중 또는 비만인 개인에게 투여하는 것은  $C_{max}$  및 각각의 이들 약물의 AUC를 개선하고, 그렇게 함으로써 체중 감소 치료의 효능을 개선한다. 식이 제한(예를 들면, 과체중 또는 비만의 치료, 심혈관 위험 인자, 인슐린 저항성, 음식 갈망, 또는 내장 지방 상태)을 전형적으로 수반하는 치료와 함께 높은 지방, 높은 칼로리 다이어트를 보통 때는 추천, 투여 또는 취하지 않지만, 본원에 기재된 방법은 날트렉손 단일요법 또는 조합된 요법을 광범위한 식품과 함께 투여하는 것을 수반하는 요법을 제공한다.

## 과제의 해결 수단

[0006]

본원에 기재된 관찰을 고려하여, 약물 생체이용률을 증가시키고, 증대된 요법을 제공하고, 이들 효과에 관한 정보를 개인에게 제공하는 방법을 포함하는, 날트렉손 단일요법 및 조합된 요법과 연관된 긍정적인 음식 효과를 설명하는 방법에 대한 필요가 존재한다. 날트렉손 및 조합된 날트렉손/부프로피온 요법을 향상시키는 방법 및 키트를 포함하는, 이들 뜻밖의 결과를 활용하는 방법 및 키트가 본원에 개시되어 있다.

[0007]

구현예에서, 하기를 포함하는, 과체중 또는 비만을 치료하는 방법이 제공된다: 과체중 또는 비만이 있는 개인을 확인하는 단계; 및 치료적 유효량의 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 개인에게 음식과 함께 투여하는 단계.

[0008]

구현예에서, 하기를 포함하는, 날트렉손 치료를 개인에게 제공하는 방법이 제공된다: 그 치료가 필요한 개인에게 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하는 단계; 및 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 음식과 함께 취하면 동일한 양의 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 음식없이 취한 것과 비교하여 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 생체이용률이 증가한다는 것을 나타내는 인쇄된 정보를 개인에게 제공하는 단계.

[0009]

구현예에서, 하기를 포함하는, 날트렉손 치료를 개인에게 제공하는 방법이 제공된다: 그 치료가 필요한 개인에게 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하는 단계; 및 설명서를 개인에게 제공하여 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 음식과 함께 취하는 단계.

[0010]

구현예에서, 하기를 포함하는, 증대된 날트렉손 요법을 개인에게 제공하는 방법이 제공된다: 상기 개인에게 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 약 4 mg 내지 약 32 mg/1일 범위의 양으로 음식과 함께 투여하는 단계.

[0011]

구현예에서, 하기를 포함하는 키트가 제공된다: 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 적어도 1의 복용 형태를 포함하는 용기; 및 상기 용기와 연관된 인쇄된 정보, 여기서 상기 인쇄된 정보는, 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 음식과 함께 취하면 동일한 양의 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 음식없이 취한 것과 비교하여 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 생체이용률이 증가한다는 것을 언급한다.

[0012]

구현예에서, 하기를 포함하는 키트가 제공된다: 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 적어도 1의 복용 형태 및 개인이 날트렉손을 음식과 함께 취하도록 하는 그것과 연관된 인쇄된 정보.

[0013]

구현예에서, 하기를 포함하는, 체중 감소 처방계획을 개인에게 제공하는 방법이 제공된다: 과체중 또는 비만의 치료가 필요한 개인을 확인하는 단계; 개선된 다이어트 및 운동을 포함하는 생활방식을 변화시키도록 개인에게 조언하는 단계; 및 개인에게 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 설명서와 함께 제공하여 조성물을 음식과 함께 취하도록 하는 단계.

[0014]

구현예에서, 하기를 포함하는, 과체중 또는 비만의 치료의 효능을 최대화하는 방법이 제공된다: 음식 유무에 따라 취할 때 조성물의 생체이용률에 관한 정보를 포함하는 제품 라벨을 판독하는 단계로서, 상기 조성물은 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 단계; 조성물을 음식 유무에 따라 취하면 제품 라벨 정보를 기반으로 하는 조성물의 생체이용률을 증가시키는지를 측정하는 단계; 및 조성물을 음식과 함께 취하면 조성물의 생체이용률을 증가시킨다는 측정을 기초로 상기 조성물을 음식과 함께 투여하는 단계.

[0015]

구현예에서, 하기를 포함하는, 환자의 과체중 또는 비만의 치료의 효능을 최대화하는 방법이 제공된다: 음식 유무에 따라 취할 때 조성물의 생체이용률에 관한 정보를 포함하는 제품 라벨을 판독하는 단계로서, 상기 조성물은 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포

함하는 단계; 상기 조성물을 음식 유무에 따라 투여하면 제품 라벨 정보를 기반으로 하는 조성물의 생체이용률을 증가시키는지를 측정하는 단계; 및 조성물을 음식과 함께 취하면 조성물의 생체이용률을 증가시킨다는 측정을 기초로 환자가 상기 조성물을 음식과 함께 취하도록 하는 단계.

[0016] 구현예에서, 하기를 포함하는, 체중 감소 조성물을 음식과 함께 취하도록 하는 설명서로 환자의 수용상태를 개선하는 방법이 제공된다: 환자에게 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 체중 감소 조성물을 제공하는 단계; 상기 환자에게 체중 감소 조성물을 음식과 함께 취하도록 하는 단계; 및 상기 조성물을 음식과 함께 취하면 동일한 양의 조성물을 음식없이 취하는 것과 비교하여 상기 조성물의 생체이용률을 증가시킨다는 것을 환자에게 알림으로써 상기 조성물을 음식과 함께 취할 때 환자의 수용상태를 증가시키는 단계.

[0017] 구현예에서, 하기를 포함하는, FDA 승인된 체중 감소 약물을 제공하는 방법이 제공된다: 개인에게 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물 및 음식 유무와 함께 취할 때 조성물의 생체이용률에 관한 정보를 포함하는 상기 조성물용 FDA 승인된 제품 라벨을 제공하는 것.

[0018] 본원에 개시된 어떤 구현예에서, 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은 약 4 mg 내지 약 32 mg/1일의 범위이고; 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은 약 90 mg 내지 약 360 mg/1일의 범위이고; 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 비-격리된 제형을 포함하고; 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 적어도 1은 지속 방출 제형 내에 있고; 각각의 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 지속 방출 제형 내에 있고; 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 동시에 투여되고; 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 전에 또는 그 후에 투여되고; 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 단일 복용 형태이고; 단일 복용 형태는 알약 정제, 및 캡슐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 투여되거나 투여 1회 이상 / 1일 투여에 적당하고; 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 투여되거나 2회 이상 / 1일 투여에 적당하고; 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 함께 단일 복용 형태이고, 여기서 단일 복용 형태는 4 mg, 8 mg, 또는 16 mg의 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하거나 그와 유사한 양을 포함하고 90 mg 또는 180 mg의 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하거나 그와 유사한 양을 포함하고, 여기서 각각의 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 지속 방출 제형 내에 있다.

[0019] 본원에 개시된 어떤 구현예에서, 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 생체이용률은 음식 없이 투여된 동일한 양의 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 생체이용률과 비교하여 증가되고; 생체이용률의 증가는 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 최대 혈장 농도 ( $C_{max}$ ) 또는 흡수도 (AUC)의 증가를 포함하고; 생체이용률의 증가는, 단식 상태 동안에 취한 동일한 양의 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 비교하여 식사와 함께 취할 때의 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 대해 약 91% 내지 약 271% 범위의  $C_{max}$ 의 증가 및 약 70% 내지 약 107% 범위의 AUC의 증가를 포함하고; 생체이용률의 증가는, 단식 상태 동안에 취한 동일한 양의 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 비교하여 식사와 함께 취할 때의 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 대해  $C_{max}$ 의 약 3.7-배 증가 및 약 2.1-배 AUC의 증가를 포함하고/하거나; 생체이용률의 증가는, 단식 상태 동안에 취한 동일한 양의 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 비교하여 식사와 함께 취한 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 대해  $C_{max}$ 의 약 1.9-배 증가 및 AUC의 약 1.7-배 증가를 포함한다.

[0020] 본원에 개시된 어떤 구현예에서, 본 방법은 추가로, 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 다중 시간 간격 용량으로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 시간 간격 용량의 적어도 1은 음식과 함께 투여되고; 본 방법은 추가로, 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능

한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 다중 시간 간격 용량으로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 각각의 시간 간격 용량은 음식과 함께 투여되고; 본 방법은 추가로, 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공 또는 투여하는 것을 포함하고; 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 4 mg 내지 32 mg/1일의 범위 또는 그의 유사한 양으로 제공 또는 투여되고/되거나; 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 90 mg 내지 360 mg/1일의 범위 또는 그의 유사한 양으로 제공 또는 투여된다.

[0021] 본원에 개시된 어떤 구현예에서, 음식은 고지방 식사를 포함하고/하거나; 음식은 총 칼로리 함량의 23% 또는 그와 유사한 것을 설명하는 약 575 칼로리 및 지방의 중앙값 칼로리, 중앙값 지방 식사, 총 칼로리 함량, 및 중앙값 칼로리의 50% 또는 그와 유사한 것을 설명하는 1000 칼로리 및 지방의 고칼로리, 고지방 식사, 중앙값 지방 식사 및 고칼로리, 고지방 식사로 한정된 범위 내에 있는 섭식으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 섭식을 포함한다.

[0022] 본원에 개시된 어떤 구현예에서, 개인은 과체중 또는 비만이고/하거나; 개인은 비만 또는 과체중을 겪고 있고, 치료적 유효량의 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 비만 또는 과체중을 치료하기 위해 제공 또는 투여된다.

[0023] 본원에 개시된 어떤 구현예에서, 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 개인 본원에 기재된 설명서에 따라 개인에게 투여되고; 인쇄된 정보는, 생체이용률의 증가가 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의  $C_{max}$  또는 AUC의 증가를 포함한다는 것을 나타내고; 인쇄된 정보는 단식 상태 동안에 취한 동일한 양의 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 비교하여 식사와 함께 취할 때 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 대해 약 91% 내지 271%의  $C_{max}$ 의 증가 및 약 70% 내지 107%의 AUC의 증가를 나타내고; 인쇄된 정보는 추가로, 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 음식과 함께 취하면 동일한 양의 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 음식없이 취한 것과 비교하여 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 생체이용률이 증가하는 것을 언급하고; 및/또는 인쇄된 정보는 키트의 판매를 위해 정부 기관에게 요구되는 정보를 포함한다.

[0024] 본원에 개시된 어떤 구현예에서, 키트는 추가로, 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 적어도 1의 키트 형태를 포함하고; 키트는 여러 날 동안 복용량을 제공하고, 여기서 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 복용량은 약 4 mg 내지 32 mg/1일의 범위이고; 키트는 여러 날 동안 복용량을 제공하고, 여기서 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 복용량은 약 90 mg 내지 360 mg/1일의 범위이고/하거나; 키트는 추가로, 용기를 포함하고, 여기서 상기 용기는 적어도 1의 복용 형태를 포함하고, 여기서 인쇄된 정보는 상기 용기와 연관된다.

