



УКРАЇНА

(19) UA (11) 85069 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/135

A61K 31/27 (2006.01)

A61K 31/343

A61K 31/445

A61K 31/55

A61P 3/04 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМБІНАЦІЙНА МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ В ЛІКУВАННІ ОЖИРІННЯ

1

2

(21) а200606741

(22) 19.11.2004

(24) 25.12.2008

(86) PCT/US2004/038981, 19.11.2004

(31) 10/993,496

(32) 18.11.2004

(33) US

(31) 60/523,610

(32) 19.11.2003

(33) US

(46) 25.12.2008, Бюл.№ 24, 2008 р.

(72) СІД ДЖОН К.

(73) ТЕРАКОС, ІНК.

(56) US 6617361 А, 09.09.2003

US 6333357 А, 25.12.2001

US 6538034 А, 25.03.2003

US 2001/0043957 А, 22.11.2001

(57) 1. Процес лікування ожиріння, який **відрізняється** тим, що він включає у себе введення пацієнту, що цього потребує, ефективної кількості комбінації одного чи більше інгібіторів холінестерази та одного чи більше антидепресантів, шляхом чого лікується зазначене ожиріння без введення анорексигенного засобу.

2. Процес за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначені один чи більше інгібітори холінестерази вибирають із групи, що складається із оборотного інгібітора холінестерази, псевдо-необоротного інгібітора холінестерази, необоротного інгібітора холінестерази та їх сумішей.

3. Процес за п. 2, який **відрізняється** тим, що зазначені один чи більше оборотні інгібітори холінестерази вибирають із групи, що складається із такрину, донепезилу, едрофонію, галантаміну та їх сумішей.

4. Процес за п. 2, який **відрізняється** тим, що зазначені один чи більше псевдо-необоротні інгібітори холінестерази вибирають із групи, що складається із фізостигміну, ептастигміну, піридостигміну, неостигміну, ганстигміну, ривастигміну, демекарію, амбенонію та їх сумішей.

5. Процес за п. 2, який **відрізняється** тим, що зазначені один чи більше необоротні інгібітори холінестерази містять орнанофосфат.

6. Процес за п. 2, який **відрізняється** тим, що зазначені один чи більше необоротні інгібітори холінестерази вибирають із групи, що складається із сарину, метрифонату, соману, табуну, діізопропілфторфосфату та їх сумішей.

7. Процес за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначені один чи більше антидепресанти вибирають із групи, що складається із трициклічних антидепресантів та їх аналогів, інгібіторів повторного поглинання серотоніну, інгібіторів повторного поглинання серотонін-норепінефрину, інгібіторів повторного поглинання норепінефрину, інгібіторів повторного поглинання допаміну, інгібіторів повторного поглинання норепінефрин-допаміну, інгібіторів повторного поглинання серотонін-норепінефрин-допаміну, акселераторів повторного поглинання серотоніну, агоністів серотоніну та їх проліків, інгібіторів моноаміноксидази та їх сумішей.

8. Процес за п. 7, який **відрізняється** тим, що зазначені трициклічні антидепресанти та їх аналоги вибирають із групи, що складається із амінептину, амітриптиліну, кломіпраміну, дезипраміну, доксіпіну, дотієпіну, іміпраміну, нортриптиліну, протриптиліну, триміпраміну, амоксапіну, мапротиліну, циклобензаприну та їх сумішей.

9. Процес за п. 7, який **відрізняється** тим, що зазначеними інгібіторами повторного поглинання серотоніну є селективні інгібітори повторного поглинання серотоніну вибрані із групи, що складається із циталопраму, есциталопраму, флоксетину, флувоксаміну, пароксетину, сертраліну та їх сумішей.

10. Процес за п. 7, який **відрізняється** тим, що зазначені інгібітори повторного поглинання серотонін-норепінефрину вибирають із групи, що складається із мілнаципрану, міртазапіну, венлафаксину, дулоксетину, S33005, DVS-233

(13) C2

(11) 85069

(19) UA

(десвенлафаксину), DVS-233 SR, сибутраміну та їх сумішей.

11. Процес за п. 7, який **відрізняється** тим, що зазначеними інгібіторами повторного поглинання норепінефрину є селективні інгібітори повторного поглинання норепінефрину, вибрані із групи, що складається із ребоксетину, атомоксетину та їх сумішей.

12. Процес за п. 7, який **відрізняється** тим, що зазначені інгібітори повторного поглинання норепінефрин-допаміну вибирають із групи, що складається із амінептину, бупропіону, GW353162 та їх сумішей.

13. Процес за п. 7, який **відрізняється** тим, що зазначені інгібітори моноаміноксидази вибирають із групи, що складається із бифлоксатону, брофароміну, депренілу, ізокарбоксазиду, моклобеміду, паргіліну, фенелзину, селегіліну, транілципроміну та їх сумішей.

14. Процес за п. 1, який включає у себе введення комбінації ефективних кількостей інгібітора холінергерази і селективного інгібітора повторного поглинання серотоніну.

15. Процес за п. 14, який **відрізняється** тим, що зазначена комбінація містить ефективні кількості галантаміну і циталопраму.

16. Процес за п. 15, який **відрізняється** тим, що зазначений галантамін вводять у кількості 4 мг/дозу, а зазначений циталопрам вводять у кількості 20 мг/дозу.

17. Процес за п. 15, який **відрізняється** тим, що зазначені галантамін і циталопрам вводять пацієнту один раз на день.

18. Процес за п. 14, який **відрізняється** тим, що зазначена комбінація містить ефективні кількості донепезилу і сертраліну.

19. Процес за п. 1, який включає у себе введення комбінації ефективної кількості інгібітора холінергерази та інгібітора повторного поглинання серотонін-норепінефрину.

20. Процес за п. 19, який **відрізняється** тим, що зазначена комбінація містить ефективні кількості ривастигміну і венлафаксину.

21. Процес за п. 20, який **відрізняється** тим, що зазначений ривастигмін вводять пацієнту в кількості 0,4-6,0 мг/дозу, а зазначений венлафаксин вводять пацієнту в кількості 37,5-225 мг/дозу.

22. Процес за п. 20, який **відрізняється** тим, що зазначені ривастигмін і венлафаксин вводять пацієнту двічі на день.

23. Процес за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначений інгібітор холінергерази вибирають із групи, що складається із ривастигміну, галантаміну і донепезилу, а зазначений антидепресант вибирають із групи, що складається із венлафаксину, циталопраму, есциталопраму, флувоксаміну, пароксетину, дулоксетину, сертраліну, бупропіону, GW353162, S33005, DVS-233 (десвенлафаксину), DVS-233 SR та їх сумішей.

24. Процес за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначені інгібітор холінергерази й антидепресант вводять пацієнту одночасно.

25. Процес за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначену комбінацію вводять пацієнту у препараті регульованого вивільнення.

26. Процес за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначені інгібітор холінергерази й антидепресант вводять пацієнту з різницею в часі.

27. Процес за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначений пацієнт втрачає принаймні приблизно 15 фунтів маси свого тіла приблизно через 70 днів лікування.

28. Процес за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначений пацієнт втрачає принаймні приблизно 20 фунтів маси свого тіла приблизно через 100 днів лікування.

29. Процес за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначений анорексигенний засіб вибирають із групи, що складається із амфетаміну, метамфетаміну, декстроамфетаміну, фентерміну, бензфетаміну, фендиметразину, фенметразину, діетилпропіону, мазиндолу, фенфлураміну, фенілпропаноламіну та їх сумішей.

30. Процес для досягнення бажаного зменшення маси тіла, який включає у себе введення пацієнту, що цього потребує, ефективної кількості комбінації одного чи більше інгібіторів холінергерази і одного чи більше антидепресантів, внаслідок чого зазначений пацієнт втрачає бажану кількість маси свого тіла без введення анорексигенного засобу.

31. Процес за п. 30, який **відрізняється** тим, що зазначений пацієнт має надмірну масу тіла.

32. Процес за п. 30, який **відрізняється** тим, що зазначений пацієнт страждає на ожиріння.

33. Процес запобігання небажаному зростанню маси тіла, який включає у себе введення пацієнту, що цього потребує, ефективної кількості комбінації одного чи більше інгібіторів холінергерази і одного чи більше антидепресантів, шляхом чого здійснюється запобігання небажаному зростанню маси тіла зазначеного пацієнта без введення анорексигенного засобу.

34. Процес за п. 33, який **відрізняється** тим, що зазначений пацієнт має надмірну масу тіла.

35. Процес за п. 33, який **відрізняється** тим, що зазначений пацієнт страждає на ожиріння.

36. Процес для полегшення зменшення маси тіла пацієнта, що не страждає на депресію, який **відрізняється** тим, що він включає у себе введення зазначеному пацієнту комбінації одного чи більше інгібіторів холінергерази і одного чи більше антидепресантів у кількості, достатній для зменшення маси тіла без введення анорексигенного засобу.

37. Процес для сприяння зменшенню маси тіла пацієнта, що цього потребує, який включає у себе введення зазначеному пацієнту протягом тривалого часу комбінації одного чи більше інгібіторів холінергерази і одного чи більше антидепресантів у кількості, достатній для сприяння зменшенню маси його тіла без введення анорексигенного засобу.

38. Процес для підтримувannya стабільної маси тіла пацієнта, який **відрізняється** тим, що він включає у себе введення зазначеному пацієнту ефективної кількості комбінації одного чи більше інгібіторів холінергерази і одного чи більше антидепресантів, шляхом чого пацієнт підтримує стабільну масу свого тіла без введення анорексигенного засобу.

39. Процес за п. 38, який **відрізняється** тим, що зазначений пацієнт страждає на ожиріння.

40. Процес для зменшення маси тіла пацієнта, що цього потребує, який **відрізняється** тим, що він включає у себе введення зазначеному пацієнту протягом тривалого часу комбінації одного чи більше інгібіторів холінестерази і одного чи більше антидепресантів у кількості, достатній для того, щоб викликати зменшення маси тіла пацієнта без введення анорексигенного засобу.

