РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2013 127 423** (13) **A**

(51) МПК
A61K 31/485 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2013127423/15, 02.12.2011**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
03.12.2010 US 61/419,395

(43) Дата публикации заявки: **10.01.2015** Бюл. № 1

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **03.07.2013**

(86) Заявка PCT:
US 2011/063177 (02.12.2011)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2012/075459 (07.06.2012)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, ВОХ-1125, ПАТЕНТИКА

(71) Заявитель(и):
ОРЕКСИДЖЕН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):
ФЛАНАГАН Шон (US),
ДУНАЕВИЧ Эдуардо (US)

(54) ПОВЫШЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ТЕРАПИИ НАЛТРЕКСОНОМ

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения избыточного веса или ожирения, включающий:

выявление субъекта, страдающего избыточным весом или ожирением; и

введение указанному субъекту с пищей терапевтически эффективного количества налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ повышения биодоступности лекарственных средств в комбинированной терапии налтрексоном/бупропионом, нацеленной на снижение веса, включающий:

обеспечение субъекта терапевтически эффективным количеством налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли;

обеспечение указанного субъекта пищей; и

введение указанному субъекту указанного терапевтически эффективного количества налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли с указанной пищей, причем биодоступность указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли увеличивается по сравнению с биодоступностью такого же количество указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли, введенных без пищи, или биодоступность указанного бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли увеличивается по сравнению с биодоступностью такого же количества указанного бупропиона или его

RU 2013127423 A

RU 2013127423 A

фармацевтически приемлемой соли, введенных без пищи.

3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что количество указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне от примерно 4 мг до примерно 32 мг в сутки.

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что указанный субъект страдает избыточным весом или ожирением.

5. Способ обеспечения субъекта улучшенной терапией налтрексоном, включающий введение указанному субъекту налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли с пищей в количестве, находящемся в диапазоне от примерно 4 мг до примерно 32 мг налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что указанный субъект страдает избыточным весом или ожирением, и терапевтически эффективное количество указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и терапевтически эффективное количество бупропиона или его фармацевтически эффективной соли вводят для лечения избыточного веса или ожирения.

7. Способ обеспечения субъекта режимом, нацеленным на снижение веса, включающим:

выявление субъекта, нуждающегося в лечении избыточного веса или ожирения;

консультирование указанного субъекта с целью внесения в его образ жизни изменений, включающих улучшение рациона питания и физические упражнения; и

обеспечение указанного субъекта композицией, содержащей налтрексон или его фармацевтически приемлемую соль и бупропион или его фармацевтически приемлемую соль, с инструкциями по приему указанной композиции с пищей.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что указанные изменения образа жизни дополнительно включают изменение поведения.

9. Способ максимизации эффективности лечения избыточного веса или ожирения, включающий:

чтение этикетки продукта, которая содержит информацию, касающуюся биодоступности композиции при приеме с пищей или без нее, причем указанная композиция содержит налтрексон или его фармацевтически приемлемую соль и бупропион или его фармацевтически приемлемую соль;

определение на основании указанной информации, повышает ли прием указанной композиции с пищей или без нее биодоступность указанной композиции; и

введение указанной композиции с пищей на основании выяснения того, что введение указанной композиции с пищей повышает биодоступность указанной композиции.

10. Способ максимизации эффективности лечения избыточного веса или ожирения у пациента, включающий:

чтение этикетки продукта, которая содержит информацию, касающуюся биодоступности композиции при приеме с пищей или без нее, причем указанная композиция содержит налтрексон или его фармацевтически приемлемую соль и бупропион или его фармацевтически приемлемую соль;

определение на основании указанной информации, повышает ли прием указанной композиции с пищей или без нее биодоступность указанной композиции; и

предписывание пациенту принимать указанную композицию с пищей на основании выяснения того, что прием указанной композиции с пищей повышает биодоступность указанной композиции.