[0025] 본원에 개시된 어떤 구현예에서, 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료 계획은 하기이다: 제 1 치료 기간 동안 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 제 1 양; 제2 치료 기간 동안 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 제2 양, 여기서 상기 제2 양은 제 1 양에 대해 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 약 2배 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 약 2배를 포함함; 제3 치료 기간 동안 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 제3 양, 여기서 상기 제3 양은 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 약 3배 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 약 3배를 포함함; 및 제4 치료 기간 동안 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 제4 양, 여기서 상기 제4 양은 제 1 양에 대해 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 약 4배 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 약 4배를 포함함.

[0026] 본원에 개시된 어떤 구현예에서, 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료 계획은 치료 제 1 주 동안 약 8 mg의 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이고 약 90 mg의 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이며; 치료 제 2 주 동안 약 16 mg의 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이고 약 180 mg의 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이며; 치료 제 3 주 동안 약 24 mg의 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이고 약 270 mg의 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이며; 치료 제 4 주 및 임의의 차후 주 동안 약 32 mg의 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이고 약 360 mg의 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

- [0027] 본원에 개시된 어떤 구현예에서, 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 지속 방출 날트렉손의 2개의 8 mg 정제로서 1일 2회 및 지속 방출 부프로피온의 2개의 90 mg 정제로서 1일 2회 투여된다.
- [0028] 본원에 개시된 어떤 구현예에서, 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 적어도 28 주 동안 투여되고; 또는 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 적어도 56 주 동안 투여된다.
- [0029] 본 발명의 구현예는 본원에 개시된 구현예 중 어떤 하나에 기재된 바와 같이 과체중 또는 비만을 치료하기 위한, 약제의 제조 중 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 포함한다.
- [0030] 본 발명의 구현예는 본원에 개시된 구현예 중 어떤 하나에 기재된 바와 같이 조합된 날트렉손/부프로피온 체중 감소 요법에서 약물 생체이용률을 증가시키기 위한, 약제의 제조 중 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 포함한다.
- [0031] 본 발명의 구현예는 본원에 개시된 구현예 중 어떤 하나에 기재된 바와 같이 증대된 날트렉손 요법을 개인에게 제공하기 위한, 약제의 제조 중 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 포함한다.
- [0032] 본 발명의 구현예는 본원에 개시된 구현예 중 어떤 하나에 기재된 바와 같이 체중 감소 처방계획을 개인에게 제공하기 위한, 약제의 제조 중 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 포함한다.
- [0033] 본 발명의 구현예는 본원에 개시된 구현예 중 어떤 하나에 기재된 바와 같이 과체중 또는 비만의 치료의 효능을 최대화하기 위한, 약제의 제조 중 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 포함한다.
- [0034] 본 발명의 구현예는 본원에 개시된 구현예 중 어떤 하나에 기재된 바와 같이 체중 감소 조성물을 음식과 함께 취하도록 하는 설명서로 환자 수용상태를 향상시키기 위한, 약제의 제조 중 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 포함한다.
- [0035] 본 발명의 구현예는 본원에 개시된 구현예 중 어떤 하나에 기재된 바와 같이 FDA 승인된 체중 감소 약물을 제공하기 위한, 약제의 제조 중 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 포함한다.
- [0036] 본 발명의 구현예는 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 본원에 개시된 구현예 중 어떤 하나에 기재된 바와 같이 과체중 또는 비만을 치료하기 위한 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0037] 본 발명의 구현예는 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 본원에 개시된 구현예 중 어떤 하나에 기재된 바와 같이 조합된 날트렉손/부프로피온 체중 감소 요법에서 약물 생체이용률을 증가시키기 위한 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0038] 본 발명의 구현예는 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 본원에 개시된 구현예 중 어떤 하나에 기재된 바와 같이 증대된 날트렉손 요법을 개인에게 제공하기 위한 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0039] 본 발명의 구현예는 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 본원에 개시된 구현예 중 어떤 하나에 기재된 바와 같이 체중 감소 처방계획을 개인에게 제공하기 위한 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0040] 본 발명의 구현예는 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 본원에 개시된 구현예 중 어떤 하나에 기재된 바와 같이 과체중 또는 비만의 치료의 효능을 최대화하기 위한 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0041] 본 발명의 구현예는 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 본원에 개시된 구현예 중 어떤 하나에 기재된 바와 같이 체중 감소 조성물을 음식과

함께 취하도록 하는 설명서서 환자 수용상태를 향상시키기 위한 약제학적 조성물을 포함한다.

[0042] 본 발명의 구현에는 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 본원에 개시된 구현에 중 어떤 하나에 기재된 바와 같이 FDA 승인된 체중 감소 약물을 제공하기 위한 약제학적 조성물을 포함한다.

[0043] 본 발명의 구현에는 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 본원에 개시된 구현에 중 어떤 하나에 기재된 바와 같이 과체중 또는 비만을 치료하기 위한 키트를 포함한다.

[0044] 본 발명의 구현에는 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 본원에 개시된 구현에 중 어떤 하나에 기재된 바와 같이 조합된 날트렉손/부프로피온 체중 감소 요법에서 약물 생체이용률을 증가시키기 위한 키트를 포함한다.

[0045] 본 발명의 구현에는 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 본원에 개시된 구현에 중 어떤 하나에 기재된 바와 같이 증대된 날트렉손 요법을 개인에게 제공하기 위한 키트를 포함한다.

[0046] 본 발명의 구현에는 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 본원에 개시된 구현에 중 어떤 하나에 기재된 바와 같이 체중 감소 처방계획을 개인에게 제공하기 위한 키트를 포함한다.

[0048] \*

[0049] \*본 발명의 구현에는 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 본원에 개시된 구현에 중 어떤 하나에 기재된 바와 같이 과체중 또는 비만의 치료의 효능을 최대화하기 위한 키트를 포함한다.

[0050] 본 발명의 구현에는 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 본원에 개시된 구현에 중 어떤 하나에 기재된 바와 같이 체중 감소 조성물을 음식과 함께 취하도록 하는 설명서로 환자 수용상태를 향상시키기 위한 키트를 포함한다.

[0051] 본 발명의 구현에는 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 본원에 개시된 구현에 중 어떤 하나에 기재된 바와 같이 FDA 승인된 체중 감소 약물을 제공하기 위한 키트를 포함한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0053] 바람직한 구현예의 상세한 설명

[0054] 본원에 기재된 다양한 구현에는 날트렉손 및 조합된 날트렉손/부프로피온 요법에서 날트렉손 및/또는 부프로피온의 생체이용률을 증가시키는 방법을 제공한다. 날트렉손 및/또는 부프로피온의 생체이용률의 증가는 다양한 요법을 향상시킬 수 있다. 예를 들면, 증가된 생체이용률은 더 효과적인 투여로 될 수 있다. 일부 구현예에서, 더 효과적인 투여은 개인에게 투여될 날트렉손 및/또는 부프로피온의 더 낮은 복용량을 허용한다. 일부 구현예에서, 음식과 함께 한 날트렉손 및/또는 부프로피온의 투여는 날트렉손, 부프로피온, 또는 다른 약물과 연관된 역효과의 빈도 및/또는 심각도를 또한 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 부작용의 감소로 치료에 의한 환자 수용상태가 개선된다. 음식과 함께 한 날트렉손 또는 조합된 날트렉손/부프로피온 요법의 투여는 일반적으로, 생체이용률이 낮을 대에도 가변성이 높은 경향이 있기 때문에 날트렉손 또는 조합된 날트렉손/부프로피온 요법과 연관된 약동학의 일관성을 도한 개선할 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 개선된 일관성은 날트렉손, 부프로피온, 또는 다른 약물에 대한 더 큰 투여 확실성 및 개선된 안전성 및/또는 내약성을 허용한다.

[0055] 용어 "부프로피온"은 부프로피온, 약제학적으로 허용가능한 부프로피온 염 (무수 형태, 예를 들면, 무수 부프로피온 포함), 부프로피온 대사물 (예를 들면, 하이드록시부프로피온, 트레오하이드로부프로피온, 및 에리트로하이드로부프로피온), 부프로피온 이성질체, 또는 그의 혼합물의 유리 염기를 의미하도록 일반적인 방식으로 사용될 수 있다. "부프로피온"에 대한 본원의 언급은, 맥락이 달리 분명히 나타내지 않으면 모든 그와 같은 형태를 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0056] 용어 "날트렉손"은 날트렉손, 약제학적으로 허용가능한 날트렉손 염 (히드레이트 및 무수 형태, 예를 들면, 날트렉손 하이드로클로라이드 디히드레이트 및 무수 날트렉손 하이드로클로라이드 포함), 날트렉손 대사물, 날트

렉손 이성질체, 또는 그의 혼합물의 유리 염기를 의미하도록 일반적인 방식으로 사용될 수 있다. "날트렉손"에 대한 본원의 언급은 맥락이 달리 분명히 나타내지 않으면 모든 그와 같은 형태를 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0057] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 투여되는 유기체에 대해 유의미한 자극을 야기하지 않고 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 없애지 않는 화합물의 제형을 의미한다. 약제학적 염은 일상적인 실험과정에 의해 얻을 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염의 비제한적인 예는 부프로피온 하이드로클로라이드, 라다파신 하이드로클로라이드, 날트렉손 하이드로클로라이드, 및 6- $\beta$  날트렉솔 하이드로클로라이드를 포함한다.

[0058] 본 개시내용 내내, 특정한 화합물이 명칭, 예를 들면, 부프로피온 또는 날트렉손으로 언급될 때, 본 개시내용의 범위는 명명된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아마이드, 또는 대사물을 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들면, 본원의 구현예들 중 어떤 것에서, 날트렉손 (예를 들면, 6- $\beta$  날트렉솔)의 활성형 대사물은 날트렉손과 병용하여 또는 그 대신에 사용될 수 있다. 본원의 구현예들 중 어떤 것에서, S,S-하이드록시부프로피온 (즉, 라다파신)을 포함하는 부프루피온의 활성형 대사물은 부프로피온과 병용하여 또는 그 대신에 사용될 수 있다.

[0059] 용어 "지속 방출"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 당해분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이 그의 통상적인 의미를 갖고 따라서 비제한 예로써, 복용 형태로부터 장시간에 걸쳐 약물의 조절 방출을 포함한다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 지속 방출 복용 형태는 필적하는 즉시 방출 형태의 비율 보다 더 느린 방출 비율, 예를 들면, 즉시 방출 복용 형태의 방출 비율의 80% 미만을 갖는 것이다.

