(12) **Translation of European patent specification**

(11) **NO/EP 3222280 B1**

(19) NO

NORWAY

(51) Int Cl.
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.06.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.01.20
(86)	European Application Nr.	17156985.8
(86)	European Filing Date	2011.12.02
(87)	The European Application's Publication Date	2017.09.27
(30)	Priority	2010.12.03, US, 419395 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(62)	Divided application	EP2646031, 2011.12.02
(73)	Proprietor	Nalpropion Pharmaceuticals LLC, 10 North Park Place, Suite 201, Morristown, NJ 07960, USA
(72)	Inventor	FLANAGAN, Shawn, 14083 Via Corsini, San Diego, CA 92128, USA DUNAYEVICH, Eduardo, 1030 Deep Wood Drive, Westlake Village, CA 91362, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsveien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **INCREASING DRUG BIOAVAILABILITY IN NALTREXONE THERAPY**

(56) References Cited:

US-B2- 7 375 111
US-B2- 7 682 633
US-A1- 2008 110 792
HAUSENLOY D J: "Contrave(TM): Novel treatment for obesity", CLINICAL LIPIDOLOGY 2009 FUTURE MEDICINE LTD. GBR, vol. 4, no. 3, June 2009 (2009-06), pages 279-285, XP009176559, ISSN: 1746-0875

JOHNSON FRANKLIN ET AL: "Food effects on the pharmacokinetics of morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended release capsules", ADVANCES IN THERAPY, vol. 27, no. 11, 14 October 2010 (2010-10-14), pages 846-858, XP055104393, ISSN: 0741-238X, DOI: 10.1007/s12325-010-0074-x
MIDHA K K ET AL: "Exposure measures applied to the bioequivalence of two sustained release formulations of bupropion.", INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS MAY 2005, vol. 43, no. 5, May 2005 (2005-05), pages 244-254, XP009176514, ISSN: 0946-1965
GREENWAY FRANK L. ET AL: "Comparison of Combined Bupropion and Naltrexone Therapy for Obesity with Monotherapy and Placebo", JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, vol. 94, no. 12, December 2009 (2009-12), pages 4898-4906, XP055100385, US ISSN: 0021-972X, DOI: 10.1210/jc.2009-1350

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (http://worldwide.espacenet.com) or via the search engine on our website here: https://search.patentstyret.no/

Patentkrav

1. Terapeutisk effektiv mengde av naltrekson eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og bupropion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i en metode for behandling av overvekt eller fedme, hvor nevnte naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav er i en vedvarende frigjøringsformulering og nevnte bupropion eller farmasøytisk akseptable salt derav er i en vedvarende frigjøringsformulering, hvor metoden omfatter:

å administrere nevnte terapeutisk effektive mengde av naltrekson eller et farmasøytisk akseptable salt derav og bupropion eller et farmasøytisk akseptable salt derav til et individ sammen med mat,

hvor administrasjonen av naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav og bupropion eller farmasøytisk akseptable salt derav til individer sammen med mat gir en 91% til 271% økning i naltrekson Cmaks og en 70% til 107% økning i naltrekson AUC i forhold til administrasjon av naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav og bupropion eller farmasøytisk akseptable salt derav til individer under fastende forhold.

2. Anvendelse av naltrekson eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og bupropion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ved fremstilling av et medikament for behandling av overvekt eller fedme, hvor nevnte naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav er i en vedvarende frigjøringsformulering og nevnte bupropion eller farmasøytisk akseptable salt derav er i en vedvarende frigjøringsformulering, hvor nevnte behandling omfatter:

å administrere en terapeutisk effektiv mengde av en farmasøytisk sammensetning omfattende naltrekson eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og bupropion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til et individ sammen med mat.

3. Naltrekson eller farmasøytisk akseptabelt salt derav og bupropion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse av samme i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 2, hvor nevnte administrasjon sammen med mat er basert på en bestemmelse at administrasjon av naltrekson eller farmasøytisk akseptable salter derav sammen med mat øker biotilgjengeligheten av naltrekson eller farmasøytisk akseptable salter derav og bupropion eller farmasøytisk akseptable salter derav.

4. Naltrekson eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og bupropion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse, aller anvendelse av samme, i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor mengden av nevnte bupropion eller farmasøytisk akseptable salt derav er i området av omkring 90 mg til omkring 360 mg per dag og mengden av naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav er i området av omring 4 mg til omkring 32 mg per dag.

5. Naltrekson eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og bupropion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse, eller anvendelse av samme, i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 – 4, hvor administrasjon av naltreksonet eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og bupropion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til individer sammen med et høy-fett måltid gir en 3,7 ganger økning i naltrekson Cmaks og en 2,1 ganger økning i naltrekson AUC i forhold til administrasjon av naltrekson eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og bupropion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til individer under fastende forhold.