11. Способ улучшения соблюдения пациентом инструкций по приему композиции для снижения веса с пищей, включающий:

обеспечение пациента композицией для снижения веса, содержащей налтрексон или его фармацевтически приемлемую соль и бупропион или его фармацевтически

RU 2013127423 A

RU 2013127423 A

приемлемую соль;

предписывание указанному пациенту принимать указанную композицию для снижения веса с пищей; и

улучшение соблюдения пациентом приема указанной композиции с пищей путем информирования указанного пациента о том, что прием указанной композиции с пищей повышает биодоступность указанной композиции по сравнению с приемом такого же количества указанной композиции без пищи.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что указанный пациент страдает избыточным весом или ожирением.

13. Способ обеспечения одобренного Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) лекарственного средства для снижения веса, включающий: обеспечение субъекта композицией, содержащей налтрексон или его фармацевтически приемлемую соль и бупропион или его фармацевтически приемлемую соль, и одобренной Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) инструкцией по применению указанной композиции, содержащей информацию, касающуюся биодоступности указанной композиции при приеме с пищей или без нее.

14. Способ по п. 5, дополнительно включающий введение указанному субъекту бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли.

15. Способ по любому из пп. 1, 2, 4 или 6-14, отличающийся тем, что количество указанного бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне от примерно 90 мг до примерно 360 мг в сутки, и количество налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне от примерно 4 мг до примерно 32 мг в сутки.

16. Способ по любому из пп. 1, 2 или 4-14, отличающийся тем, что биодоступность указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли повышается по сравнению с биодоступностью такого же количество указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли, принимаемых без пищи.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что повышение указанной биодоступности включает повышение максимальной концентрации в плазме (C_{max}) или степени всасывания (ППК) указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли.

18. Способ по п. 16, отличающийся тем, что указанное повышение биодоступности включает повышение C_{max} в диапазоне от примерно 91% до примерно 271% и повышение ППК в диапазоне от примерно 70% до примерно 107% для указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли при приеме во время приема пищи по сравнению с таким же количеством указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли, принятым натощак.

19. Способ по п. 16, отличающийся тем, что указанное повышение биодоступности включает примерно 3,7-кратное повышение C_{max} и примерно 2,1-кратное повышение ППК для указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли при приеме во время приема пищи по сравнению с таким же количеством указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли, принятым натощак.

20. Способ по п. 16, отличающийся тем, что указанное повышение биодоступности включает примерно 1,9-кратное повышение C_{max} и примерно 1,7-кратное повышение ППК для указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли при приеме во время приема пищи по сравнению с таким же количеством указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли, принятым натощак.

21. Способ по любому из пп. 1, 2, 4-14 или 17-20, отличающийся тем, что указанный налтрексон или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой

RU 2013127423 A

RU 2013127423 A

неизолированный состав налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли.

22. Способ по любому из пп. 1, 2, 4-14 или 17-20, отличающийся тем, что указанный налтрексон или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно с бупропионом или его фармацевтически приемлемой солью.

23. Способ по любому из пп. 1, 2, 4-14 или 17-20, отличающийся тем, что указанный налтрексон или его фармацевтически приемлемую соль вводят до или после бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли.

24. Способ по любому из пп. 1, 2, 4-14 или 17-20, отличающийся тем, что указанный налтрексон или его фармацевтически приемлемая соль и указанный бупропион или его фармацевтически приемлемая соль входят в состав единичной лекарственной формы.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что указанная единичная лекарственная форма выбрана из группы, состоящей из пилюли, таблетки и капсулы.

26. Способ по любому из пп. 1, 2, 4, 6-14, 17-20 или 25, отличающийся тем, что указанный налтрексон или его фармацевтически приемлемую соль и указанный бупропион или его фармацевтически приемлемую соль вводят один или более раз в сутки.