[0060] 당해분야의 숙련가는 참조 표준으로 이용하는데 적절한 즉시 방출 날트렉손 제형이 날트렉손 하이드로클로라이드, 또는 그의 등가물의 REVIA® 브랜드로서 상업적으로 널리 이용가능한 즉시 방출 날트렉손 제형이라는 것을 이해할 것이다. 당해분야의 숙련가는 참조 표준으로 이용하는데 적절한 즉시 방출 부프로피온 제형이 부프로피온, 또는 그의 등가물의 WE11BUTRIN® 브랜드로서 상업적으로 널리 이용가능한 즉시 방출 부프로피온 제형이라는 것을 또한 이해할 것이다. 미국 정부는, 처방 약물이 표시될 수 있고 따라서 날트렉손 하이드로클로라이드의 REVIA® 브랜드 및 부프로피온의 WE11BUTRIN® 브랜드에 대한 본원의 언급은 당해분야의 숙련가에게 잘 공지된, 고정된 확실한 의미를 갖는 방식으로 조절한다.

[0061] 용어 "경구 복용 형태"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 당해분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이 그의 통상적인 의미를 가지며 따라서 비제한 예로써, 약물의 제형 또는 알약, 정제, 코아, 캡슐, 타원형 당의정, 느슨한 분말, 용액, 및 서스펜션을 포함하는, 인간에 투여가능한 형태의 약물을 포함한다.

[0062] 용어 "음식 효과"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 투여 다음의 약물의 흡수에 영향을 미칠 수 있는 현상을 의미한다. 음식 효과는 흡수가 감소될 때는 "부정적"인 것으로 칭하거나, 흡수가 증가되고 (예를 들면, AUC에 의해 반영된 바와 같이) 생체이용률의 증가로서 나타낼 때는 증가로서 나타낼 때는 "긍정적"인 것으로 칭한다. 음식 효과는 전체 흡수와는 독립적으로 최대 농도 ( $C_{max}$ ), 또는 최대 농도 ( $T_{max}$ )에 도달하는 시간의 변화를 또한 의미 할 수 있다. 그 결과, 일부 약물은 바람직하게는 최적 원하는 효과를 달성하기 위해 단신 또는 섭식 조건 하에서 취할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어들 "음식과 함께" 및 "섭식된"은 상호교환적으로 사용될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어들 "음식없이", "단식된", 및 "공복"은 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0063] 용어들 체중 증가를 "완화하는" 또는 "완화"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 예를 들면, 약물의 투여 또는 생활 활동의 변화와 연관된 체중 증가의 양을 방지 또는 감소시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 체중 증가의 완화는 날트렉손 또는 부프로피온 중 단 하나가 투여되거나 어떤 것도 투여되지 않을 때 전형적으로 경험된 체중 증가의 양에 대해 측정된다.

[0064] 체중 감소의용어 "촉진"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 치료 기간의 적어도 일부 동안에 기준선 체중에 대해 체중 감소를 야기하는 것을 포함한다. 이는, 초기에 일부 체중을 얻지만, 치료 과정 동안에 치료 시작 전에 기준선에 대해 체중을 잃는 개인, 뿐만 아니라 치료 기간의 말기에 잃은 체중의 일부 또는 모두를 다시 얻는 개인을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 치료 기간의 말기에, 개인은 기준선에 대해 체중을 잃었다. 바람직한 구현 예에서, 날트렉손 및 부프로피온이 투여된 환자의 체중 증가의 완화 또는 체중 감소의 촉진은, 날트렉손 또는 부프로피온이 투여되지 않거나 단지 하나만 투여될 때보다 더 크다, 및 더 바람직하게는 2개의 화합물을 투여하는 적어도 부가, 또는 더 많은 부가, 또는 상승 효과가 달성된다.

[0065] 용어들 "약력학적 프로파일" 또는 "약동학"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 당해분야의 숙련가에 의해 이해되

는 바와 그의 통상적인 의미를 가지며 따라서 비제한 예로써, 대상체에의 약물의 투여 다음에 약물의 플로팅 농도 (예를 들면 혈장 또는 혈청)로부터 경시적으로 얻은 곡성의 측정을 포함한다. 따라서 약력학적 프로파일은 적당한 모집단에 투여될 때 특정한 약물 또는 복용 형태의 약동학을 특성화하기 위해 사용될 수 있는 약력학적 파라미터 또는 파라미터의 세트를 포함한다. 다양한 약력학적 파라미터는 당해분야의 숙련가에게 공지되어 있고, 그 파라미터는 농도 대 시간 곡선 하의 면적(AUC), 마지막 정량화가능 샘플 시간까지 시간 0으로부터 농도 시간 곡선 하의 면적( $AUC_{0-12}$ ), 무한대로 외삽된 시간 0으로부터 농도 시간 곡선 하의 면적 ( $AUC_{1-\infty}$ ), 2회/1일 투여 동안에 정상적인 상태 투여 간격 또는 시간 0 내지 12 시간에 걸친 농도 시간 곡선 하의 면적( $AUC_{0-12}$ ), 투여 후 최대 농도 (예를 들면 혈장/혈청) ( $C_{max}$ ), 및 투여 후 최대 농도 (예를 들면 혈장/혈청)에 도달하는 시간 ( $T_{max}$ )을 포함한다.  $AUC_{last}$ 는 마지막 시점의 시간까지 투여 시간으로부터 혈장 농도 대 시간 곡선 하에서 면적을 나타낸다. 약력학적 파라미터는, 예를 들면, 단일 복용량 또는 정상상태에 대해 당해분야의 숙련가에게 공지된 다양한 방식으로 측정될 수 있다. 약력학적 프로파일 (예를 들면,  $C_{max}$ )의 1 이상의 차이는 2개의 제형 사이의 약력학적 구별성을 나타낼 수 있다.

- [0066] 용어 "격리된"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 약물을 포함하는 복용 형태의 투여 다음에 실질적으로 방출되지 않는 약물을 의미한다. 예를 들면, 모르핀 설레이트 및 날트렉손을 포함하는 복용 형태는 예를 들면 그 전체가 참고로 및 모든 목적을 위해 본원에 포함되어 있는 미국 특허 공보 번호 2009/0162450에서 기재된 바와 같이 복용 형태의 온전한 버전의 투여 다음에 날트렉손의 생체내 방출을 크게 감소시키는 방식으로 제형되었고, 상기 공보는 격리된 날트렉손의 기재하는 목적을 비제한적으로 포함한다.
- [0067] 본원에 기재된 구현에 중 어떤 것에서, 치료 방법은 대안적으로 용도 청구항, 예컨대 스위스 타입 용도 청구항을 수반할 수 있다. 예를 들면, 조성물을 과체중 또는 비만을 치료하는 방법은 대안적으로 과체중 또는 비만의 치료용 약제의 제조에서 조성물의 용도, 또는 과체중 또는 비만의 치료용 조성물의 용도를 포함할 수 있다.
- [0068] 당해분야의 숙련가는, 약력학적 파라미터가 예를 들면 본원에서 제시된 실시에에서 기재된 바와 같이 당해분야의 숙련가에 의해 공지되고 허용된 임상시험 방법을 사용하여 참조 표준에 대한 비교에 의해 결정될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 약물의 약동학은 환자로부터 환자로 변할 수 있기 때문에, 그와 같은 임상시험은 일반적으로 다중 환자, 및 수득한 데이터의 적절한 통계적 분석 (예를 들면, 90% 신뢰도에서 ANOVA)를 수반한다. 약력학적 파라미터의 비교는 당해분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이 용량-조정된 기준을 기초로 할 수 있다.
- [0069] 약력학적 프로파일은 날트렉손 단독의 치료, 또는 날트렉손 및 하나 이상의 다른 약물 (예컨대 부프로피온)의 조합된 치료를 음식과 함께 수용한 환자 모집단을 분석하고 상기 모집단을 음식 없이 동일한 치료를 받은 필적하는 환자 모집단과 비교하여 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 약력학적 특성은 단일-약물 복용량 후에 측정되고, 한편 다른 것에서, 정상상태에서 측정된다. 일부 구현예에서, 약동학은 혈장 날트렉손 및/또는 활성 날트렉손 대사물 (예를 들면, 6 $\beta$ -날트렉솔) 농도 프로파일을 모니터링하여 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 약동학은 혈장 부프로피온 및/또는 활성 부프로피온 대사물 (예를 들면, 트레오하이드로부프로피온) 농도 프로파일을 모니터링 하여 결정될 수 있다.
- [0070] 생체이용률의 증가는 당해분야의 숙련가에게 공지된 1 이상의 측정을 사용하여 결정될 수 있고, 그 예인  $AUC$ ,  $C_{max}$ , 또는  $T_{max}$ 의 증가 각각은 독립적으로, 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 600%, 700%, 또는 그 초과, 또는 이들 값들의 임의의 2개에 의해 한정된 범위 내 (예를 들면, 5%-500%, 10%-400%, 또는 20%-300%)인 증가일 수 있고, 여기서 증가는 참조 치료와 비교된 바와 같다 (예를 들면, 단식 상태 또는 상이한 공급 상태).
- [0071] 바람직한 구현예에서, 날트렉손, 부프로피온, 또는 그의 대사물의 생체이용률은 생물학적 동등성에 대해 표준 80% - 125% 범위 밖에 있다. 예를 들면,  $C_{max}$ 에 대한 90% 신뢰도 간격 ("CI") 또는 날트렉손에 대한  $AUC$ 는 참조 치료의 125%보다 더 높을 수 있다 (예를 들면, 단식 상태 또는 상이한 공급된 상태).
- [0072] 날트렉손 단일요법 또는 조합된 요법과 함께 취한 음식은 바람직하게는 소비후 빠르게 흡수되지 않는 충분한 벌크 및 지방 함량을 갖는 딱딱한 음식이다. 바람직한 구현예에서, 취한 음식은 식사이다.
- [0073] 일부 구현예에서, 음식은 단일 투여로 취해진다. 일부 구현예에서, 음식은 반복된 투여로 취해진다. 일부 구현 예에서, 음식은, 정상적인 상태에 도달할 때까지 반복된 투여로 취해진다. 예를 들면, 음식은, 날트렉손 및/또는 부프로피온의  $C_{max}$ 가 정상적인 상태에 도달할 때까지 치료 동안에 규칙적 간격 3 시간 / 1일로 취해질 수 있

다.

[0074] 일부 구현예에서, 음식은 날트렉손 또는 조합된 날트렉손/부프로피온 요법의 투여 전에, 그와 동시에 또는 추후에 취한다. 일부 구현예에서, 음식의 소비와, 날트렉손 또는 조합된 날트렉손/부프로피온 요법의 투여 사이의 시간은 약 5, 10, 15, 30, 45, 또는 60 분 이상, 또는 이전 값 중 임의의 2개에 의해 한정되는 범위이다. 일부 구현예에서, 음식의 소비와, 날트렉손 또는 조합된 날트렉손/부프로피온 요법의 투여 사이의 시간은 일관되고, 한편 다른구현예에서, 음식의 소비와, 날트렉손 또는 조합된 날트렉손/부프로피온 요법의 투여 사이의 시간은 변한다. 날트렉손 및 부프로피온을 별도로 취한 구현예에서, 음식의 소비와 날트렉손의 투여 사이의 시간은 음식의 소비와 부프로피온의 투여 사이의 시간과 상이할 수 있다.