41. Фармацевтична композиція, яка містить суміш ефективною кількості одного чи більше інгібіторів холінестерази і одного чи більше антидепресантів без анорексигенного засобу.

42. Фармацевтична композиція за п. 41, яка **відрізняється** тим, що зазначені один чи більше інгібітори холінестерази вибирають із групи, що складається із оборотного інгібітора холінестерази, псевдо-необоротного інгібітора холінестерази, необоротного інгібітора холінестерази та їх сумішей.

43. Фармацевтична композиція за п. 41, яка **відрізняється** тим, що зазначені один чи більше оборотні інгібітори холінестерази вибирають із групи, що складається із такрину, донепезилу, едрофону, галантаміну та їх сумішей.

44. Фармацевтична композиція за п. 41, яка **відрізняється** тим, що зазначені один чи більше псевдо-необоротні інгібітори холінестерази вибирають із групи, що складається із фізостигміну, ептастигміну, піридостигміну, неостигміну, ганстигміну, ривастигміну, демекарію, амбенонію та їх сумішей.

45. Фармацевтична композиція за п. 41, яка **відрізняється** тим, що зазначені один чи більше необоротні інгібітори холінестерази містять органофосфат.

46. Фармацевтична композиція за п. 41, яка **відрізняється** тим, що зазначені один чи більше необоротні інгібітори холінестерази вибирають із групи, що складається із сарину, метрифонату, соману, табуну, діізопропілфторфосфату та їх сумішей.

47. Фармацевтична композиція за п. 41, яка **відрізняється** тим, що зазначені один чи більше антидепресанти вибирають із групи, що складається із трициклічних антидепресантів та їх аналогів, інгібіторів повторного поглинання серотоніну, інгібіторів поглинання серотонін-норепінефрину, інгібіторів поглинання норепінефрину, інгібіторів повторного поглинання допаміну, інгібіторів повторного поглинання норепінефрин-допаміну, інгібіторів повторного поглинання серотонін-норепінефрин-допаміну, акселераторів повторного поглинання серотоніну, агоністів серотоніну та їх проліків, і їх сумішей.

48. Фармацевтична композиція за п. 41, яка **відрізняється** тим, що зазначені один чи більше інгібітори холінестерази вибирають із групи, що складається із ривастигміну, галантаміну і донепезилу, а зазначені один чи більше антидепресантів вибирають із групи, що складається із венлафаксину, циталопраму, есциталопраму, флувоксаміну, пароксетину, дулоксетину, сертраліну, бупропіону, S33005, DVS-233 (десвенлафаксину), DVS-233 SR і їх сумішей.

49. Фармацевтична композиція за п. 41, яка **відрізняється** тим, що зазначені один чи більше інгібітори холінестерази містять ривастигмін, а зазначені один чи більше антидепресанти містять венлафаксин.

50. Фармацевтична композиція за п. 41, яка **відрізняється** тим, що зазначені один чи більше інгібітори холінестерази містять галантамін, а зазначені один чи більше антидепресанти містять циталопрам.

51. Фармацевтична композиція за п. 41, яка **відрізняється** тим, що зазначені один чи більше інгібітори холінестерази містять донепезил, а зазначені один чи більше антидепресанти містять сертралін.

52. Фармацевтична композиція за п. 41, яка **відрізняється** тим, що зазначені один чи більше інгібітори холінестерази містять галантамін, а зазначені один чи більше антидепресанти містять дулоксетин.

53. Фармацевтична композиція за п. 41, яка **відрізняється** тим, що зазначені один чи більше інгібітори холінестерази містять галантамін, а зазначені один чи більше антидепресанти містять пароксетин.

54. Фармацевтична композиція за п. 41, яка **відрізняється** тим, що зазначеною композицією є композиція регульованого вивільнення.

55. Набір, який містить одну або більше фармацевтичних композицій, які містять суміш ефективною кількості одного чи більше інгібіторів холінестерази і одного чи більше антидепресантів без анорексигенного засобу.

56. Набір за п. 55, який **відрізняється** тим, що зазначені один чи більше інгібітори холінестерази вибирають із групи, що складається із оборотного інгібітора холінестерази, псевдо-необоротного інгібітора холінестерази, необоротного інгібітора холінестерази та їх суміші.

57. Набір за п. 55, який **відрізняється** тим, що зазначені один чи більше антидепресанти вибирають із групи, що складається із трициклічних антидепресантів та їх аналогів, інгібіторів повторного поглинання серотоніну, інгібіторів повторного поглинання серотонін-норепінефрину, інгібіторів повторного поглинання норепінефрину, інгібіторів повторного поглинання допаміну, інгібіторів повторного поглинання норепінефрин-допаміну, інгібіторів повторного поглинання серотонін-норепінефрин-допаміну, акселераторів повторного поглинання серотоніну, агоністів серотоніну та їх проліків, та їх сумішей.

58. Набір за п. 55, який **відрізняється** тим, що зазначені один чи більше інгібітори холінестерази вибирають із групи, що складається із ривастигміну, галантаміну і донепезилу, а зазначені один чи більше антидепресанти вибирають із групи, що складається із венлафаксину, циталопраму, есциталопраму, флувоксаміну, пароксетину, сертраліну, бупропіону, GW353162, S33005, DVS-233 (десвенлафаксину), DVS-233 SR та їх сумішей.

Дана заявка претендує на корисний ефект попередньої заявки на патент США № 60/523,610 від 19 листопада 2003р., уміст якої включений тут в усій його повноті шляхом посилання.

Не застосовується.

Ожиріння є найбільш поширеним серед пов'язаних з харчуванням розладів здоров'я у США і, можливо, в усіх розвинених країнах світу. Численними дослідженнями було показано, що зменшення надмірної маси тіла суттєво знижує ризик виникнення таких хронічних хвороб, як діабет, підвищений кров'яний тиск, гіперліпідемія, коронарна хвороба серця та хвороби скелетно-м'язової системи. Сьогодні в медикаментозному лікуванні ожиріння і в зниженні маси тіла застосовують селективний інгібітор повторного поглинання серотоніну (SSRI) разом із засобом зниження апетиту, фентерміном [Патент США №6,548,551], оптично чисті [сибутрамінові] метаболіти, [Патент США №6,538,034] і резерпін разом з таким антидепресантом, як тразодон, бупропіон та флоксетин [Патент США №4,895,845]. Серед інших медикаментозних методів лікування опасистості можна згадати також застосування реактиватора ацетилхолінестерази [Патент США №5,900,418], похідної азаїнодолілу [Патент США №6,583,134] та сполук, що підвищують термогенез і ліполіз [Патент США №6,534,496].

Проблемою сучасних процесів лікування ожиріння та зменшення маси тіла є те, що вони в багатьох випадках не забезпечують досягнення головної цілі їх застосування - зменшення маси тіла. Режимми медикаментозного лікування, які спочатку дають позитивний ефект, у подальшому часто виявляються неспроможними продовжувати зменшення маси тіла пацієнта або підтримувати її на стабільному рівні. Отже, цілком очевидно є потреба в ефективних процесах медикаментозної терапії для досягнення бажаного зменшення маси тіла і лікування ожиріння. Ці та інші потреби дозволяє задовольнити даний винахід.

Даним винаходом пропонуються процеси лікування ожиріння, досягнення бажаного зменшення маси тіла, запобігання небажаному зростанню маси тіла, полегшення зменшення маси тіла, надання допомоги в зменшенні маси тіла, процеси підтримання стабільної маси тіла і процеси зменшення маси тіла пацієнта, що страждає на ожиріння, або пацієнта з надмірною масою тіла, де зазначені процеси в загальному випадку включають у себе введення пацієнту ефективної кількості комбінації із одного чи більше інгібіторів холінестерази і одного чи більше антидепресантів. В одному з кращих варіантів здійснення винаходу запропоновані процеси включають у себе введення пацієнту, що страждає на ожиріння, або пацієнту з надмірною масою тіла ефективної кількості венлафаксину і ривастигміну. Зазвичай ці процеси здійснюються протягом тривалого часу. Винаходом пропонуються також фармацевтичні складки, які являють собою суміші із одного чи більше інгібіторів холінестерази й одного чи більше антидепресантів. В одному з кращих варіантів здійснення винаходу ці фармацевтичні складки являють собою препарати з регульованим вивільненням ліків.

Визначення термінів

Термін "що страждає на ожиріння" або "ожиріння" застосовується до пацієнта, який має індекс маси тіла (BMI: body mass index) 30 кг/м^2 чи більше, зумовлений надмірною кількістю жирової тканини. Ожиріння може визначатися також за вмістом жирової маси тіла: вміст жирової маси тіла більше 25% для чоловічої статі і більше 30% для жіночої статі. Пацієнт з "хворобливим ожирінням" має індекс маси тіла більше 35 кг/м^2 .

Термін "надмірна маса тіла" застосовується до пацієнта, який має індекс маси тіла 25 кг/м^2 чи більше, але менше 30 кг/м^2 .

Термін "індекс маси тіла" або "BMI" являє собою відношення маси тіла до зросту пацієнта і служить оцінкою того, чи відповідає маса тіла даного пацієнта його зросту. Індекс маси тіла обчислюється за такою формулою:

$$\text{BMI} = (\text{маса, фунти} \times 700) / (\text{зріст, дюйми})^2$$

або

$$\text{BMI} = (\text{маса, кг}) / (\text{зріст, м})^2$$

Термін "базова маса тіла" означає масу тіла, яку пацієнт має на початку лікування.