27. Способ по любому из пп. 1, 2, 4, 6-14, 17-20 или 25, отличающийся тем, что указанный налтрексон или его фармацевтически приемлемую соль и указанный бупропион или его фармацевтически приемлемую соль вводят два или более раз в сутки.

28. Способ по любому из пп. 1, 2, 4, 6-14, 17-20 или 25, дополнительно включающий введение указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и указанного бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли в виде нескольких доз, разделенных во времени, причем по меньшей мере одну из указанных разделенных во времени доз принимают с пищей.

29. Способ по любому из пп. 1, 2, 4, 6-14, 17-20 или 25, дополнительно включающий введение указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и указанного бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли в виде нескольких доз, разделенных во времени, причем каждую из указанных разделенных во времени доз принимают с пищей.

30. Способ по любому из пп. 1, 2, 4, 6-14, 17-20 или 25, отличающийся тем, что активность указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и указанного бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли, нацеленная на снижение веса, повышается по сравнению с введением такого же количества любого указанного соединения по отдельности.

31. Способ по любому из пп. 1, 2, 4, 5, 6-14, 17-20 или 25, отличающийся тем, что указанная пища содержит высокожирную пищу.

32. Способ по любому из пп. 1, 2, 4, 5, 6-14, 17-20 или 25, отличающийся тем, что указанная пища содержит пищу, выбранную из группы, состоящей из умеренно калорийной, умеренно жирной пищи, содержащей примерно 575 калорий и в которой жиры составляют примерно 23% от общей калорийности; высококалорийной, высокожирной пищи, содержащей примерно 1000 калорий, в которой жиры составляют примерно 50% от общей калорийности; и пищи, которая находится в диапазоне, ограниченном указанной умеренно калорийной, умеренно жирной пищей и указанной высококалорийной, высокожирной пищей.

33. Способ по любому из пп. 1, 2, 4, 6-14, 17-20 или 25, отличающийся тем, что указанный налтрексон или его фармацевтически приемлемая соль находится в составе с замедленным высвобождением.

34. Способ по любому из пп. 1, 2, 4, 6-14,17-20 или 25, отличающийся тем, что указанный бупропион или его фармацевтически приемлемая соль находится в составе с замедленным высвобождением.

RU 2013127423 A

RU 2013127423 A

35. Способ по любому из пп. 1, 2, 4, 6-14, 17-20 или 25, отличающийся тем, что схема лечения указанным налтрексоном или его фармацевтически приемлемой солью и указанным бупропионом или его фармацевтически приемлемой солью представляет собой

первое количество указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и указанного бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли для первого периода лечения;

второе количество указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и указанного бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли для второго периода лечения, причем указанное второе количество содержит примерно вдвое больше указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и примерно вдвое больше указанного бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли, чем указанное первое количество;

третье количество указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и указанного бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли для третьего периода лечения, причем указанное третье количество содержит примерно в три раза больше указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и примерно в три раза больше указанного бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли, чем указанное первое количество; и

четвертое количество указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и указанного бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли для четвертого периода лечения, причем указанное четвертое количество содержит примерно в четыре раза больше указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и примерно в четыре раза больше указанного бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли, чем указанное первое количество.

36. Способ по любому из пп. 1, 2, 4, 6-14, 17-20 или 25, отличающийся тем, что схема лечения указанным налтрексоном или его фармацевтически приемлемой солью и указанным бупропионом или его фармацевтически приемлемой солью представляет собой

примерно 8 мг указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и примерно 90 мг указанного бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли в течение первой недели лечения;

примерно 16 мг указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и примерно 180 мг указанного бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли в течение второй недели лечения;

примерно 24 мг указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и примерно 270 мг указанного бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли в течение третьей недели лечения и

примерно 32 мг указанного налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и примерно 360 мг указанного бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли в течение четвертой и любой из последующих недель лечения.