[0075] 일부 구현예에서, 제공하는 행위는 본원에 기재된 조성물을 공급, 획득, 또는 투여 (자가투여 포함)하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 음식을 "제공하는"은 음식을 스스로 얻고 소비하는 개인을 포함한다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 개인은 본원에서 제공된 방법에 따라 소비하는 식사를 선택하고 구매한다.

[0076] 일부 구현예에서, 날트렉손 또는 조합된 날트렉손/부프로피온 요법에서 약물 생체이용률을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 날트렉손을 이용하여 개인을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개인에게, 날트렉손 또는 조합된 날트렉손/부프로피온 요법을 음식과 함께 취하기 위해 생체이용률 및/또는 설명서에 관한, 바람직하게는 인쇄된 정보가 제공된다. 일부 구현예에서, 날트렉손 요법을 강화하는 방법이 제공된다.

[0077] 일부 구현예에서, 본원에서 제공된 방법, 예컨대 약물 생체이용률을 증가시키거나 증대된 요법을 제공하는 방법은 치료의 투여 동안에 사용된다. 일부 구현예에서, 치료는 과체중 또는 비만인 개인에서 체중 감소를 촉진하거나 체중 증가를 완화하는데 효과적이다. 비만은 체질량 지수 (BMI)의 관점에서 정의되었다. BMI는 체중 (kg)/[신장 (m)]<sup>2</sup>으로서 계산된다. 미국 질병 통제 및 예방 센터 (CDC) 및 세계보건기구 (WHO)의 지침에 따라, 20 세 초과인 성인에 대해, BMI는 하기 카테고리 중 하나이다: 18.5 미만은 체중미달로 간주되고, 18.5-24.9은 정상으로 간주되며, 25.0-29.9은 과체중으로 간주되고, 30.0 및 그 초과는 비만인 것으로 간주된다 (세계보건기구. 신체 상태: The use and interpretation of anthropometry. Geneva, Switzerland: 세계보건기구 1995. WHO Technical Report Series).

[0078] 일부 구현예에서, 개인은 적어도  $25 \text{ kg/m}^2$ 의 체질량 지수 (BMI)를 갖는다. 일부 구현예에서, 개인은 적어도  $30 \text{ kg/m}^2$ 의 BMI를 갖는다. 일부 구현예에서, 개인은 적어도  $40 \text{ kg/m}^2$ 의 BMI를 갖는다. 일부 구현예에서, 개인은  $25 \text{ kg/m}^2$  미만의 BMI를 갖거나, 날트렉손 및 부프로피온의 투여 과정 동안에  $25 \text{ kg/m}^2$  미만의 BMI를 발달시킨다. 이들 구현예에서, 차후 체중 증가를 완화시키거나 체중 감소를 촉진하기 위해 건강 또는 미용 목적에 유익할 수 있고, 그렇게 함으로써 BMI를 더욱 더 감소시킨다. 일부 구현예에서, 개인은 과체중 또는 비만인 것으로 의사에 의해 진단되었다. 일부 구현예에서, 개인은 과체중 또는 비만으로서 자가확인된 것을 포함하여 확인되거나, 과체중 또는 비만인 것으로 진단되었던 바와 같이 확인된다.

[0079] 일부 구현예에서, 체중 감소의 촉진은 기준선 체중으로부터 퍼센트 변화에 의해 측정된다. 이들 구현예들 중 일부에서, 체중 감소의 양은 초기 체중의 적어도 약 0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 2.5%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12%, 15%, 또는 그 초과, 또는 이전 값 중 임의의 2개에 의해 한정되는 범위이다. 일부 구현예에서, 체중 감소의 촉진은, 날트렉손 및 부프로피온이 투여되지 않거나 단 하나가 투여될 때 경험한 체중 증가의 양에 대해 체중 증가의 감소로서 측정되고, 체중 증가의 감소량은 적어도 약 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 105%, 110%, 115%, 120%, 또는 그 초과, 또는 이전 값 중 임의의 2개에 의해 한정되는 범위이다.

[0080] 일부 구현예에서, 체중 증가의 완화는 기준선 체중으로부터 퍼센트 변화에 의해 측정된다. 이들 구현예들 중 일부에서, 체중 증가의 양은, 초기 체중의 약 0%, 0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 2.5%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 또는 그 초과, 또는 이전 값 중 임의의 2개에 의해 한정되는 범위이다.

[0081] 일부 구현예에서, 날트렉손 및/또는 부프로피온의 복용량이 조정되어, 환자는 매 6 개월 기준선 체중의 약 3%의 비율로 감소시킨다. 그러나, 환자의 체중 감소의 비율은 환자의 특별한 요구를 기반으로 치료하는 의사에 의해 조정될 수 있다.

[0082] 일부 구현예에서, 체중 증가의 완화 또는 체중 감소의 촉진은 개인에서 포만감을 증가시켜서 일어난다. 일부 구현예에서, 체중 증가의 완화 또는 체중 감소의 촉진은 개인의 식욕을 억제하여 일어난다. 일부 구현예에서, 치

료는 다이어트 및/또는 증가된 활성의 계획을 도입하는 것을 포함한다.

[0083]

일부 구현예에서, 부프로피온 또는 플루옥세틴과 병용하여 날트렉손을 포함하는 날트렉손 또는 병용 요법은 체중 감소에 영향을 주고, 심혈관 위험 인자를 감소시키고, 인슐린 민감도를 증가시키고, 음식 갈망을 감소시키고, 내장 지방 병태를 치료하고, 체중 증가를 완화시키거나 체중 감소를 흡연 중단 동안 촉진하거나, 주요 우울증이 있는 환자에서 체중 감소 요법을 제공하는데 충분한 양이다. 그와 같은 치료 방법의 비제한 예는 하기에 개시되어 있다: 미국 특허 번호 7,375, 111 및 7,462,626; 미국 특허 공보 번호 2007/0275970, 2007/0270450, 2007/0117827, 2007/0179168, 2008/0214592, 2007/0128298, 및 2007/0129283; 미국 특허 출원 번호 12/751970, 61/167486, 및 61/293844; 및 WO 2009/158114, 이를 각각은 참고로 및 모든 목적을 위해 그 전체가 참고로 본원에 포함되어 있고, 체중 감소에 영향을 주고, 심혈관 위험 인자를 감소시키고, 인슐린 민감도를 증가시키고, 음식 갈망을 감소시키고, 내장 지방 병태를 치료하고, 체중 증가를 완화시키거나 체중 감소를 흡연 중단 동안 촉진하거나, 주요 우울증이 있는 환자에서 체중 감소 요법을 제공하는 방법을 기재하기 위한 목적을 비제한적으로 포함한다. 일부 구현예에서, 심혈관 위험 인자는 하기 중 1 이상을 포함한다: 총 콜레스테롤 수준, LDL 콜레스테롤 수준, HDL 콜레스테롤 수준, 트리글리세라이드 수준, 글루코스 수준, 및 인슐린 수준. 일부 구현예에서, 심혈관 위험 인자는 하기 중 1 이상을 포함한다: 총 콜레스테롤 수준, HDL 콜레스테롤 수준, 및 트리글리세라이드 수준.

[0084]

일부 구현예에서, 본원에 기재된 체중 감소 치료의 증가된 효능은 결과 측정기준에서 개선을 포함한다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 증가된 효능은 체중 감소의 양을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 효능의 증가는 메스꺼움, 변비, 구토, 현기증, 마른 입, 두통, 및 불면증을 비제한적으로 포함하는 부작용의 빈도 또는 심각성을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 증가된 효능은 허리 둘레, 높은- 민감도 C-반응성 단백질 (hs-CRP) 수준, 트리글리세라이드 수준, HDL 콜레스테롤 수준 또는 LDL/HDL 콜레스테롤 수준의 비를 비제한적으로 포함하는 또 하나의 2차 종료점을 향상시킨다. 당해분야의 숙련자가 인식하는 바와 같이, 일부 상황에서, 허리 둘레, hs-CRP 수준, 트리글리세라이드 수준, 및 LDL/HDL 콜레스테롤 수준의 비를 증가시키고, HDL 콜레스테롤 수준을 증가시키는 것이 바람직하다. 일부 구현예에서, 결과 측정기준의 개선은, 약, 또는 적어도, 또는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15, 20 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100%, 또는 이를 값들의 임의의 2개에 의해 한정된 범위 내이다.

[0085]

일부 구현예에서, 치료가 섭식과 함께 취해질 때의 체중 감소의 양은, 치료가 식사 없이 취해질 때의 체중 감소의 양보다 유의미하게 더 많다. 일부 구현예에서, 치료가 고지방 식사와 함께 취해질 때의 체중 감소의 양은, 치료가 식사 없이 취해질 때의 체중 감소의 양보다 유의미하게 더 많다. 일부 구현예에서, 치료가 조합된 날트렉손/부프로피온 요법의 정상상태 동안에 고지방 식사와 함께 취해질 때의 체중 감소의 양은, 체중 감소의 양이 치료가 음식 없이 동일한 조건 하에서 취해질 때의 체중감소의 양보다 유의미하게 더 많다.

[0086]

본원에 기재된 날트렉손 및 날트렉손 병용 요법에 대한 정확한 제형, 투여 경로, 및 복용량은 환자의 상태를 고려해서 개별 의사에 의해 선택될 수 있다. (참고 예를 들면, Fingl 등 1975, "Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1 p. 1). 날트렉손 및 부프로피온의 조합이 바람직한 조합이 아닐지라도, 날트렉손 및 플루옥세틴의 조합이 또한 고려되고 본원의 어디에서도 날트렉손 및 부프로피온의 조합에 대해 치환될 수 있다.

[0087]

일부 구현예에서, 날트렉손 또는 날트렉손 및 부프로피온 각각은 1회 / 1일 투여된다. 일부 구현예에서, 날트렉손 및 부프로피온 각각은 동등 용량으로 나누어지고 1회 초과 / 1일 투여된다. 일부 구현예에서, 날트렉손 및 부프로피온은 상이한 용량의 수로 나누어지고 상이한 횟수 / 1일 투여된다. 하나의 그와 같은구현예에서, 날트렉손 또는 부프로피온 중 하나의 용량은 나누어지고, 한편 다른 것은 용량은 그렇지 않다.

[0088]

일부 구현예에서, 날트렉손 및 부프로피온의 하나 또는 둘 모두는 1, 2, 3, 4, 또는 그 초과 시간 / 1일 투여된다. 하나 또는 둘 모두의 화합물은 1회 미만 / 1일, 예를 들면 매 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14 일, 또는 매 1 또는 2 주, 또는 이전 값 중 임의의 2개에 의해 한정되는 범위에 1회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 투여의 수 / 1일은 일정하다 (예를 들면, 1회 / 1일). 다른구현예에서, 투여의 수는 가변이다. 투여의 수는 복용 형태의 효율성, 관찰된 부작용, 외부 인자 (예를 들면, 또 하나의 약물처치의 변화), 또는 복용 형태가 투여된 시간의 길이에 따라 변할 수 있다.