Використовуваний тут термін "введення" означає введення ліків пацієнту пероральним шляхом, у формі супозиторій, методом місцевого контакту, внутрішньовенним, інтраперитонеальним або внутрішньом'язовим шляхом, усередину ушкодження, інтраназальним або підшкірним шляхом, або шляхом імплантації пацієнту пристрою уповільненого вивільнення, наприклад, осмотичного мінінасоса. При цьому введення може проводитися як парентеральним шляхом, так і крізь слизову оболонку (наприклад, перорально, через ніс, вагінальним, ректальним або трансдермальним шляхом) Парентерально введення може здійснюватися, наприклад, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, внутрішньоартеріальним, інтрадермальним, підшкірним, інтраперитонеальним, інтравентрикулярним та інтракраніальним способами. Серед інших підходящих способів введення ліків можна назвати, наприклад, застосування ліпосомних препаратів, внутрішньовенного вливання, трансдермальних накладок, тощо.

Терміни "інгібітор холінестерази" та "антихолінестеразний агент" є взаємозамінними і означають фармацевтичну сполуку, що інгібує ферментативну активність ацетилхолінестерази (AChE). Інгібітори холінестерази в цілому поділяються на "оборотні", "псевдо-необоротні" або "повільно оборотні" та "необоротні". "Оборотними" інгібіторами холінестерази, як правило, є нековалентні інгібітори. "Псевдо-необоротні", "псевдооборотні" або "повільнооборотні" інгібітори холінестерази реагують ковалентно або нековалентно з AChE з високою афінністю. Псевдо-необоротні інгібітори холінестерази, як правило, але не виключно, мають карбамоїл-естерний зв'язок і гідролізуються AChE-азою, хоча і набагато повільніше, ніж ацетилхолін. Під дією серину активного центра AChE-ази утворюється карбамоїльована AChE. Тривалість інгібування карбамоїльованими антихолінестеразними агентами може становити приблизно 3-4 години. Напівперіод активності таких карбамоїльовальних агентів, наприклад, фізостигміну, неос-

тигміну та піридогміну, може становити приблизно від 1 до 2 годин. Відмінність між "псевдо-необоротними" й "оборотними" інгібіторами холінестерази в загальному випадку віддзеркалює кількісні різниці у швидкостях деацильовання цього ацилового ферменту. Зі "псевдо-необоротними" інгібіторами холінестерази напівперіод активності ($t_{1/2}$) для гідролізу диметилкарбамоїлового ферменту становить, приблизно, від 15 до 30 хвилин. "Необоротними" інгібіторами холінестерази звичайно є фосфорорганічні сполуки. З "необоротними" інгібіторами холінестерази цей активний фермент може спонтанно регенерувати через декілька годин або настільки повільно, що повернення AChE активності буде залежати від синтезу нового ферменту. Антихолінестеразні агенти є добре відомими і детально розглянуті, наприклад, у книзі [Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis

of Therapeutics, Chapter 8, 10th Ed., Hardman, Limbird and Goodman-Oilman, Eds., McGraw-Hill (2001)], включений тут шляхом посилання

Терміни "регульоване вивільнення", "підтримуване вивільнення", "пролонговане вивільнення" і "вивільнення, визначене в часі", є взаємозамінними у застосуванні до будь-якого медикаментозного препарату, в якому вивільнення медикаменту не є негайним, тобто, до препарату з "регульованим вивільненням", пероральне введення якого не призводить до негайного вивільнення медикаменту в пул поглинання. Ці терміни є взаємозамінними з терміном "не-негайне вивільнення", визначеним у [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003)]. У відповідності з цією публікацією, негайне і не-негайне вивільнення можуть визначатися за таким кінетичним рівнянням:



Під поняттям "пул поглинання" розуміють розчин медикаменту, введенного в задане місце поглинання, а k_r , k_a і k_e є константами швидкості першого порядку для (1) вивільнення медикаменту із препарату, (2) поглинання і (3) виведення медикаменту, відповідно. У лікарських форм негайного вивільнення константа швидкості k_r вивільнення медикаменту значно перевищує константу k_a швидкості поглинання. У препаратів регульованого вивільнення між цими константами має місце протилежне співвідношення, тобто, $k_r < k_a$, внаслідок чого швидкість вивільнення медикаменту із лікарської форми є стадією обмеженої швидкості процесу постачання медикаменту на ділянку-мішень.

Терміни "підтримуване вивільнення" і "пролонговане вивільнення" використовуються тут в їх звичайному сенсі для позначення медикаментозного препарату, що забезпечує поступове вивільнення медикаменту протягом розширеного періоду часу, наприклад, протягом 12 годин чи більше, і який може, хоча і не обов'язково, забезпечувати практично постійні рівні медикаменту в крові протягом розширеного періоду часу.

Термін "затримане вивільнення" використовується в даному описі для позначення фармацевтичного препарату, який проходить крізь шлунок інтактним і розчиняється в тонкій кишці.

Даний винахід дозволяє забезпечити ефективне медикаментозне лікування з метою досягнення бажаного зменшення маси тіла пацієнта, що страждає на ожиріння, або пацієнта з надмірною масою тіла і продовжувати зменшування маси тіла та регулювати масу тіла протягом тривалого часу. Як виявилось, спільне введення одного чи більше антихолінестеразних агентів та одного чи більше антидепресантів дозволяє здійснювати підтримуване зменшування маси тіла в більшій її кількості, ніж при введенні будь-якої категорії одного лише медикаменту і особливо з огляду на побічні ефекти зростання маси тіла, що звичайно супроводжують довготривале вживання антидепресантів,

див., наприклад, [Masand and Gupta, Ann. Clin. Psych. 14:175 (2002); Deshmukh and Franco, Cleve. Clin. J. Med. 70:614 (2003)].

Процеси лікування

У відповідності з одним із аспектів даного винаходу пропонуються процеси лікування ожиріння. У відповідності з іншим його аспектом даним винаходом пропонуються процеси полегшення, сприяння зменшенню маси тіла і досягнення бажаного зменшення маси тіла пацієнта, що страждає на ожиріння, або пацієнта з надмірною масою тіла. У відповідності з ще одним його аспектом даним винаходом пропонуються процеси для зменшення маси тіла пацієнта, що страждає на ожиріння, або пацієнта з надмірною масою тіла. Крім того, у відповідності з ще одним його аспектом даним винаходом пропонуються процеси для підтримування стабільної маси тіла і запобігання небажаному зростанню маси тіла пацієнта, що страждає на ожиріння, або пацієнта з надмірною масою тіла. У загальному випадку ці процеси включають у себе введення пацієнту, що страждає на ожиріння, або пацієнту з надмірною масою тіла ефективної кількості комбінації із одного чи більше інгібіторів холінестерази і одного чи більше антидепресантів протягом часу, ефективного для зниження і/або підтримування зменшення маси тіла.

Зазвичай при застосуванні процесів згідно з винаходом комбінацію із одного чи більше інгібіторів холінестерази і одного чи більше антидепресантів вводять пацієнту протягом тривалого часу. У типовому випадку ці процеси здійснюють протягом принаймні 20 днів, а частіше - протягом принаймні 40, 60, 80 або 100 днів, але звичайно тривалість їх здійснення становить принаймні 150, 200, 250, 300, 350 днів, 1 рік і більше. При лікуванні пацієнтів деяких категорій тривалість запропонованих процесів складає більше одного року і, зокрема, принаймні 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 800, 900 і 1000 днів, протягом яких успішно підтримується менша маса тіла. При цьому лікування пацієнтів

ентів за допомогою запропонованих процесів та успішне підтримування у них меншої маси тіла складає 2 роки, 3 роки, 4 роки і більше. Важливим при цьому є те, що запропоновані процеси дозволяють підтримувати бажане зменшення маси тіла і стабілізацію маси тіла протягом тривалого часу лікування.

Процеси згідно з винаходом застосовуються для лікування пацієнтів, у яких не був поставлений діагноз щодо наявності у них депресії або які не страждають на депресію, а також для лікування пацієнтів, у яких був поставлений діагноз наявності у них депресії і які страждають на депресію.

У запропонованих процесах використовують, як правило, один чи більше оборотних або псевдооборотних антихолінестеразних агентів. До числа типових оборотних інгібіторів холінестерази належать такрин, донепезил і галантамін. Типовими псевдо-необоротними інгібіторами холінестерази є фізостигмін, ептастигмін, піридостигмін, неостигмін, ганстигмін і ривастигмін. До числа псевдо-необоротних інгібіторів холінестерази входять також карбаматні інсектициди, включаючи карбарил (Sevin), пропоксур (Baygon) та альдикарб (Temik). Псевдо-необоротні антихолінестеразні агенти, як правило, містять карбаматну частину, наприклад, ривастигмін, ептастигмін, фізостигмін, неостигмін, піридостигмін і ганстигмін. Серед інших, підходящих для клінічного застосування згідно з даним винаходом, оборотних антихолінестеразних агентів можна назвати демекарій, амбеноній та едрофоній. Як додаткові інгібітори холінестерази згідно з винаходом можуть використовуватися гуперзин А, Т-82, фенсерин, хлостигмін і ТАК-147. В одному з кращих варіантів здійснення винаходу вводять ривастигмін. В іншому кращому варіанті здійснення винаходу вводять галантамін. У ще одному з кращих варіантів здійснення винаходу вводять донепезил. Для фахівця в даній галузі повинно бути цілком очевидно, що застосовуватися можуть також інші, не перелічені тут антихолінестеразні агенти.

У деяких варіантах здійснення винаходу застосування знаходять один чи більше необоротних антихолінестеразних агентів. Наприклад, інгібування холінестеразної активності може здійснюватися за допомогою органофосфат, включаючи органотіофосфат, органоціанофосфат та органоціанофосфат або органоціанофосфат. До числа типових необоротних інгібіторів належать сарин, метрифонат, соман, табун, діізопропілфторфосфат (DFP) та інсектициди - паратіон, параоксон і малатіон. Ці терапевтичні засоби ковалентно модифікують холінестеразу шляхом ацилювання серину активного сайту. Про напівперіод дії метрифонату відомо, що у людей він становить приблизно 15 днів. Необоротне інгібування може привертати увагу з погляду на поліпшення дотримання хворим режиму та схеми лікування. У разі потреби ефектам необоротних інгібіторів холінестерази може чинитися протидія шляхом призначення пацієнту атропіну і/або пралідоксиму. Перший із цих засобів є неспецифічним мускариновим антагоністом ацетилхолінового рецептора, а другий повторно активує холінестеразу шляхом реверсування ацилювання серину активного сайту.