6. Naltrekson eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og bupropion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller anvendelse av samme, i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor nevnte naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav omfatter en ikke-oppdelt formulering av naltrekson eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

7. Naltrekson eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og bupropion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse, eller anvendelse av samme i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor:

i) nevnte naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav administreres samtidig med bupropion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

ii) nevnte naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav administreres før eller etterfølgende til bupropion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller

iii) nevnte naltrekson eller farmasøytisk akseptabelt salt derav og nevnte bupropion eller farmasøytisk akseptable salt derav er i en enkelt doseringsform, for eksempel hvor nevnte enkle doseringsform er valgt fra gruppen bestående av en pille, en tablett og en kapsel.

8. Naltrekson eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og bupropion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse, eller anvendelse av samme, i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor:

i) nevnte naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav og nevnte bupropion eller farmasøytisk akseptable salt derav administreres en eller flere ganger per dag eller

ii) nevnte naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav administreres to eller flere ganger per dag.

9. Naltrekson eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og bupropion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse, eller anvendelse av samme, i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 8, ytterligere omfattende administrasjon av nevnte naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav og nevnte bupropion eller farmasøytisk akseptable salt derav i multiple tids-adskilte doser, hvor minst en av nevnte tids-adskilte doser administreres sammen med mat eller hvor hver av nevnte tids-adskilte doser administreres sammen med mat.

10. Naltrekson eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og bupropion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse, eller anvendelse av samme, i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor vekttapaktiviteten av nevnte naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav og nevnte bupropion eller farmasøytisk akseptable salt derav er øket i forhold til administrasjonen av samme mengde av hver forbindelse alene.

11. Naltrekson eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og bupropion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse eller anvendelse av samme, i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor nevnt mat omfatter:

i) et høy-fett-måltid eller

ii) et måltid valgt fra gruppen bestående av moderat kalori, moderat fett måltid av omkring 575 kalorier og fett utgjørende omkring 23% av det totale kaloriinnholdet, et høy-kalori, høy-fett-måltid av omkring 1000 kalorier og fett utgjørende omkring 50% av det totale kaloriinnholdet, og et måltid som faller innenfor området definert av nevnte moderat-kalori, moderat-fett-måltid og nevnte høy-kalori, høy-fett-måltid.

12. Naltrekson eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og bupropion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse, eller anvendelse av samme, i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor:

i) behandlingsskjemaet for nevnte naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav og nevnte bupropion eller farmasøytisk akseptable salt derav er:

en første mengde av nevnte naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav og nevnte bupropion eller farmasøytisk akseptable salt derav for en første behandlingsperiode;

en andre mengde av nente naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav og nevnte bupropion eller farmasøytisk akseptable salt derav for en andre behandlingsperiode, hvor nevnte andre mengde omfatter omkring to ganger så mye av naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav og omkring to ganger så mye av nevnte bupropion eller farmasøytisk akseptable salt derav som nevnte første mengde;

en tredje mengde av naltrekson eller farmasøytisk akseptabelt salt derav og nevnte bupropion eller akseptable salt derav for en tredje behandlingsperiode, hvor nevnte tredje mengde omfatter omkring tre ganger så mye av nevnte naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav og omkring tre ganger så mye av nevnte bupropion eller farmasøytisk akseptable salt derav som nevnte første mengde og

en fjerde mengde av nevnte naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav og nevnte bupropion eller farmasøytisk akseptable salt derav for en fjerde behandlingsperiode, hvor nevnte fjerde mengde omfatter omkring fire ganger så mye av nevnte naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav og omkring fire ganger så mye av nevnte bupropion eller farmasøytisk akseptable salt av nevnte første mengde eller

ii) behandlingsskjemaet for nevnte naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav og nevnte bupropion eller farmasøytisk akseptable salt derav er:

omkring 8 mg av nevnte naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav og omkring 90 mg av nevnte buproion eller farmasøytisk akseptable salt derav over den første uke av behandling,

omkring 16 mg av nevnte naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav og omkring 180 mg av nevnte bupropion eller farmasøytisk akseptable salt derav for andre uke av behandlng;

omkring 24 mg av nevnte naltrekson eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og omkring 270 mg av nevnte bupropion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for tredje uke av behandling og

omkring 32 mg av nevnte naltrekson eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og omkring 360 mg av nevnte bupropion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for den fjerde og hvilke som helst påfølgende uker av behandling eller

iii) nevnte naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav og nevnte bupropion aller farmasøytisk akseptable salt derav administreres som to 8 mg tabletter av vedvarende frigjøring naltrekson to ganger daglig og to 90 mg tabletter av vedvarende frigjøring bupropion to ganger daglig.

13. Naltrekson eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og bupropion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse, eller anvendelsen av samme, i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 – 12, hvor nevnte naltrekson eller farmasøytisk akseptable salt derav og nevnte bupropion eller farmasøytisk akseptable salt derav administreres i minst 28 uker eler i minst 56 uker.