[0089]

일부 구현예에서, 날트렉손의 1일 용량은 약 4 mg 내지 약 50 mg, 또는 약 4 mg 내지 약 32 mg, 또는 약 8 mg 내지 약 32 mg, 또는 약 8 mg 내지 약 16 mg의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 1일 용량은 약 4 mg, 약 8 mg, 약 12 mg, 약 16 mg, 약 32 mg, 또는 약 48 mg의 날트렉손, 또는 이전 값 중 임의의 2개에 의해 한정되는

범위. 특정한 복용량의 선택은 환자의 체중을 기준으로 할 수 있다. 특정한 복용량의 선택은 또 하나의 공-투여된 화합물의 동일성, 복용량, 및/또는 투여 계획을 기준으로 할 수 있다. 그러나, 일부 구현예에서, 이들 범위 밖의 복용량을 사용하는 것이 필요할 수 있다. 일부 구현예에서, 1일 용량은 단일 경구 복용 형태로 투여된다. 일부 구현예에서, 날트렉손의 1일 용량은 동일하고, 일부 구현예에서, 1일 용량은 상이하다.

[0090] 일부 구현예에서, 부프로피온의 1일 용량은 약 30 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 30 mg 내지 약 360 mg, 또는 약 90 mg 내지 약 360 mg의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 1일 용량은 약 30 mg, 약 90 mg, 약 180 mg, 약 360 mg, 또는 약 450 mg의 부프로피온, 또는 이전 값 중 임의의 2개에 의해 한정되는 범위이다. 특정한 복용량의 선택은 환자의 체중을 기준으로 할 수 있다. 특정한 복용량의 선택은 또 하나의 공-투여된 화합물의 동일성, 복용량 및/또는 투여 계획을 기준으로 할 수 있다. 그러나, 일부 구현예에서, 이들 범위 밖의 복용량을 사용하는 것이 필요할 수 있다. 일부 구현예에서, 1일 용량은 단일 경구 복용 형태로 투여된다. 일부 구현예에서, 부프로피온의 1일 용량은 동일하고, 일부 구현예에서, 1일 용량은 상이하다.

[0091] 본원에 개시된 조성물은 분배되고, 자가투여를 위해 제공되거나 개인에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 조합된 날트렉손/부프로피온 요법은 제3 화합물을 포함한다.

[0092] 일부 구현예에서, 날트렉손 및/또는 부프로피온은 제공되거나 경구 복용 형태로서 투여된다. 일부 구현예에서, 경구 복용 형태는 알약 정제, 코아, 캡슐, 타원형 당의정, 느슨한 분말, 용액, 또는 서스펜션. 바람직한 구현예에서, 경구 복용 형태는 알약 정제, 또는 캡슐의 형태이다. 일부 구현예에서, 조합된 날트렉손/부프로피온 요법은 단일 경구 복용 형태로 제공된다. 일부 구현예에서, 경구 복용 형태는 그 전체가 참고로 및 모든 목적을 위해 본원에 포함되어 있는 미국 특허 공보 번호 2008/0113026에서 기재된 바와 같이 3층 정제의 형태이고, 상기 공보는 비제한적으로 3층 정제를 묘사하기 위한 목적으로 3층 정제의 제조 및 제형 방법, 및 그것을 투여하는 방법을 비제한적으로 포함한다.

[0093] 일부 구현예에서, 날트렉손 및 부프로피온 중 적어도 1은 치료 동안에 가변 빈도와 함께 투여된다. 이들 구현예들 중 일부에서, 가변 빈도는 경시적으로 감소된 빈도를 포함한다. 예를 들면, 날트렉손 및 부프로피온의 하나 또는 둘 모두는 치료에서 초기에 1회 초과 / 1일, 그 다음 나중에는 단지 1회 / 1일 투여된다. 일부 구현예에서, 날트렉손의 1일 용량 및 부프로피온 중 적어도 1은 가변 투여 빈도에도 불구하고 일관된다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 각각의 날트렉손 및 부프로피온 중 2개의 정제는 치료에서 초기에 2회 / 1일 투여되고, 한편 각각의 날트렉손 및 부프로피온 중 4개의 정제는 나중에 1회 / 1일 투여된다. 대안적으로, 일부 구현예에서, 각각의 날트렉손 및 부프로피온 중 1 또는 2개의 정제는 치료에서 나중에 투여되고 여기서 상기 1 또는 2개의 정제는 초기에 2회 / 1일 투여된 날트렉손 및 부프로피온의 2개의 정제 각각으로서 동등한 총 1일 복용량을 갖는다.

[0094] 날트렉손 및 부프로피온의 하나 또는 둘 모두가 조절 방출 또는 지속 방출 (SR) 제형에서 1회 미만 / 1일 투여되는 일부 구현예에서, 용량은, 환자가 본원에 기재된 1일 용량과 거의 동일한 1일 용량을 수용하도록 선택된다.

[0095] 일부 구현예에서, 날트렉손은, 단독 또는 병용 치료로, 날트렉손의 격리된 형태가 아니다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 날트렉손은 비-격리된, 조절 방출 제형에 있다. 일부 구현예에서, 날트렉손은 비-격리된, 지속 방출 제형 내에 있다. 바람직한 구현예에서, 날트렉손의 적어도 50%는 투여 24 시간 내에 방출된다.

[0096] 일부 구현예에서, 날트렉손 또는 부프로피온 중 적어도 하나는 치료의 기간 내내 일관된 1일 복용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 날트렉손 또는 부프로피온 중 적어도 하나는 치료 기간 동안 가변 1일 복용량으로 투여된다. 이들 구현예들 중 일부에서, 1일 용량은 1일 복용량을 경시적으로 증가시키는 것을 포함한다. 이들 구현예들 중 일부에서, 1일 용량은 1일 복용량을 경시적으로 감소시키는 것을 포함한다.

[0097] 일부 구현예에서, 날트렉손 및 부프로피온은 별도로 투여된다. 일부 구현예에서, 날트렉손 및 부프로피온은 날트렉손 및 부프로피온을 포함하는 단일 약제학적 조성물에서 투여된다. 일부 구현예에서, 날트렉손 또는 부프로피온 중 적어도 하나는 지속 방출 또는 조절 방출 제형 내에 있다. 예를 들면, 날트렉손의 지속 방출 형태는 하기에 기재되어 있다: 그 전체가 참고로 및 모든 목적을 위해 본원에 포함되어 있는 미국 특허 공보 번호 2007/0281021, 이는 날트렉손 및 부프로피온의 지속 방출 형태를 묘사하기 위한 목적으로 그것을 적당한 복용 형태로 제조 및 제형하는 방법, 및 그것을 투여하는 방법을 비제한적으로 포함한다. 일부 구현예에서, 날트렉손 또는 부프로피온 중 적어도 하나는 생리적으로 허용가능한 담체, 희석제, 또는 부형제, 또는 이들의 조합물과 함께 투여된다. 날트렉손/부프로피온 조합, 그의 제형, 및 그것을 투여하는 방법의 비제한 예는 하기에 개시되

어 있다: 둘 모두는 그 전체가 참고로 및 모든 목적을 위해 본원에 포함되어 있는 미국 특허 번호 7,375,111 및 7,462,626, 이는 날트렉손 및 부프로피온의 조합을 기재하기 위한 목적으로, 그것을 적당한 복용 형태로 제조 및 제형하는 방법, 및 그것을 투여하는 방법을 비제한적으로 포함한다. 날트렉손 및 날트렉손/부프로피온 조합의 용도 또는 투여에 대한 본원의 언급은 본원에 개시되거나 언급된 모든 투여 방식을 포함하는 것으로 이해될 것이고, 상기 투여 방식은 비제한적으로 별도의 투여, 단일 복용 형태에서의 투여, 염, 및/또는 대사물에서의 투여, 및/또는 지속 방출 형태에서의 투여를 포함한다. 본원의 화합물의 제형 및 투여의 기술은 하기에서 발견될 수 있다: "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, 제18판, 1990, 이는 그 전체가 참고로 본원에 포함되어 있다.

[0098] 일부 구현예에서, 날트렉손은 부프로피온 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 날트렉손은 부프로피온 다음에 투여된다. 일부 구현예에서, 날트렉손 및 부프로피온은 공-투여된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 공투여는 단일 복용 형태, 또는 거의 동일한 시간에 투여되는 별도의 복용 형태에서의 투여를 포함한다.

[0099] 일부 구현예에서, 날트렉손 및 부프로피온의 투여는 약 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 36, 48, 또는 52 주, 또는 이전 값 중 임의의 2개에 의해 한정되는 범위의 기간 동안 계속된다. 일부 구현예에서, 날트렉손 및 부프로피온의 투여는, 질환, 장애, 또는 병태의 증상의 감소가 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 그 초과 주, 또는 이전 값 중 임의의 2개에 의해 한정되는 범위의 기간 동안 안정될 때까지 계속된다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 조합된 날트렉손/부프로피온 요법의 투여는, 개인의 체중 증가의 완화 또는 체중 감소의 촉진이 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 그 초과 주, 또는 이전 값 중 임의의 2개에 의해 한정되는 범위의 기간 동안 안정될 때까지 계속된다. 일부 구현예에서, 날트렉손, 또는 날트렉손 및 부프로피온의 투여는, 개인의 치료가 더 이상 필요없을 때까지 계속된다.

[0100] 일부 구현예에서, 약물을 "투여하는"은 약물을 스스로 얻고 취하는 개인을 포함한다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 개인은 약물을 약국으로부터 얻고 본원에서 제공된 방법에 따라 약물을 자가투여한다.

[0101] 일부 구현예에서, 본 발명은 키트에 관한 것이다. 키트는 날트렉손, 부프로피온, 또는 날트렉손 및 부프로피온을 포함하는 1 이상의 단위 복용 형태를 포함할 수 있다. 단위 복용 형태는 경구 제형일 수 있다. 예를 들면, 단위 복용 형태는 알약, 정제, 또는 캡슐을 포함할 수 있다. 키트는 복수의 단위 복용 형태를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 단위 복용 형태는 용기 내에 있다. 일부 구현예에서, 복용 형태는 날트렉손 및 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 단일 경구 복용 형태이다.

[0102] 본원에 개시된 방법, 조성물 및 키트는 정보를 포함할 수 있다. 상기 정보는 약물의 제조, 사용, 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 처방된 형태일 수 있고, 그 정부기관의 통지는 인간 또는 수의적 투여용 약물의 형태의 정부기관에 의한 승인을 반영한다. 그와 같은 정보는, 예를 들면, 처방 약물, 또는 승인된 제품내 삽입물의 미국 식품의약품안전청에 의해 승인된 표지일 수 있다. 상기 정보는 용량 및 복용 형태, 투여 계획 및 투여 경로, 부작용, 금기, 경고 및 예방조치, 약물 상호작용, 및 특정 인구에서의 사용에 관한 필요 정보를 포함할 수 있고 (참고, 예를 들면, 21 C.F.R. § 201.57 이는 그 전체가 참고로 본원에 포함되어 있다), 일부 구현예에서 약물의 판매용 약물에 상에 존재하거나 그 약물과 연관될 필요가 있다. 상용성 약제학적 담체에서 제형된 본 발명의 지속 방출 날트렉손 제을 포함하는 복용 형태는 또한, 제조되고, 적절한 용기에 담기고, 표시된 병태의 치료를 위해 표지될 수 있다. 일부 구현예에서, 키트는 정부 기관, 예컨대 미국의 식품의약품안전청의 승인을 필요로 하고 그 정부기관에 의해 규제되는 처방 약물의 판매용이다. 일부 구현예에서, 키트는, 예를 들면 미국에서 키트를 판매하기 위해 정부기관, 예컨대 FDA에 의해 요구되는 라벨 또는 제품내 삽입물을 포함한다.