У деяких варіантах здійснення винаходу як антихолінестеразні агенти застосовуються інгібітори холінестерази, які зв'язуються з ациловою коміркою активного центра AchE-ази, холіновим субсайтом активного центра AchE-ази або периферійним аніоновим сайтом AchE-ази. Наприклад, едрофоній і такрин зв'язуються з холіновим субсайтом поблизу триптофану 86 і глутамату 202 AchE-ази. Донепезил зв'язується з більшою афінністю з активним центром AChE-ази. Пропідій та пептидний токсин, фасцикулін, зв'язуються з периферійним аніонним сайтом AchE-ази. Це питання докладно розглянуто в публікації [Goodman and Oilman's The Pharmacological Basis of Tlerapeutics, supra, at pages 175-89], включений тут шляхом посилання.

У деяких варіантах здійснення винаходу антихолінестеразний агент діє також на нікотинові рецептори ацетилхоліну як алостеричний потенціатор їхньої дії. Типовим антихолінестеразним агентом, який є також потенціатором нікотинового рецептора, є галантамін.

Дози антихолінестеразних агентів та антидепресантів, що вводяться згідно з даним винаходом, відповідають рівням дозування, що застосовуються у звичайних режимах лікування і є відомими фахівцям уданій галузі. Загальними посібниками в питаннях визначення відповідних доз для всіх фармакологічних засобів, використовуваних у процесах згідно з винаходом, є [Goodman and Oilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., Hardman, Limbird and Goodman-Oilman, Eds., McGraw-Hill (2001)] і настільний довідник лікаря [Physicians' Desk Reference (PDR), наприклад, у 57 або 58 видання, Thomson PDR (2003 або 2004)], включені тут шляхом посилання. Опубліковані дози антихолінестеразних агентів і антидепресантів мають призначення, відмінні від лікування з метою зменшення маси тіла або інгібування зростання маси тіла. Звичайно, ефективні дози антихолінестеразних агентів та антидепресантів при застосуванні в даному винаході можуть бути такими або меншими (наприклад, приблизно 25, 50, 75 або 100%) за дози, опубліковані для інших призначень, наприклад, хвороби Альцгеймера і депресії, відповідно.

Підходяща доза одного чи більше інгібіторів холінестерази залежить від вибраного способу введення та від препарату даного складу, а також від інших чинників, включаючи реакцію пацієнта і т.п. Залежно від потреб конкретного пацієнта, доза протягом часу може зростати або зменшуватися. Звичайно, на початку лікування призначають низьку дозу, яку в подальшому підвищують до ефективного рівня, що переноситься пацієнтом. Наприклад, ефективні парентеральні дози неостигміну лежать у межах приблизно від 0,5мг до 2,0мг а еквівалентні пероральні дози лежать у межах приблизно від 15 до 30мг і більше. Підходящі пероральні дози хлористого едрофонію лежать у межах приблизно від 2мг до 10мг на день, а пероральні дози амбенонію - у межах приблизно від 2,5мг до 5мг на день. Піридостигмін може вводитися у препаратах "негайного вивільнення" в дозах від 30мг до 60мг і в препаратах пролонгованого вивільнення з дозою приблизно 180мг. При застосуванні ривастигміну він у процесах згідно з даним вина-

ходом може вводиться в кількості приблизно від 0,4мг до 6,0мг на дозу і звичайно вводиться в кількостях приблизно 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 4,5мг на дозу і до 12,0мг/день. При застосуванні в даному винаході галантаміну він може вводиться в дозах приблизно 2-12мг на день і, звичайно, вводиться в дозах приблизно 4, 6, 8 або 10мг на день. Донеpezил може вводиться в дозах у межах приблизно від 1 до 10мг на день, краще - приблизно 5мг або 10мг на день.

Наприклад, в одному із варіантів здійснення даного винаходу початкова доза ривастигміну може складати 1,25мг двічі на день, наприклад, один прийом перед сніданком і один - перед вечерею [PDR, 57th Ed., 2003 (supra)]. Якщо при цій дозі у пацієнта спостерігається зменшення маси тіла, то дозу не підвищують. Якщо ж зменшення маси тіла не відбувається, то вечірню дозу збільшують до 2,5мг. Головною проблемою, що виникає з деякими пацієнтами, є прийом ними їжі пізно ввечері, тобто після вечері. У цьому випадку наступною стадією, замість збільшення дози перед вечерею до 2,5мг, могло б бути введення 1,25мг дози за дві - три години після дози, що приймається перед вечерею при загальній денній дозі 4,5мг. Максимальна денна доза звичайно становить 12мг на день. Загальна денна доза може бути поділена на три (ранкову, обідню і вечірню) у відповідності з потребами пацієнта. Якщо пацієнт припиняє прийом ліків на тиждень чи більше, то лікування після цього можна починати знову з малої дози, а в подальшому відносно швидко її збільшувати. Ривастигмін дуже слабо взаємодіє з іншими медикаментами, оскільки він не піддається метаболічному перетворенню цитохромом P450. Побічні ефекти, якщо вони виникають, є звичайно шлунково-кишковими, а уникати їх можна шляхом регулювання дози. У разі потреби може застосовуватися інгібітор типу протонного насоса (наприклад, лансопразол, омепразол). В іншому варіанті початкова доза галантаміну може становити, наприклад, по 4мг двічі на день і прийматися під час сніданку і обіду. Якщо такий режим виявляється неефективним, то доза може бути збільшена до 8мг двічі на день. Максимальна доза при цьому, звичайно, становить по 12мг двічі на день. Ще один приклад: донепезил, зазвичай, приймають лише один раз на день, у зв'язку з його тривалою дією. Початкова доза може становити 5мг, а найвища доза звичайно складає 10мг. Якщо пацієнт не переносить повну дозу того чи іншого інгібітора холінергаси, то разом з цим інгібітором може бути застосований другий інгібітор холінергаси, наприклад, мала доза донепезилу плюс ривастигмін.

Лікування деяких пацієнтів за допомогою процесів згідно з винаходом проводять спочатку введенням самого лише антихолінергасного агента, а слідом за цим антихолінергасний агент вводять разом з антидепресантом. При лікуванні інших пацієнтів ці процеси здійснюються введенням спочатку самого лише антидепресанта, а слідом за цим вводять антихолінергасний агент разом з антидепресантом. Пацієнту спочатку можуть призначати або один лише антидепресант, або один лише антихолінергасний агент протягом 3 днів, 5 днів, 7 днів, 10 днів, 14 днів, 20 днів або 30 днів,

після чого починати введення як антихолінергасного агента, так і антидепресанта. В одному з варіантів здійснення винаходу пацієнту призначають, наприклад, один лише венлафаксин протягом тижня (7 днів) або 10 днів, а потім вводять як венлафаксин, так і ривастигмін.

Антидепресанти, підходящі для застосування згідно з даним винаходом, не обмежуються механізмами їхньої дії і можуть бути будь-якого класу. Так, у комбінації з одним чи більше антихолінергасними агентами для зниження або стабілізації маси тіла або ж для запобігання зростанню маси тіла можуть застосовуватися, наприклад, трициклічні антидепресанти (TCA) та їх аналоги, інгібітори повторного поглинання серотоніну, інгібітори моноаміноксидази (MAOI), агоністи серотоніну та їх проліки, інгібітори поглинання норепаінефрину, інгібітори повторного поглинання допаміну та акселератори повторного поглинання серотоніну. До числа інгібіторів повторного поглинання серотоніну входять як селективні інгібітори повторного поглинання серотоніну (SSRI), так і інгібітори поглинання серотонін-норепаінефрину (SNRI). До числа інгібіторів поглинання норепаінефрину входять як специфічні інгібітори поглинання норепаінефрину, так і змішані інгібітори повторного поглинання норепаінефрин-допаміну (NDRI). Застосування в даному винаході знаходять також інгібітори (або потрійні інгібітори) повторного поглинання серотонін-норепаінефрин-допаміну.

Серед трициклічних антидепресантів, підходящих для застосування в даному винаході, можна назвати амінептин, амітриптилін, кломіпрамін, дезипрамін, доксерін, дотіепін, іміпрамін, нортриптилін, протриптилін, триміпрамін, амоксапін, тетрациклмапротилін і м'язовий релаксант циклобензаприн. Крім вищеперелічених можуть використовуватися також інші трициклічні антидепресанти та їхні аналоги.

В одному з кращих варіантів здійснення винаходу ефективну кількість одного чи більше антихолінергасних агентів вводять разом з ефективною кількістю селективного інгібітору повторного поглинання серотоніну. Типовими селективними інгібіторами повторного поглинання серотоніну є, наприклад, циталопрам, есциталопрам, флоксетин, флувоксамін, пароксетин і сертралін, а також SSRI інгібітори, хоча вони тут не перелічені. В одному з кращих варіантів здійснення винаходу циталопрам вводять разом з одним чи більше антихолінергасними агентами. В іншому кращому варіанті здійснення винаходу разом з ефективною кількістю циталопраму вводять ефективну кількість галантаміну. У ще одному кращому варіанті здійснення винаходу разом з ефективною кількістю сертраліну вводять ефективну кількість донепезилу.

В одному з кращих варіантів здійснення винаходу, ефективну кількість одного чи більше інгібіторів поглинання серотонін-норепаінефрину вводять разом з ефективною кількістю одного чи більше інгібіторів холінергаси. Типовими інгібіторами поглинання серотонін-норепаінефрину є, наприклад, мілнаципран, міртазапін, венлафаксин, дулоксетин, (-)-1-(1-диметиламінометил-5-метоксифеніл)-2-метилпиперидин-3-ол (серед інших) циклогексанол

(S33005), DVS-233 (десвенлафаксин), DVS-233 SR і сибутрамін, а також SSRI інгібітори, хоча вони тут не перелічені. В одному з кращих варіантів здійснення винаходу, венлафаксин вводять разом з одним чи більше антихолінергічними агентами. В іншому кращому варіанті здійснення винаходу ефективну кількість венлафаксину вводять разом з ефективною кількістю ривастигміну. У ще одному з кращих варіантів здійснення винаходу ефективну кількість дулоксетину вводять разом з ефективною кількістю одного чи більше антихолінергічних агентів.