37. Способ по любому из пп. 1, 2, 4, 6-14, 17-20 или 25, отличающийся тем, что указанный налтрексон или его фармацевтически приемлемую соль и указанный бупропион или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме двух 8 мг таблеток с замедленным высвобождением налтрексона дважды в сутки и двух 90 мг таблеток с замедленным высвобождением бупропиона дважды в сутки.

38. Способ по любому из пп. 1, 2, 4, 6-14, 17-20 или 25, отличающийся тем, что указанный налтрексон или его фармацевтически приемлемую соль и указанный бупропион или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение по меньшей мере 28 недель.

RU 2013127423 A

RU 2013127423 A

39. Способ по любому из пп. 1, 2, 4, 6-14,17-20 или 25, отличающийся тем, что указанный налтрексон или его фармацевтически приемлемую соль и указанный бупропион или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение по меньшей мере 56 недель.

40. Применение налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения избыточного веса или ожирения, описанного в любом из пп. 1, 3, 4, или 15-39.

41. Применение налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для повышения биодоступности лекарственных средств в комбинированной терапии налтрексоном/бупропионом, нацеленной на снижение веса, описанного в любом из пп. 2-4 или 15-39.

42. Применение налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для обеспечения субъекта улучшенной терапией налтрексоном, как описано в любом из пп. 5, 6, 14-25 или 31-33.

43. Применение налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для обеспечения субъекта режимом, нацеленным на снижение веса, как описано в любом из пп. 7, 8 или 15-39.

44. Применение налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для максимизации эффективности лечения избыточного веса или ожирения, как описано в любом из пп. 9, 10 или 15-39.

45. Применение налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для улучшения соблюдения пациентом инструкций по приему композиции для снижения веса с пищей, как описано в любом из пп. 11, 12 или 15-39.

46. Применение налтрексона или его фармацевтически приемлемой соли и бупропиона или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для обеспечения одобренного Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) лекарственного средства для снижения веса, как описано в любом из пп. 13 или 15-39.

47. Фармацевтическая композиция для лечения избыточного веса или ожирения, как описано в любом из пп. 1, 3, 4 или 15-39, содержащая налтрексон или его фармацевтически приемлемую соль и бупропион или его фармацевтически приемлемую соль.

48. Фармацевтическая композиция для повышения биодоступности лекарственных средств при комбинированной терапии налтрексоном/бупропионом, нацеленной на снижение веса, как описано в любом из пп. 2-4 или 15-39, содержащая налтрексон или его фармацевтически приемлемую соль и бупропион или его фармацевтически приемлемую соль.

49. Фармацевтическая композиция для обеспечения субъекта улучшенной терапией налтрексоном, как описано в любом из пп. 5, 6, 14-25 или 31-33, содержащая налтрексон или его фармацевтически приемлемую соль и бупропион или его фармацевтически приемлемую соль.

50. Фармацевтическая композиция для обеспечения субъекта режимом, нацеленным на снижение веса, как описано в любом из пп. 7, 8, или 15-39, содержащая налтрексон или его фармацевтически приемлемую соль и бупропион или его фармацевтически

RU 2013127423 A

RU 2013127423 A

приемлемую соль.

51. Фармацевтическая композиция для максимизации эффективности лечения избыточного веса или ожирения, как описано в любом из пп. 9, 10 или 15-39, содержащая налтрексон или его фармацевтически приемлемую соль и бупропион или его фармацевтически приемлемую соль.

52. Фармацевтическая композиция для улучшения соблюдения пациентом инструкций по приему композиции для снижения веса с пищей, как описано в любом из пп. 11, 12 или 15-39, содержащая налтрексон или его фармацевтически приемлемую соль и бупропион или его фармацевтически приемлемую соль.

53. Фармацевтическая композиция для обеспечения одобренного Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) лекарственного средства для снижения веса, как описано в любом из пп. 13 или 15-39, содержащая налтрексон или его фармацевтически приемлемую соль и бупропион или его фармацевтически приемлемую соль.

RU 2013127423 A

RU 2013127423 A