[0103] 정보는 약 4 mg, 약 8 mg, 약 12 mg, 약 16 mg, 약 32 mg, 또는 약 48 mg의 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 복용량으로 단위 복용 형태를 투여하기 위해 설명서를 포함할 수 있다. 정보는 약 30 mg, 약 90 mg, 약 180 mg, 약 360 mg, 또는 약 450 mg의 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 복용량에서 단위 복용 형태를 투여하기 위해 설명서를 포함할 수 있다. 이를 설명서는 다양한 방식으로 제공될 수 있다. 정보는 단위 복용 형태를 투여할 때에 관한 설명서를 포함할 수 있다. 예를 들면, 정보는 또 하나의 약물처치 또는 음식의 투여에 대해 단위 복용 형태를 투여할 때에 관한 설명서를 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 정보는, 개인이 날트렉손, 또는 날트렉손 및 부프로피온을 음식, 바람직하게는 음식과 함께 취하도록 한다.

[0104] 일부 구현예는, 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 음식과 함께 취하면 동일한 양의 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 음식없이 취한 것과 비교하여 날트렉손 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 생체이용률이 증가한다는 바람직하게는 인쇄된 정보를 포함한다. 일부 구현예는, 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 음식과 함께 취하면 동일한 양의 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용

가능한 염을 음식없이 취할 때와 비교하여 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 생체이용률이 증가된다는 바람직하게는 인쇄된 정보를 포함한다. 일부 구현예는, 날트렉손 및 부프로피온, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 음식과 함께 취하면 동일한 양의 날트렉손 및 부프로피온, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 음식없이 취하는 것과 비교하여 날트렉손 및/또는 부프로피온, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 생체이용률이 증가되는 바람직하게는 인쇄된 정보를 포함한다. 일부 구현예는, 날트렉손, 및/또는 부프로피온 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 음식과 함께 취하면 동일한 양의 날트렉손 및 부프로피온, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 음식없이 취하는 것과 비교하여 중증 약물 연관된 부작용이 더 적다는 바람직하게는 인쇄된 정보를 포함한다. 일부 구현예에서, 부작용은 위장 이벤트이다. 일부 구현예에서, 생체이용률, 부작용, 또는 투여 계획에 대한 설명서에 관한 정보는 대상체에게 제공되고, 상기 정보에 기재된 약물처치를 포함하는 복용 형태는 대상체에게 제공되고, 복용 형태는 정보에 따라 투여된다. 일부 구현예에서 대상체는 약물처치가 필요한 환자이다. 일부 구현예에서 약물처치는 본원에서 기재된 바와 같이 질환을 위한 요법으로서 투여된다.

[0105] 설명서 및/또는 정보는 다양한 형태로 존재할 수 있고, 적당한 매체 또는 기판 (예를 들면, 정보가 인쇄된 종이의 조각 또는 조각들), 컴퓨터 판독가능 매체 (예를 들면, 정보가 기록된 디스크, CD, 등), 또는 인터넷을 통해 접근할 수 있는 웹사이트 주소 상의 인쇄된 정보를 포함한다. 인쇄된 정보는 예를 들면, 약물과 함께 포장되거나, 의약품 외에 별도로 환자에게 주어진 의약품용 용기 상에, 의약품과 연관된 라벨 상에 제공될 수 있거나, 환자가 정보를 독립적으로 얻을 수 있는 방식 (예를 들면, 웹사이트)으로 제공될 수 있다. 인쇄된 정보는 또한 환자의 치료와 관여된 의료 돌보미에게 제공될 수 있다. 일부 구현예에서, 정보는 사람에게 경구로 제공된다.

[0106] 일부 구현예는 시판에 적당한 치료 패키지를 포함한다. 일부 구현예는 용기를 포함한다. 용기는 약제학적으로 허용가능한 물질, 예를 들면 종이 또는 판지 상자, 유리 또는 플라스틱 병 또는 자르(jar), 재밀봉가능 백 (예를 들면, 상이한 용기 내에 설치하기 위한 정제의 "재충전"을 유지하기 위해), 또는 치료 계획에 따라 팩 외부에서 누르기 위해 개인 복용량을 갖는 블리스터 팩으로 만들어진 당해기술에 공지된 어떤 종래의 형상 또는 형태일 수 있다. 이용된 용기는 관여된 정확한 복용 형태에 의존할 수 있고, 예를 들면, 종래의 판지 상자는 일반적으로 액체 서스펜션을 보유하기 위해 사용될 수 없었다. 실현가능하게, 하나 초과의 용기는 단일 복용 형태를 판매하기 위해 단일 패키지로 함께 사용될 수 있다는 예를 들면, 정제는 박스 내에 차례차례 포함되는 병에 함유될 수 있다. 팩 및 분배기 뿐만 아니라 경구 복용 형태의 비제한 예는 하기에 개시되어 있다: 모두가 그 전체가 참고로 그리고 모든 목적을 위해 본원에 포함되어 있는 미국 특허 공보 번호 2008/01 10792 및 2008/01 13026, 이는 날트렉손 및 부프로피온의 조합을 기재하기 위한 목적으로, 그것을 적당한 복용 형태로 제조 및 제형하는 방법, 그것을 포장 및 분배하는 방법, 및 그것을 투여하는 방법을 비제한적으로 포함한다.

[0107] 정보는 예를 들면 하기와 의해 용기와 연관될 수 있다: 본원에 기재된 복용 형태를 함유하는 병에 접착식으로 고정된 라벨 (예를 들면, 처방 라벨 또는 별도의 라벨) 상에 쓰여지고; 쓰여진 포장내 삽입물, 예컨대 단위 용량 통을 함유하는 내부 박스로서 내부 용기 내부에 포함되고; 용기 예컨대 박스의 벽에 인쇄된 것과 같은 용기에 직접 적용되고; 또는 예를 들면, 줄(string), 코드(cord) 또는 다른 라인, 매는 밧줄(lanyard) 또는 밧줄(tether) 유형 디바이스의 통해 병의 목에 고정된 지침 카드로서 매어지거나 테이핑됨으로써 부착된다. 정보는 단위 용량 팩 또는 블리스터 팩 또는 물집 카드 상에 직접 인쇄될 수 있다.

[0108] 수많은 및 다양한 변형이 본 발명의 정신으로부터 벗어나지 않으면서 만들어질 수 있다는 것을 당해분야의 숙련가는 이해할 것이다. 따라서, 본원에 개시된 본 발명이 구현예는 단지 설명적이고 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는 것으로 분명히 이해되어야 한다. 본원에 언급된 임의의 참조는 본원에서 논의된 물질에 대한 참조에 의해 그리고 그 전체가 포함된다.

[0109] 실시예

[0110] 하기 실시예는 비-제한적이고 본 발명의 다양한 측면을 단지 대표한다.

[0111] 실시예 1 : 단일 용량 날트렉손 및 부프로피온

[0112] 지속 방출 날트렉손 ("날트렉손 SR") / 지속 방출 부프로피온 ("부프로피온 SR") 조합 3종 정제의 혈장 약동학에 대한 음식의 효과를 평가하기 위해 1상, 개방 지표(open label), 랜덤화, 단일-용량, 3-방식 교차 연구를 수행하였다. 건강한 성인 지원자 (n=18; 15명의 남성, 3명의 여성; 평균 연령 = 37세; 연령 범위 = 21세 내지 59세)를 랜덤화하여, 치료들 사이에 최소 14일의 약효세척단계 (washout)를 포함하는 교차 연구 계획하에 각각 3 가지 치료를 받도록 하였다. 치료는 다음 중의 어느 하나의 단일 용량으로 이루어졌다: (1) 단식 상태하에 2개

의 날트렉손 SR 8 mg / 부프로피온 SR 90 mg 정제 (즉, 2개의 "NB 8/90 정제"); (2) 표준화된 고지방 식사 직후 투여된 2개의 NB 8/90 정제; 또는 (3) 표준화된 보통 지방 식사 직후 투여된 2개의 NB 8/90 정제. 날트렉손, 부프로피온, 및 그의 각각의 대사물에 대한 혈장 농도의 측정을 위한 혈액 샘플을 투약전 (기준선) 15분 이내, 그리고 투약후 0.5 내지 120시간 시점에 측정하였다.

[0113] NB 8/90 정제를 투여한 대상체에서의 음식 효과 비교의 요약은 또한 표 1에 제공된다. 표 2는 음식 공급 상태 (즉, 치료 3) 및 단식 상태 (즉, 치료 1) 사이의 통계적 비교의 결과를 보여준다. 고지방 상태하에 NB 8/90 정제의 투여는, 단식 상태하에 투여된 동일한 정제로 관찰된 값들에 비해, 날트렉손  $C_{max}$  및 AUC 값이 각각 271% 및 107%만큼 증가하였고 (즉, 단식 상태 값의 각각 3.7배 및 2.1배), 부프로피온  $C_{max}$  및 AUC 값이 각각 80% 및 38%만큼 증가하였다 (즉, 단식 상태 값의 각각 1.8배 및 1.4배). 날트렉손 및 부프로피온  $C_{max}$  및 AUC 퍼센트 기하 평균 비의 90% CI는 80% 내지 125% 범위 내에 속하지 않았다. 날트렉손에 대한 중앙값  $T_{max}$  및 분명한 말단 제거  $t_{1/2}$ 는 음식 공급 상태 및 단식 상태 사이에서 날트렉손에 대해 유사하였다. 부프로피온에 있어서, 중앙값  $T_{max}$ 는 단식 상태하에서보다 음식 공급 상태하에서 1시간 더 짧았고; 분명한 말단 제거  $t_{1/2}$  값은 각각 22.70 및 20.44 시간으로 유사하였다. 이것은 음식이 소거를 감소시키지 않지만, 흡수를 다소 증가시키고/시키거나 일차 통과 효과를 감소시킴을 나타낸다.

[0114] 대사물에 관하여,  $C_{max}$ 는, 단식 상태와 비교하여, 고지방 상태하에  $6\beta$ -날트렉솔이 52%, 트레오하이드로부프로피온이 26%, 부프로피온 대사물의 약리적으로 가중된 복합물 (PAWC, 상대 효능에 대해 조정된 모든 부프로피온 관련 활성 대사물에 대한 단일 총 농도)이 40% 증가하였고, 이들 대사물의  $C_{max}$  퍼센트 기하 평균 비에 대한 90% CI의 상한값은 일반적으로 125% 초과였다. 모든 대사물 및 PAWC에 대한 AUC, 및 하이드록시부프로피온 및 에리트로하이드로부프로피온에 대한  $C_{max}$ 는 고지방 상태 및 단식 상태 사이에서 필적하였으며, 모든 90% CI는 80% 내지 125% 범위 내에 있었다.