В інших варіантах ефективну кількість одного чи більше селективних інгібіторів поглинання норепінефрину вводять разом з одним чи більше інгібіторами холінергічними. До числа типових селективних інгібіторів поглинання норепінефрину входять ребоксетин і атомоксетин.

В одному з кращих варіантів здійснення винаходу ефективну кількість одного чи більше інгібіторів повторного поглинання норепінефрин-допаміну вводять разом з одним чи більше інгібіторами холінергічними. До числа типових інгібіторів повторного поглинання норепінефрин-допаміну входять амінептин, GW353162 і бупропіон. Вважається, що при застосуванні бупропіону відповідальними за блокування норадренергічного повторного поглинання є продукти обміну речовин.

В одному з кращих варіантів здійснення винаходу ефективну кількість одного чи більше потрійних інгібіторів повторного поглинання (серотонін-норепінефрин-допаміну) вводять разом з одним чи більше інгібіторами холінергічними. До числа типових потрійних інгібіторів повторного поглинання входять SEP-225289, DOV 216,303 і гідрохлорид (+)-1-(3,4-дихлорфеніл)-3-азабіцикло-[3,1,0]гексану (DOV 21,947).

До числа інгібіторів моноаміноксидази, підходящих для застосування в даному винаході, входять беклоксатон, брофаромін, депреніл, ізоксаксид, моклобемід, паргілін, фенелзін, селегілін і транілципромін, а також їхні форми підтримуваного і трансдермального постачання.

Серед інших антидепресантів, які можуть вводитися разом з антихолінергічним агентом для зменшення або стабілізації маси тіла, або ж для запобігання зростанню маси тіла, можна назвати мапротилін, тіанептин, нефазодон і тразодон.

Підходящі дози антидепресантів залежать, поряд з іншими чинниками, від вибраного способу введення і препарату даного складу. Наприклад, трициклічні антидепресанти вводять з дозою приблизно від 25 до 600мг/день, і звичайно їх дози лежать у межах від 75 до 300мг/день. Інгібітори повторного поглинання серотоніну вводять з дозою приблизно 5 до 400мг/день, і звичайно їх дози лежать у межах від 20 до 250мг/день. Зокрема, при застосуванні процесів згідно з винаходом венлафаксин може вводитися в кількостях від 9мг до 225мг на дозу, і звичайно вводиться в кількостях приблизно 37,5мг, 75мг, 150мг і 225мг на дозу. Венлафаксин, як правило, вводять у кількостях 25-550мг/день, звичайно в кількостях - 37,5-375мг/день, частіше - 75-225мг/день, і найчастіше - в кількостях 37,5, 75, 150, 225 і 300мг/день. У разі прийнятності для пацієнта денні дози венлафак-

сину можна розділяти і вводити один раз, два рази, три рази, чотири і більше разів на день. При здійсненні запропонованих процесів циталопрам вводять у кількостях приблизно 5-60мг/день, а краще - в кількостях 10,20 або 30мг/день. Звичайно, циталопрам вводять один раз на день, наприклад, вранці або ввечері. Проте деяким пацієнтам призначають введення доз циталопраму два і більше разів на день. Нетипові антидепресанти такі, як бупропіон, нефазодон і тразодон, вводять з дозою приблизно 50-600мг/день і звичайно - з дозою приблизно 150-400мг/день. Інгібітори моноаміноксидази, як правило, вводять з дозою приблизно 5-90мг/день і звичайно - з дозою приблизно 10-60мг/день.

У деяких специфічних варіантах здійснення винаходу звичайна доза SSRI циталопраму становить 20мг на день. Він може вводитися один раз на день, звичайно вранці. Цей засіб розслабляє пацієнта і дозволяє йому легше переносити зменшення кількості споживання їжі. Про шкідливі взаємодії між циталопрамом та інгібіторами холінергічними на сьогоднішній день нічого не відомо. Циталопрам може використовуватися разом з венлафаксином. Доза може варіюватися від 5 до 60мг на день. Крім того, венлафаксин потенціює ефекти інгібіторів холінергічними. Венлафаксин спочатку може вводитися в кількостях від 30 до 40мг на день з поступовим збільшенням дози до 100-150мг на день за один-два тижні до спільного введення його з одним чи більше інгібіторами холінергічними. Якщо побічні ефекти перешкоджають застосуванню більшої дози одного чи більше інгібіторів холінергічними, то підвищення дози венлафаксину може сприяти зменшенню маси тіла. У разі лікування хворобливої опасистості може використовуватися доза 375мг на день. Венлафаксин у кращому варіанті вводять водночас з введенням інгібіторів холінергічними. На поглинання венлафаксину не впливає наявність спожитої їжі. При дозах вище 300мг на день у 15% пацієнтів спостерігалось невелике підвищення кров'яного тиску. Це підвищення легко компенсується введенням діуретика і, в тому числі, діуретика петлі, інгібітору АСЕ або інгібітору 1 типу рецептора ангіотензину-II або іншого засобу зниження кров'яного тиску. Більш великі дози венлафаксину можуть викликати також підвищення частоти пульсу. У разі виникнення такої проблеми дозу венлафаксину слід знизити. На терапевтичну дію венлафаксину можна впливати за допомогою бета-блокувального засобу. Венлафаксин дуже мало впливає на метаболізм інших ліків, а інші ліки, у свою чергу, лише незначною мірою впливають на метаболізм венлафаксину.

Комбінаційна терапія згідно з даним винаходом може проводитися як з метою профілактики для запобігання небажаному зростанню маси тіла або підтримання стабільної маси тіла, так і з метою лікування для бажаного зменшення маси тіла і підтримування такого зменшення маси тіла протягом тривалого часу. У загальному випадку при застосуванні процесів згідно з винаходом ефективні кількості одного чи більше антихолінергічних агентів, призначені для спільного прийому з одним чи більше антидепресантами, можуть вводитися разом або окремо, одночасно або з різницею в

часі. Незалежно антихолінестеразний агент і антидепресанти можуть вводитися один, два, три, чотири і більше разів на день, або, якщо потрібно, менш часто. У кращому варіанті один чи більше антихолінестеразних агентів і один чи більше антидепресантів вводять обидва водночас один раз на день, наприклад, у суміші. У кращому варіанті комбінацію одного чи більше антихолінестеразних агентів і одного чи більше антидепресантів вводять у препараті пролонгованого вивільнення.

Звичайно, пацієнти, що лікуються у відповідності з даним винаходом, можуть втрачати щонайменше приблизно 10, 15 і до 20 фунтів приблизно через 50, 60-70 днів лікування, щонайменше приблизно 20, 25, 30 і до 35 фунтів приблизно через 80, 90, 100-110 днів лікування, і щонайменше приблизно 35, 40, 45, 50 і до 55 фунтів приблизно через 200, 300, 350 - 400 днів лікування. Як правило, пацієнти, що лікуються у відповідності з процесами згідно з винаходом, можуть втрачати щонайменше приблизно 5%, частіше - щонайменше приблизно 10%, 15% і 20% від їхньої базової маси тіла, і стабільно підтримувати бажане зменшення маси тіла шляхом проведення курсу лікування протягом 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 700, 800, 900, 1000 і більше днів. Важливим при цьому є те, що введення ефективної кількості одного чи більше інгібіторів холінестерази та ефективної кількості одного чи більше антидепресантів протягом тривалого часу сприяє стану стабільної маси і запобіганню небажаному збільшенню маси тіла протягом тривалого часу лікування. Комбінаційне лікування згідно з даним винаходом є особливо підходящим для пацієнтів, що страждають на ожиріння, і пацієнтів з надмірною масою тіла, але може призначатися також будь-якому пацієнту, який бажає зменшити масу свого тіла, підтримувати стабільну масу тіла або запобігти небажаному її зростанню.

У деяких варіантах здійснення винаходу вводиться також засіб для зниження апетиту. Підходящими засобами зниження апетиту можуть бути, наприклад, амфетамін, метамфетамін, декстроамфетамін, фентенін, бензфетамін, фендиметразин, фенметразин, діетилпропіон, мазіндол, фенфлурамін і фенілпропаноламін. Крім того, можуть застосовуватися також м'які стимулятори. До числа підходящих типових стимуляторів належать псевдоефедрин, метилфенідат і модафініл.

Фармацевтичні препарати і способи їх введення

Даним винаходом пропонується також фармацевтична композиція, яка містить суміш ефективної кількості одного чи більше інгібіторів холінестерази і одного чи більше антидепресантів. У загальному випадку запропоновані фармацевтичні композиції містять антихолінестеразний агент, вибраний із групи, що складається із оборотного інгібітору, псевдо-необоротного інгібітору і необоротного інгібітору AChR-ази. У деяких варіантах здійснення винаходу фармацевтичні композиції згідно з винаходом містять один чи більше інгібіторів холінестерази, які містять карбаматну частину. В одному з варіантів здійснення винаходу фармацевтична композиція містить один чи більше антихолінестеразних агентів, вибраних із групи, що

складається із ривастигміну, галантаміну і донепезилу.

У деяких варіантах здійснення винаходу зазначені фармацевтичні композиції містять один чи більше антидепресантів що є селективними інгібіторами повторного поглинання серотоніну (SSRI), інгібіторами повторного поглинання серотонін-норепінефрину (SNRI), інгібіторами повторного поглинання норепінефрину, інгібіторами повторного поглинання допаміну, інгібіторами повторного поглинання норепінефрин-допаміну (NDRI), інгібіторами повторного поглинання серотонін-епінефрин-допаміну, акселераторами повторного поглинання серотоніну, агоністами серотоніну та їх проліками. В одному з варіантів здійснення винаходу фармацевтична композиція містить один чи більше антидепресантів, вибраних із групи, що складається із венлафаксину, дулоксетину, флоксетину, циталопраму, есциталопраму, флувоксаміну, пароксетину, S33005, DVS-233 (десвенлафаксин), DVS-233 SR, бупропіону, GW353162 і сертраліну.

В одному з кращих варіантів здійснення винаходу фармацевтична композиція містить ефективні кількості ривастигміну і венлафаксину. В одному з кращих варіантів здійснення винаходу фармацевтична композиція містить ефективні кількості галантаміну і циталопраму. В одному з кращих варіантів здійснення винаходу фармацевтична композиція містить ефективні кількості донепезилу і сертраліну. В одному з кращих варіантів здійснення винаходу фармацевтична композиція містить ефективні кількості галантаміну і пароксетину. В одному з кращих варіантів здійснення винаходу фармацевтична композиція містить ефективні кількості галантаміну і дулоксетину.

Комбінація одного чи більше антихолінестеразних агентів і одного чи більше антидепресантів може вводитися пацієнту, наприклад, людині, свійській тварині, наприклад, кішці або собаці, незалежно або разом у формі їхніх фармацевтично прийнятних солей або у формі фармацевтичної композиції, в якій сполуки змішані з відповідними носіями або ексципієнтами у терапевтично ефективній кількості, наприклад, у дозах, що ефективно вчиняють бажане зменшення маси тіла або підтримання чи відвертання небажаного зростання маси тіла.

Комбінація із антихолінестеразного агента й антидепресанта згідно з винаходом може входити як компонент до різноманітних препаратів терапевтичного призначення. Зокрема, така комбінація може бути компонентом фармацевтичного складу разом або відокремлено з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем і мати тверду, напівтверду, рідку або газоподібну форму, наприклад, таблетки, капсули, пілюлі, порошку, гранули, драже, гелю, суспензії, мазі, розчину, супозиторії, розчину для ін'єкцій, розчину для інгаляцій або аерозолі. Уведення такої комбінації антихолінестеразного агента з антидепресантом може здійснюватися різноманітними шляхами, включаючи пероральний, трансбукальний, парентеральний, внутрішньовенний, інтрадермальний (наприклад, підшкірний, внутрішньом'язовий), трансдермальний та інші. Крім того, активна сполука може вво-

дитися більш ефективно локальним, ніж системним шляхом, наприклад, у депо-препараті або препараті підтримуваного вивільнення. В одному з кращих варіантів здійснення винаходу фармацевтична композиція включає у себе щонайменше один антихолінергетичний агент і щонайменше один антидепресант.

Підходящі для застосування в даному винаході форми препаратів описані в книзі [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003)], включений тут шляхом посилання. Описані тут фармацевтичні композиції можуть готуватися за допомогою процесів, добре відомих фахівцям у даній галузі, наприклад, за допомогою звичайних процесів змішування, розчиняння, гранулювання, виготовлення драже, розтирання в порошок, емульсування, інкапсулюванням, уловлювання та ліофілізації. Деякі з цих процесів та ексципієнтів для готування запропонованих препаратів розглянуто нижче.

В одному з кращих варіантів здійснення винаходу комбінацію антихолінергетичного агента й антидепресанта готують у формі препарату підтримуваного вивільнення, регульованого вивільнення, пролонгованого вивільнення, визначеного в часі, або затриманого вивільнення, наприклад, у напівпроникних матрицях із твердих гідрофобних полімерів, що містять терапевтичний агент. Різноманітні типи матеріалів, визначені для застосування в препаратах пролонгованого вивільнення, добре відомі фахівцям у даній галузі. Сучасні препарати пролонгованого вивільнення виготовляються у формі таблеток з плівковим покриттям, у порошкових, гранулярних, кулькових і т.п. формах, із застосуванням матричної техніки із гідрофільних або ліпофільних матеріалів, у формі таблеток на основі воску з пороутворювальними ексципієнтами, як описано, наприклад, у [Huang, et al. Drug. Dev. Ind. Pharm. 29:79 (2003); Pearnchob, et al. Drug. Dev. Ind. Pharm. 29:925 (2003); Maggi, et al. Eur. J. Pharm. Biopharm. 55:99 (2003); Khanvilkar, et al., Drug. Dev. Ind. Pharm. 228:601 (2002); and Schmidt, et al. Int. J. Pharm. 216:9 (2001)]. Системи підтримуваного вивільнення можуть, залежно від їхнього типу, вивільняти сполуки протягом годин або днів, наприклад, упродовж 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 і більше годин. Звичайно, препарати підтримуваного вивільнення можуть готуватися із полімерів як природного, так і синтетичного походження, наприклад, із полімерних вінілпіролідонів таких, як полівінілпіролідон (PVP), карбоксивінілових гідрофільних полімерів, гідрофобних і/або гідрофільних гідроколоїдів, таких, як метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза і гідроксипропілметилцелюлоза, і карбоксиполіметилен.

Препарати підтримуваного або пролонгованого вивільнення можуть бути приготувані також із таких натуральних інгредієнтів, як мінерали, включаючи двоокис титану, двоокис кремнію, оксид цинку і глинозем, див. [U.S. Patent 6,638,521], включений тут шляхом посилання. Типові препарати пролонгованого вивільнення, підходящі для постачання комбінації антихолінергетичного агента з антидепресантом згідно з даним винаходом,

описані, наприклад, у патентах США [U.S. Patent Nos. 6,635,680; 6,624,200; 6,613,361; 6,613,358; 6,596,308; 6,589,563; 6,562,375; 6,548,084; 6,541,020; 6,537,579; 6,528,080 і 6,524,621], включених тут шляхом посилання. Типові препарати регульованого вивільнення, які є особливо підходящими для застосування згідно з винаходом, описані, наприклад, у патентах США [U.S. Patent Nos. 6,607,751; 6,599,529; 6,569,463; 6,565,883; 6,482,440; 6,403,597; 6,319,919; 6,150,354; 6,080,736; 5,672,356; 5,472,704; 5,445,829; 5,312,817 і 5,296,483], включених тут шляхом посилання. Фахівцям в даній галузі можуть бути відомі також інші підходящі препарати підтримуваного вивільнення.

Комбінація антихолінергетичного агента з антидепресантом для перорального введення може бути легко приготувана шляхом об'єднання її з фармацевтично прийнятним носієм із числа матеріалів, добре відомих у даній галузі. Такі носії дозволяють включати активні сполуки в таблетки, пілюлі, драже, капсули, емульсії, ліпофільні та гідрофільні суспензії, рідини, гелі, сиропи і т.п., для внутрішнього вживання пацієнтом. Фармацевтичні препарати для перорального введення можуть виготовлятися шляхом змішування активної сполуки з твердим ексципієнтом, роздрібнювання (в разі потреби) приготованої суміші та обробки цієї гранулярної суміші після додавання до неї (в разі потреби) допоміжних речовин; у результаті отримують серцевинну частину таблетки або драже. Підходящими ексципієнтами при цьому є, зокрема, наповнювачі, якими можуть бути, наприклад, цукри, включаючи лактозу, цукрозу, маніт або сорбіт; целюлозні препарати такі, наприклад, як кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, картопляний крохмаль, желатин, трагакантова камедь, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза і/або полівінілпіролідон (PVP). У разі потреби можуть додаватися також дезінтегратори такі, як зшитий полівінілпіролідон, агар-агар або альгінова кислота чи її сіль, наприклад, альгінат натрію.

Фармацевтичні препарати можуть вводитися пероральним шляхом за допомогою пристосованих до проковтування желатинових капсул, а також м'яких, герметично закритих капсул, виготовлених із желатину з пластифікатором, наприклад, гліцерином або сорбітом. Пристосовані до проковтування капсули можуть містити активні інгредієнти в суміші з наповнювачем таким, як лактоза, сполучним таким, як крохмаль, і/або мастилом таким, як тальк або стеарат магнію, і, в разі потреби, зі стабілізатором. У м'якій капсулі активна сполука може бути розчинена або суспендована у підходящій рідині, наприклад, жирній олії, рідкому парафіні або рідкому поліетиленгліколі. Крім того, можуть додаватися стабілізатори. Усі препарати для перорального введення повинні бути в підходящих для такого введення дозах.

На серцевину драже наносять підходяще покриття. Для цього може використовуватися концентрований розчин цукру, який в разі потреби може містити гуміарабік, тальк, полівінілпіролідон, карбопольний гель, поліетиленгліколь і/або двоокис титану, лаковий розчин і підходящий органічний

розчинник або суміш розчинників. Для розпізнавання або для охарактеризування різноманітних комбінацій доз активної сполуки на таблетки і драже можуть наноситися або до них можуть додаватися барвники або пігменти.

Для парентерального введення активні сполуки можуть входити до складу, наприклад, розчинів або болусів для ін'єкцій або розчинів для вливання. Для ін'єкцій комбінація антихолінестеразного агента й антидепресанта може вводитися у препарат шляхом розчиняння, суспендування або емульсування її у водному розчиннику або неводному розчиннику, наприклад, олії або іншому подібному маслі, синтетичному гліцериді аліфатичної кислоти, естері вищої аліфатичної кислоти або пропіленгліколі. У разі потреби до неї можуть додаватися звичайні добавки, наприклад, солюбілізатори, ізотонічні агенти, суспендувальні агенти, емульгатори, стабілізатори і консерватори. У кращому варіанті комбінація згідно з винаходом може бути приготована у водному розчині, краще - у фізіологічно сумісному буфері такому, як розчин Хенкса (Hanks), розчин Рінгера (Ringer) або фізіологічний сольовий буфер. Препарати для ін'єкцій можуть постачатися споживачу в однодозовій лікарській формі, наприклад, в ампулах, або в багатодозових контейнерах з додатком консерванту. Ці складки можуть постачатися у формі суспензій, розчинів або емульсій у масляних або водяних носіях і можуть містити такі типові добавки, як суспендувальні агенти, стабілізатори і/або диспергатори.