[0115] 고지방 표준화된 식사와 함께 NB 8/90 정제의 투여는 긍정적인 음식 효과를 초래하였으며, 날트렉손  $C_{max}$  및 AUC는 각각, 대략 300% 및 100% 증가하였고, 부프로피온  $C_{max}$  및 AUC는 각각, 대략 80% 및 40% 증가하였다. 또한, 음식과 조합된 투여는 부작용, 특히 위장 이벤트, 예컨대 메스꺼움을 감소시켰다. 단식 그룹에서는 환자 18명 중 3명은 약물-관련 부작용 (17%)을 경험한 한편, 음식 공급 그룹에서는 환자 16명 중 단지 1명만이 부작용 (6%)을 경험하였다.

[0116] [표 1]

[0117]

NB 8/90 정제가 투여된 대상체에서의 음식 효과 비교의 요약 (퍼센트 기하 최소 제곱 평균 비)

[0118]

[ 2 ]

[0120]

실시예 1로부터 음식 공급 및 단식 상태하에 혈장 날트렉손 및 부프로페온 약동학적 파라미터의 통계적 비교 ( $n = 18$ )

[0121]

실시예 2: 정상 상태 날트렉손 및 부프로피온에 대한 음식 효과

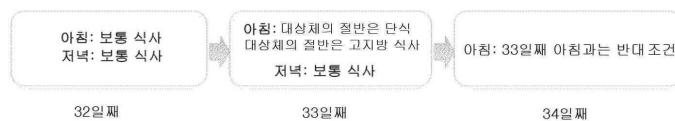
[0123]

음식, 콩, 콩, 떡, 단식, 삼태학에 NB 절제의 협작, 약동학을 평가하기 위해 1상, 개발, 지표, 정상, 삼태, 영국을 수행하였다.

였다. 연구의 연장은 NB 정제의 약동학에 대한 음식 효과의 평가를 가능하게 하였다. 정상 상태에서의 투약은 부프로피온 및 대사물의 축척을 유지하여 만성 투여 후 예상되는 약동학적 상호작용의 크기를 더 잘 측정하는 기회를 제공한다.

[0124] 연구 1 내지 31일은 NB 정제와 함께 정상 상태 투약의 맥락에서 메토프롤롤 약동학의 일차 조사에 소요되었다. 대상체 (n=18)는 1일째 및 31일째에 메토프롤롤 50 mg IR 정제를 제공받았다. NB는, 3일째에 단일 NB 8/90 정제 /1일로부터 24일째에 출발하는 NB 32/360 (2개의 NB 8/90 정제 BID)의 최대 용량까지 매주 상승된 용량이었다. 임상 세팅 (1-3일 및 27-31일)에서, 표준화된 식사를 투약 및 약동학적 샘플추출 전에 제공하였다. 이들 식사는 지방 및 칼로리 함량이 보통이었다. 연구의 외래(4 내지 26일) 단계 동안 연구 약물을 음식과 함께 섭취하도록 대상체에게 지시하였다.

[0125] 31일 후, 대상체 (n=11; 7명의 남성, 4명의 여성; 평균 연령 = 34세; 연령 범위 = 19세 내지 45세)에게 날트렉손 및 부프로피온 약동학에 대한 음식의 효과를 평가하기 위해 설계된 3일 치료 연장 기간에 참여하도록 선택권이 주어졌다. 평가는 음식 공급 상태들 ("보통" 식사, 또는 고지방, 고칼로리 식사 중의 하나) 사이의 비교, 및 음식 공급 상태와 단식 상태 사이의 비교가 가능하도록 설계되었다. 연장 연구의 치료 순서는 다음과 같았다:



[0126]

[0127] 보통 식사 후 날트렉손 및 부프로피온 약동학적 데이터를 30일째에 수득하였다. 선택적 연장 연구에 등록된 대상체는 32일 내내 (보통 식사와 함께) BID 투약을 지속하였다. 33일째에, 대상체를 대략 1:1로 랜덤화하여, 단식 상태 또는 고지방 (57%), 고칼로리 (910 kcal) 식사로 음식 공급된 상태 중의 어느 하나에서 연구 약물의 아침 용량을 제공받았다. 33일째에 저녁 용량의 연구 약물은 음식 ("보통" 식사)과 함께 주어졌다. 34일 동안, 대상체는 그들이 33일 아침에 제공받았던 것과 반대 상태로 아침 용량을 제공받았다. 33일째 및 34일째에, 투약 전 그리고 아침 용량 투약 후 12시간의 샘플추출에 걸쳐서 날트렉손, 부프로피온, 및 그의 각각의 대사물에 대한 약동학적 샘플들을 수집하였다. 음식의 효과를 연구하기 위해, 30일 약동학 ("보통" 식사)과 33일째 및 34일째에 투여된 단식 및 고지방 식사 상태를 비교하였다.

[0128]

NB 8/90 정제가 투여된 대상체에서의 음식 효과 비교의 요약은 또한 표 1에 제공된다. 표 3은 상이한 식사 상태 하에 날트렉손 및 부프로피온 정상 상태 약동학적 파라미터의 요약 및 통계적 비교를 보여준다. 보통 지방, 보통 칼로리 식사에서 고지방, 고칼로리 식사까지 아침 용량 전에 식사 조성의 변화는 날트렉손  $C_{max}$  및  $AUC_{0-12}$  파라미터 값에 어떠한 영향을 미치지 않았고, 비교를 위한 기하 평균 비 및 CI는 80 내지 125% 생물학적 동등성 범위 내에 있었다. 그러나,  $C_{min}$ 의 비교를 위한 90% CI의 하부 경계는 80% 최저치 미만이었다. 6 $\beta$ -날트렉솔에 대한 결과는 날트렉손에 대한 결과와 유사하였고, 단,  $C_{min}$ 에 대한 90% CI는 80 내지 125% 범위 내에 속하였다.

[0129]

보통 지방, 보통 칼로리 식사 후, 그리고 고지방, 고칼로리 식사 후 2개의 NB 8/90 정제의 투여는, 단식 상태하의 투여에 비해, 각각 81% 및 92% 더 높은 날트렉손  $C_{max}$  값 (즉, 단식 상태 값의 1.8배 및 1.9배) 및 (둘다의 식사에 대해) 70% 더 높은  $AUC_{0-12}$  값 (즉, 단식 상태 값의 1.7배)을 초래하였다.  $C_{min}$  값에 대한 영향은 덜하거나 일관되지 않았고, 단식 상태에 대한 보통 지방, 보통 칼로리 식사의  $C_{min}$ 은 10% 더 높았고, 단식 상태에 대한 고지방, 고칼로리 식사의  $C_{min}$ 은 12% 더 낮았다. 날트렉손으로 관찰된 효과와 대조적으로, 어떠한 식사 유형도 6 $\beta$ -날트렉솔 노출 파라미터에 영향을 나타내지 않았다. 약간 증가하였던 단식 상태에 대한 고지방 상태에서의  $C_{max}$ 는 제외하고, 모든 파라미터 및 90% CI는 80 내지 125% 범위 내에 속하였다.

[0130]

보통 지방, 보통 칼로리 식사에서 고지방, 고칼로리 식사까지 아침 용량 전에 식사 조성의 변화는 2개의 NB 8/90 정제로부터 부프로피온 흡수에 어떠한 영향도 미치지 않았다. 고지방, 고칼로리 식사 대 보통 지방, 보통 칼로리 식사에 따른 부프로피온  $C_{max}$ ,  $C_{min}$ , 및  $AUC_{0-12}$  파라미터의 비교를 위한 기하 평균 비 및 90% CI는  $C_{max}$ 에서 약 10%의 변화를 나타내며, 모든 파라미터는 전적으로 80 내지 125% 생물학적 동등성 범위 내에 있었다.

[0131]

보통 지방, 보통 칼로리 식사 후, 그리고 고지방, 고칼로리 식사 후 2개의 NB 8/90 정제의 투여는, 단식 상태에서의 투여에 비해, 부프로피온에 대한 최소 노출 및 전체 노출에 대한 어떠한 영향도 없었고,  $C_{min}$  및  $AUC_{0-12}$  둘다의 비교를 위한 기하 평균 비 및 90% CI는 80 내지 125% 생물학적 동등성 범위 내에 있었다. 음식과 동반된

투여는 단식 상태에서의 투여에 비해 생물학적 동등성 범위를 약간 벗어난 부프로피온  $C_{max}$ 를 초래하였고, 단식 상태에 대한 보통 지방, 보통 칼로리 상태의 기하 평균 비 (90% CI)가 각각 117% (107.95% - 127.25%)이고, 단식 상태에 대한 고지방, 고칼로리 상태의 기하 평균 비 (90% CI)가 각각 128% (118.72% - 137.95%)이었다. 식사 상태는 부프로피온 대사율 또는 PAWC에 어떠한 영향도 미치지 않았고, 모든 기하 평균 비 및 90% CI는 80 내지 125% 범위 내에 속하였다.

[0132] 요약하면, 정상 상태 날트렉손/부프로피온 치료중인 개인에게, 보통 지방, 보통 칼로리 식사 후, 또는 고지방, 고칼로리 식사 후 2개의 NB 8/90 정제를 투여하면, 단식 상태에 비해, 상당히 더 높은 날트렉손  $C_{max}$  및  $AUC_{0-12}$  값, 및 적당히 더 높은 부프로피온  $C_{max}$  값을 초래하였다.