Фармацевтичні препарати для парентерального введення можуть готуватися у формі водних розчинів активної сполуки. Крім того, препарат активної сполуки може готуватися у формі відповідної масляної суспензії для ін'єкцій. Підходящими ліпофільними розчинниками або носіями можуть бути жирні олії, наприклад, кунжутна олія, або синтетичні естери жирних кислот, наприклад, етилолеат або тригліцерид, або ж ліпосоми. Водна суспензія для ін'єкції може містити речовини, що підвищують в'язкість суспензії; такими речовинами можуть бути, наприклад, натрійкарбоксиметилцелюлоза, сорбіт, декстран і т.п. У разі потреби така суспензія може містити також підходящі стабілізатори або речовини, що підвищують розчинність сполуки, дозволяючи, таким чином, готувати розчини високої концентрації. В альтернативному варіанті активний інгредієнт може мати порошкову форму для об'єднання перед застосуванням з відповідним носієм, наприклад, стерильною безпірогенною водою.

Системне введення може здійснюватися через слизову оболонку або шкіру. Для цього в препараті використовуються змочувальні речовини відповідно до бар'єра у препараті, через який повинно відбуватися проникнення активного інгредієнта. Для місцевого введення ці речовини вводяться в мазі, креми, цілющі мазі, порошки і гелі. В одному з варіантів здійснення винаходу як агент трансдермального постачання використовується диметилсульфоксид (DMSO). Пристроєм трансдермального постачання може бути, наприклад, пластрин. У препараті для введення через слизову оболонку використовуються змочувальні речовини, що відповідають бар'єру, через який повинно відбуватися

проникнення активного інгредієнта. Такі змочувальні речовини у загальному випадку є добре відомими в даній галузі. Препарати для трансдермального постачання, які можуть використовуватися в даному винаході, описані, наприклад, у патентах США [U.S. Patent №№ 6,589,549; 6,544,548; 6,517,864; 6,512,010; 6,465,006; 6,379,696; 6,312,717 і 6,310,177], включених тут шляхом посилання.

Композиції для трансбукального введення можуть мати форму таблеток або коржів, приготованих за допомогою звичайних процесів.

Окрім препаратів, описаних вище, комбінація антихолінестеразного агента з антидепресантом згідно з даним винаходом може бути приготована також у формі депо-препарату. Такі депо-препарати тривалої дії можуть вводитися шляхом імплантації (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово) або внутрішньом'язових ін'єкцій. У цьому випадку активні сполуки можуть входити до складу препарату, наприклад, разом з відповідними полімерними або гідрофобними матеріалами (наприклад, у формі емульсії у відповідній олії) або іонообмінними смолами, або у формі важкорозчинних похідних, наприклад, у формі важкорозчинної солі.

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть містити також відповідні носії або ексципієнти у твердому або гелеподібному стані. Такими носіями чи ексципієнтами можуть бути, наприклад, карбонат кальцію, фосфат кальцію, різноманітні цукри, крохмалі, похідні целюлози, желатин і полімери, наприклад, поліетилгліколь.

Фармацевтичні композиції, підходящі для застосування в даному винаході, містять активні інгредієнти у терапевтично ефективній кількості. Цілком зрозуміло, що кількість призначуваного для введення композиції залежить від пацієнта, що піддається лікуванню, від маси його тіла, тяжкості хвороби, способу введення ліків і рішення лікаря-куратора. Визначення ефективної кількості лежить цілком у компетенції фахівця та у світлі поданого тут детального опису. У загальному випадку для визначення ефективної кількості комбінації із одного чи більше антихолінестеразних агентів і одного чи більше антидепресантів спочатку вводять низьку дозу або малу кількість одного лише антихолінестеразного агента, одного лише антидепресанта або комбінації антихолінестеразного агента з антидепресантом, а потім уведено дозу або дози поступово збільшують, додаючи в разі потреби другий медикамент, до тих пір, поки у пацієнта не почне виявлятися бажаний ефект зменшення або стабільності маси тіла, або відвертання її зростання при мінімальних побічних токсичних ефектах чи їх відсутності. Підходящі методики визначення відповідної дози і схеми дозування для введення комбінації згідно з даним винаходом можна знайти, наприклад, у книгах [Goodman and Oilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., Hardman, Limbird and Goodman-Oilman, Eds., McGraw-Hill (2001); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams &Wilkins (2003)], включених тут шляхом посилання.

Дози та інтервали їх введення можуть регулюватися індивідуально за рівнями активної сполуки в плазмі, що є достатніми для забезпечення терапевтичного ефекту. У кращому варіанті терапевтично ефективні рівні в сироватці досягаються шляхом введення одиничної денної дози, але винаходом передбачені також схеми ефективного застосування множини денних доз. У випадках локального введення або селективного поглинання ефективна локальна концентрація медикаменту не може співвідноситися з концентрацією в плазмі. Для фахівця в даній галузі не буде складним оптимізувати терапевтично ефективні локальні дози, не вдаючись до зайвого експериментування.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть постачатися в наборі. У деяких варіантах здійснення винаходу набір згідно з даним винаходом містить в окремих препаратах один чи більше антихолінергічних агентів та один чи більше антидепресантів. У деяких варіантах здійснення винаходу набори містять один чи більше антихолінергічних агентів та один чи більше антидепресантів в одному препараті. У деяких варіантах здійснення винаходу зазначені набори розраховані на постачання одного чи більше антихолінергічних агентів та одного чи більше антидепресантів у препаратах з однаковими дозами протягом курсу лікування. У деяких варіантах здійснення винаходу зазначені набори розраховані на постачання протягом курсу лікування одного чи більше антихолінергічних агентів та одного чи більше антидепресантів у препаратах зі ступінчастими дозами, що зростають або знижуються. При цьому звичайно використовуються препарати з рівнем ефективної дози, що зростає у відповідності з потребами пацієнта, для якого вони призначені.

В одному з варіантів здійснення винаходу зазначені набори містять один чи більше фармацевтичних композицій, до яких входять один чи більше антихолінергічних агентів, вибраних із групи, що складається із оборотного інгібітору, псевдо-необоротного інгібітору і необоротного інгібітору. В одному з варіантів здійснення винаходу зазначені набори містять один чи більше фармацевтичних композицій, до яких входять один чи більше антихолінергічних агентів вибраних із групи, що складається із ривастигміну, галантаміну і донепезилу.

У деяких варіантах здійснення винаходу зазначені набори містять один чи більше антидепресантів, вибраних із групи, що складається із селективного інгібітору повторного поглинання серотоніну (SSRI), інгібітору повторного поглинання серотонін-норепінефрину (SNRI), інгібітору повторного поглинання епінефрину, інгібітору повторного поглинання допаміну, інгібітору повторного поглинання норепінефрин-допаміну (NDRI), інгібітору повторного поглинання серотонін-

норепінефрин-допаміну, та їх сумішей. В одному з варіантів здійснення винаходу, зазначені набори містять один чи більше фармацевтичних композицій, до яких входять один чи більше антидепресантів, вибраних із групи, що складається із венлафаксину, дулоксетину, пароксетину, циталопраму, есциталопраму, флувоксаміну, S33005, DVS-233 (десвенлафаксину), DVS-233 SR, бупропіону, GW353162 і сертраліну.

В одному з кращих варіантів здійснення винаходу зазначені набори містять один чи більше фармацевтичних композицій, до яких входять ефективні кількості ривастигміну та венлафаксину. В одному з кращих варіантів здійснення винаходу зазначені набори містять один чи більше фармацевтичних композицій, до яких входять ефективні кількості галантаміну та циталопраму. В одному з кращих варіантів здійснення винаходу зазначені набори містять один чи більше фармацевтичних композицій, до яких входять ефективні кількості донепезилу та сертраліну. В одному з кращих варіантів здійснення винаходу зазначені набори містять один чи більше фармацевтичних композицій, до яких входять ефективні кількості галантаміну та пароксетину. В одному з кращих варіантів здійснення винаходу зазначені набори містять один чи більше фармацевтичних композицій, до яких входять ефективні кількості галантаміну та дулоксетину.

Усі цитовані в даному описі публікації та патентні заявки включені в нього шляхом посилання так само, як би кожна з них була індивідуально позначена як така, що включена в даний опис шляхом посилання. Поданий тут у деяких деталях опис даного винаходу та варіантів його здійснення несе виключно ілюстративне призначення з метою кращого його роз'яснення і легкого розуміння. Отже, він жодним чином не обмежує різноманітних змін і модифікацій, які можуть вноситися фахівцями в даній галузі, не виходячи за рамки ідеї та об'єму винаходу, визначені доданою Формулою винаходу. Нижче більш детально розглянуто декілька прикладів практичного здійснення даного винаходу.

Наведені нижче приклади лише ілюструють даний винахід і не несуть з собою жодних обмежень щодо нього. Для фахівця в даній галузі не повинно бути складним визначити наведені тут численні некритичні параметри, які можна змінювати або модифікувати, отримуючи практично такі самі результати.

Приклади

У поданих нижче прикладах ілюстровано типові режими лікування і отримувані в результаті їх застосування синергічні ефекти у тривалому стабільному зниженні маси тіла шляхом спільного введення пацієнту антихолінергічного агента й антидепресанта. Кожному пацієнту наданий алфавітно-цифровий ідентифікаційний номер.