[표 3]

[0135] 실시예 2로부터 연장 연구에서 혈장 날트렉손 및 부프로피온 약동학적 파라미터의 요약 및 통계 분석 (n = 11)

PK 파라미터	신술 평균 $\pm$ SD (%CV) <sup>a</sup>		식사 공급 대 대비 %MR (90% CI) <sup>b</sup>
	NB 8/90 보통 식사 30일째	NB 8/90 단식 33일 또는 34일째 날트렉손	
$C_{max}$ (ng/mL)	2.60 $\pm$ 1.02 (39.4%)	1.47 $\pm$ 0.710 (48.2%)	100.53 (154.76 - 210.61)
$T_{max}$ (hr)	2.80 (1.00, 3.00)	0.75 (0.75, 1.50)	20% 가능하지 않을
$AUC_{0-t}$ (ng <sup>2</sup> ·hr/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 (63.8%)	0.172 $\pm$ 0.0758 (44.0%)	110.04 (69.98 - 134.57)
$C_{max}$ (ng/mL)	156 $\pm$ 52.5 (33.0%)	131 $\pm$ 38.2 (29.1%)	117.20 (107.95 - 127.25)
$T_{max}$ (hr)	3.00 (1.50, 4.00)	1.99 (1.25, 3.00)	20% 가능하지 않을
$AUC_{0-t}$ (ng <sup>2</sup> ·hr/mL)	1055.8 $\pm$ 263.05 (24.9%)	964.76 $\pm$ 249.16 (25.8%)	109.70 (104.74 - 114.89)
$C_{min}$ (ng/mL)	39.2 $\pm$ 9.61 (24.5%)	41.6 $\pm$ 10.4 (24.0%)	94.73 (89.52 - 100.25)
NB 8/90 보통 식사 30일째	NB 8/90 식사 공급 고지방 식사 33일 또는 34일째 날트렉손		고지방 대 보통 식사 대비 %MR (90% CI) <sup>b</sup>
	NB 8/90 보통 식사 30일째	NB 8/90 식사 공급 고지방 식사 33일 또는 34일째 날트렉손	
$C_{max}$ (ng/mL)	2.60 $\pm$ 1.02 (39.4%)	2.84 $\pm$ 1.53 (53.9%)	105.17 (90.15 - 122.69)
$T_{max}$ (hr)	2.80 (1.00, 3.00)	3.00 (1.25, 6.00)	20% 가능하지 않을
$AUC_{0-t}$ (ng <sup>2</sup> ·hr/mL)	11.74 $\pm$ 4.45 (37.9%)	11.79 $\pm$ 4.68 (59.7%)	100.20 (92.04 - 108.07)
$C_{min}$ (ng/mL)	0.195 $\pm$ 0.105 (63.8%)	0.159 $\pm$ 0.0895 (56.4%)	80.15 (65.54 - 98.02)
$C_{max}$ (ng/mL)	156 $\pm$ 52.5 (33.0%)	167 $\pm$ 43.4 (26.0%)	109.47 (100.83 - 118.86)
$T_{max}$ (hr)	3.00 (1.50, 4.00)	3.00 (1.50, 6.00)	20% 가능하지 않을

[0136]

		날트렉손		부프로피온	
		단식	33일 또는 34일	단식	33일 또는 34일
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/ml)	1055.81 ± 263.05 (24.0%) 39.3 ± 9.61 (24.5%)	1077.71 ± 244.24 (22.7%) 38.8 ± 9.53 (24.6%)	102.53 (67.90 - 107.38) 98.51 (93.09 - 104.24)		
C <sub>max</sub> (ng/ml)	NB 8/90	NB 8/90 음식 공급 고지방 식사 33일 또는 34일			
T <sub>max</sub> (hr)	1.47 ± 0.70 (48.2%) 0.75 (0.75, 1.50)	2.84 ± 1.53 (53.9%) 3.00 (1.25, 6.00)	191.64 (155.28 - 236.32) 적용 가능하지 않음		
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/ml)	7.07 ± 2.88 (40.8%) 0.172 ± 0.0758 (44.0%)	11.79 ± 4.68 (59.7%) 0.159 ± 0.0895 (56.4%)	169.97 (150.53 - 191.92) 88.39 (69.26 - 112.80)		
C <sub>max</sub> (ng/ml)	131 ± 38.2 (29.1%) 1.99 (1.25, 3.00)	167 ± 43.4 (26.0%) 3.00 (1.50, 6.00)	127.97 (118.72 - 137.55) 적용 가능하지 않음		
T <sub>max</sub> (hr)	964.76 ± 249.16 (25.8%)	1077.71 ± 244.24 (22.7%)	111.94 (107.31 - 116.77)		
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/ml)	41.6 ± 10.1 (24.9%)	38.8 ± 9.53 (24.6%)	92.79 (88.12 - 97.70)		
C <sub>max</sub> (ng/ml)					

a =  $T_{max}$  (최소, 최대)으로서 제시된다.

b = 변형되지 않은 파라미터로 기초하여 계산된다.

여기 AUC = 시간 0에서 마지막 청량가능 셀룰 시간까지(0-∞) 또는 무형으로 인산을 떠나거나(0-∞) 농도-시간 균선하의 면적, C<sub>max</sub> = 최대 농도, n = 대상체의 수; NB 8/90 음식 공급 (보통 식사) = 음식 공급 상태하에 투여된 2개의 날트렉손 SR 8mg 부프로피온 SR 90mg 3총 정제 (치료 D24); NB 8/90 단식 = 단식 상태하에 투여된 2개의 날트렉손 SR 8mg 부프로피온 SR 90mg 3총 정제; NB 8/90 음식 공급 (고지방 식사) = 음식 공급 상태하에 투여된 1개의 날트렉손 SR 8mg 부프로피온 SR 90mg 3총 정제; SD= 표준오차; SE= 표준偏差; n = 1/2, 분명한 일단 채거 반갈지; T<sub>max</sub> = 최대 농도. 농도도 도달하는 시간: 90% CI = 90퍼센트 신뢰 구간; %CV = 표준偏差/평균 비.

[0137]

[0138]

실시예 3 : 보통 지방, 보통 칼로리 식사가 동반된 날트렉손 및 부프로피온

[0139]

단일 용량 후 날트렉손 및 부프로피온 약동학에 대한 보통 지방, 보통 칼로리 식사 대 단식 상태의 효과를 평가하기 위해 2개의 개방 지표, 교차 연구를 비교하였다. 제 1 개방 표지 단일-용량 교차 연구 (n=20)에서의 건강한 성인 지원자는 단식 상태하에 2개의 NB 8/90 정제를 제공받았다. 제2 개방 표지 단일-용량 교차 연구 (n=18)에서의 건강한 성인 지원자는 (조합된 날트렉손/부프로피온 요법과 함께 체중 감소를 위한 3상 시험에서의 식이 상태와 유사한) 보통 지방 (23%), 보통 칼로리 (575 kcal) 식사 직후 투여되는 2개의 NB 8/90 정제를 제공받았다.

[0140]

NB 8/90 정제가 투여된 대상체에서 음식 효과 비교의 요약은 또한 표 1에 제공된다. 표 4는 음식 공급 (즉, 제2 연구) 상태 및 공복 (즉, 제 1 연구) 상태 사이의 통계적 비교의 결과들을 나타낸다. 보통 지방, 보통 칼로리 식사는, 단식 상태와 비교하여, 날트렉손 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>0-∞</sub>를 각각 114% 및 80%만큼 증가시켰다 (즉, 단식 상태 값의 각각 2.1배 및 1.8배). 부프로피온 약동학은 이러한 식사 유형에 유의미하게 영향을 받지 않았고, 단식 상태와 비교했을 때 음식 공급 상태하에 C<sub>max</sub> 및 AUC가 어느 정도 더 낮았다. 따라서, 날트렉손 및 부프로피온 약동학에 대한 보통 지방, 보통 칼로리 식사의 효과는 단일 용량 상태하에 고지방, 고칼로리 식사 후의 음식 효과보다 덜 뚜렷하였지만, 날트렉손에 대해서는 여전히 통계적으로 유의미하였다.

[0141]

[표 4]

[0142]

실시예 3으로부터 음식 공급 및 단식 상태하에 혈장 날트렉손 및 부프로피온 약동학적 파라미터의 탐구적인 통계적 비교 (평가가능한 모집단, n = 18)

PK 파라미터 <sup>a</sup>	산술 평균± SD (%CV) <sup>b</sup>			%MR (90% CI) <sup>c</sup>
	NB 8/90 단식 별도 투여	NB 8/90 음식 공급	NB 8/90 음식 공급	
$C_{max}$ (ng/ml)	1.34 ± 0.763 (51.0%)	2.65 ± 1.18 (44.5%)	2.13 ± 1.71 (156.28 – 292.23)	
$T_{max}$ (hr)	1.27 (0.75, 4.00)	2.00 (0.75, 6.00)		
$t_{1/2}$ (hr)	5.07 ± 1.87 (76.4%)	3.70 ± 1.85 (50.0%)		
$AUC_{0-t}$ (ng·hr/ml)	8.30 ± 6.41 (77.2%)	13.41 ± 6.93 (51.6%)	184.22 (132.93 – 255.30)	
$AUC_{0-∞}$ (ng·hr/ml)	8.55 ± 4.46 (75.6%)	13.63 ± 7.15 (52.4%)	180.23 (130.60 – 248.71)	
<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>				
$C_{max}$ (ng/ml)	1.56 ± 0.56 (23.7%)	1.54 ± 0.55 (4.55.9%)	98.75 (83.59 – 16.65)	
$T_{max}$ (hr)	2.07 (1.50, 4.01)	3.02 (1.00, 6.00)	적용 가능하지 않음	
$t_{1/2}$ (hr)	19.83 ± 3.24 (16.3%)	15.87 ± 2.84 (17.9%)	적용 가능하지 않음	
$AUC_{0-t}$ (ng·hr/ml)	1496.01 ± 123.04 (21.6%)	1303.75 ± 310.06 (23.8%)	91.55 (78.65 – 106.56)	
$AUC_{0-∞}$ (ng·hr/ml)	1574.93 ± 346.49 (22.0%)	1384.85 ± 330.19 (23.8%)	92.60 (79.41 – 107.97)	

<sup>a</sup> = 연구 NB-239 중의 대상자 1은 구조로 인해 제외되었다. 연구 NB-237 중의 대상자 3은 구조로 인해 제외되었다.<sup>b</sup> =  $T_{max}$  는 중앙값(최소, 최대)으로 표시된다.<sup>c</sup> = AUC = 시각 예에서 마지막 증가기능 선을 시각화하는 n = 대상자의 수, NB 8/90 단식 = 단식 공급 = 날트렉손 80mg/부트로필 80mg 3을 경제 (기준) 치료, NB 8/90 음식 공급 = 단식 공급 = 날트렉손 80mg/부트로필 80mg 3을 경제 (기준) 치료, SD = 표준편차, CI = 신뢰구간 (0~∞) 농도-시간곡선의 날트렉손 SR 80mg 투여 1/2 복원한 일단 재거 밸류;  $T_{max}$  = 최대 농도에 도달하는 시간; 90% CI = 90% 신뢰구간; %MR = 기준 AUC – 폐센트 변동 계수, %MRn = 기준 AUC – 폐센트 변동 계수, %MR비 = 기준 AUC – 폐센트 변동 계수 비.

[0143]

[0144]

#### 실시예 4: 날트렉손 및 부프로피온 음식 효과 연구

[0145]

단식 상태 및 음식 공급 상태하에 NB 정제의 혈장 약동학을 평가하기 위해 연구를 수행한다. 치료 그룹은 (1) 음식 없이 단일 용량의 2개의 NB 8/90 정제를 섭취하도록 지시된 환자; (2) 음식과 함께 단일 용량의 2개의 NB 8/90 정제를 섭취하도록 지시된 환자; 또는 (3) NB 8/90 투여의 정상 상태 동안 음식과 함께 2개의 NB 8/90 정제를 섭취하도록 지시된 환자로 이루어진다. 투약전 (기준선) 및 투약후 지정된 시점에서 날트렉손, 부프로피온, 및 그의 각각의 대사물에 대한 혈장 농도를 측정하기 위해 혈액 샘플을 수집한다.

[0146]

NB 8/90이 음식과 함께 섭취되었을 경우, 날트렉손에 대한 AUC 및  $C_{max}$ 는 유의미하게 증가한다. NB 8/90이 NB 8/90 투여의 정상 상태 동안 음식과 함께 섭취된 경우, 날트렉손에 대한 AUC 및  $C_{max}$ 는 유의미하게 증가한다.