[illegible]

Пацієнт ВЗ		Маса тіла	Зміна маси тіла	Дні	Венлафаксин			Ривастигмін			Тразадон		Діетилпропіон	Примітки
Зріст	71	239,75	0,0	0	сніданок	обід	вечеря	сніданок	обід	вечеря	до полудня	після полудня	?	
BMI	33,5	227,75	12,0	14	75мг			1,5мг						
Стать	Чол.	224,25	15,5	27	75			1,5		1,5мг				
Дата народж.	05.06.24	222,75	17,0	42				1,5		1,5				
Вік поч. лікув.	78	223,50	16,3	56				1,5		1,5			25мг, вечір 25	Блювання після ривастигміну на вечерю
Вихідні дані Кров'яск	116/62	224,50	15,3	70	75		75мг	3,0		3,0				
Пульс	70	218,25	21,5	84			150	1,5		3,0				
НPNRx	Є	216,25	23,5	126	75		150	1,5		3,0				
Загальний холестерин	Є	217,25	22,5	140	75		150	3,0		4,5			12,5	Послаблений кишечник
HDL	76	220,00	19,8	161	75		150	3,0		3,0				
TRG.	Є	213,75	26,0	175	75		225	3,0		6,0				
Холестерин Rx	Є	213,25	26,5	231	75		225	3,0		4,5				
Атеросклероз	Є	215,75	24,0	245	150		225	6,0		6,0			50	Перерва прийому ліків на 7 днів крузізу.
Діабет 2	Є	223,50	16,3	259	0		0	0		0				
Діабет Rx	Є	218,25	21,5	264	75		150	3,0		3,0				
Діабет Rx	Є	223,00	16,8	273	75		150	3,0		3,0				
Депресія	Є?	220,00	19,8	277		75	150		1,5мг	3,0			25	Перелом зап'ястка
Депресія Rx	Є	217,75	22,0	301		75	150		1,5	4,5				
Медикаменти	Є?	222,25	17,5	315		0	150		0					
Метформін	Є?	223,00	16,8	329		75	150		1,5	4,5				
Глюлітазон	Є?	221,00	18,8	357		75	150		1,5	4,5			50	Діетилпропіон двічі викликає блювання
НСТЗ	Є?	225,25	14,5	371		75	150		3,0	4,5				
Атенолол	Є?	225,25	14,5	385	75	75	150		3,0	4,5				
Лансопризол	Є?	225,50	14,3	399	75	75	150		3,0	4,5				
Розувастатин	Є?	222,25	17,5	416	75	75	150		3,0	4,5	50		50	Діетилпропіон двічі викликає блювання
Фенофібрат	Є?	225,50	14,3	441	75	75	150		3,0	4,5	50			
Атенолол	Є?	222,25	14,5	455	75	75	150	1,5	3,0	3,0				
Лансопризол	Є?	222,75	17,0	469	75	75	150	1,5	3,0	4,5/1,5			50	Діетилпропіон двічі викликає блювання
Розувастатин	Є?	226,20	13,55	483	75	75	150	1,5	3,0	4,5				
Фенофібрат	Є?	225,80	13,95	485	75	75	150	1,5	3,0	3,0/1,5				
Атенолол	Є?	213,00	26,75	511	75	75	150	1,5	3,0	3,0/1,5				
Лансопризол	Є?	215,20	24,55	539	75	75	150	1,5	3,0	3,0/1,5			50	Діетилпропіон дві

29

85069

30

Пацієнт B4		Маса тіла	Зміна маси тіла	Дні	Венлафаксин			Ривастигмін			Тразадон		Діетилпропіон	Примітки
Зріст	73	264,5	0,0	0	сніданок	обід	вечеря	сніданок	обід	вечеря	до полудня	після полудня		
BMI	35,0	254,5	10,0	30	75мг		75мг	1,5мг		1,5мг				
Стать	Чол.	259,8	4,8	44	75		75	1,5		1,5				
Дата народження	3.11.56	247,8	16,8	58	75		150	3,0		3,0				
Вік на початку лікування	47	242,5	22,0	72	75		150	3,0		3,0		50		
Вихідні дані		238,3	26,3	86	75		150	3,0		3,0		50		
Кров'яний тиск	118/88	243,25	21,3	98	75		150	3,0		3,0		50		
Пульс	98	245,25	19,3	114	75	75	150	4,5		4,5		50		0
HPNRx	Є	236,75	27,8	127	75	75	150	3,0		4,5		50		0
Загальний холестер.	217													
HDL	39													
TRG.	217													
Холестерин Rx	Є													
Атеросклероз														
Діабет 2														
Діабет Rx														
Депресія														
Депресія Rx														
Медикаменти														
Силденафіл														
Галоперидол														
Ніацин														
Лізиноприл														
Носовий аерозоль														

Пацієнт F1		Маса тіла	Зміна маси тіла	Дні	Венлафаксин			Ривастигмін			Тразадон		Діетилпропіон	Примітки
Зріст	65,25	214,5	0,0	0	сніданок	обід	вечеря	сніданок	обід	вечеря	до полудня	після полудня		
BMI	35,5	208,5	6,0	7	75мг		75мг							
Стать	Жін.	204,3	10,3	28	75		75	1,25мг		1,25мг				
Дата народж.	06.05.56	204,8	9,8	43	75		75	1,25		1,25				
Вік початку лікув.	46	204,8	9,8	56	75		75	3,0		3,0				
Вихідні дані				72	150		150	3,0		3,0			25мг 25мг	
Кров тиск	170/100	199,8	14,8	86	150		150	3,0		3,0			25 25	
Пульс	54	195,5	19,0	100	150		150	3,0		3,0			25 25	7,3.03 блювання всім спожитим від 6 до 24. Кров. тиск 114/78. НСТЗ припинено
HPNRx	Є	198,0	16,5	114	150		150	3,0		3,0			25 25	
Загальн. хол.	142	194,3	20,2	122	150		150	3,0		3,0			25 25	
		188,8	25,7	149	150		150	3,0		3,0			25 25	Самопчуття добре. Змін в ліках немає.
HDL	45	189,0	25,5	181	150		150	3,0		3,0			25 25	
TRO.	80	192,5	21,8	211	0		0	3,0		3,0				
Холестер. Rx	Є	191,0	23,5	225	100		100	3,0		3,0			0 0	
		190,0	24,5	239	100		100	3,0		3,0			25 25	
Атеросклероз		190,50	24,0	253	100		100	3,0		3,0			25 25	
		189,75	24,8	267	0		0	3,0		3,0			0 0	
Діабет 2		191,25	23,3	281	100		100	3,0	1,5	3,0/1,5		50		
Діабет Rx		183,25	31,3	302	112		112	3,0		3,0/3,0		50		
		186,75	27,75	316								0		
Депресія		185,25	29,3	330										
Депресія Rx		184,0	30,5	344	75		75/75	3,0		3,0/3,0				
		177,75	36,75	358	75		75/75	4,5		4,5/4,5				
Медикаменти		180,0	34,5	372	75		75/75	4,5		4,5/4,5				
НСТЗ		177,0	37,5	386	75		75/75	4,5		4,5/4,5			а50	Дезипрамін з приводу поховання
Метопролол		173,2	41,3	400	75		75/75	4,5		4,5/4,5			а50	
Дилтіазем		176,5	38,0	414	75		75/75	4,5		4,5/4,5			а-5, 50	
Спіронолактон		175,2	39,3	428	75		75/75	4,5		4,5/4,5			а-5, 50	
Смола Nicorette		177,5	37,0	442	75		150/75	4,5		4,5/4,5				Страхування, сік
Флуконазол		178,0	36,5	456	75		150/75	4,5		4,5/4,5				
Крем Cicolsprinox		179,0	35,5	470	75		150/75	4,5	4,5	4,5/4,5				
пдралазин		179,8	34,7	484	75		150/75	4,5	4,5	4,5/4,5				
		177,0	37,5	501	75		150/75	4,5	4,5	4,5/4,5				
		174,5	40,0	512	75		150/75	4,5	4,5	4,5/4,5				

[illegible]

Пацієнт K2		Маса тіла	Зміна маси тіла	Дні	Венлафаксин			Ривастигмін			Тразадон		Діетилпропіон	Примітки
Зріст	61,50	145,5	0,0	0	сніданок	обід	вечеря	сніданок	обід	вечеря	до полудня	після полудня		
BMI	27,1			14	37,5мг	37,5мг	37,5мг	1,5мг	1,5мг	1,5мг				
Стать	Жін.	132,0	13,5	19	37,5	37,5	37,5	1,5	1,5	1,5				
Дата народження	10.29.63	137,0	8,5	78	37,5	37,5	37,5	1,5	1,5	1,5				
Вік на початку лікування	39				75	75	75	3,0	1,5	3,0				
Вихідні дані														
Кров. тиск	108/78													
Пульс	78													
HPNRx	Немає													
Загальний холестерин	210													
HDL	68													
TRG	83													
Холестер. Rx	Немає													
Атеросклероз .														
Діабет 2	Немає													
Діабет Rx														
Депресія	Немає													
Депресія Rx														
Медикаменти														
левотироксин														
ривастигмін														
венлафаксин														
риб'ячий жир														
хромпіколінат														
Лляна олія														
Метронідазоловий гель														

Пацієнт M1		Маса тіла	Зміна маси тіла	Дні	Венлафаксин			Ривастигмін			Тразадон		Діетилпропіон	Примітки
Зріст	69,25	326,0	0,0	0	сніданок	обід	вечеря	сніданок	обід	вечеря	до полудня	після полудня		Берез. 1993 - 248, дані до листоп. 2000 р. відсутні – 312
BMI	48,0			7	75мг			1,5мг		1,5мг				Не нижче 300 до червня 2003
Стать	Чол.	318,5	7,5	13	75			1,5		1,5				
Дата народж.	11.03.57	314,5	11,5	28	75			1,5		1,5				
Вік початку лікув.	45	312,5	13,5	42	75			1,5		1,5				Пропускає вечірню дозу в разі поганого апетиту
Вихідні дані		311,8	14,3	56	75			1,5		1,5				
Кров. тиск	140/100	312,3	13,8	70	75			1,5		3,0				
Пульс	76	310,5	15,5	85	150			150		4,5				
HPNRx	Є	305,0	21,0	104	150			150		6,0				
Загальн. хол.	183	305,0	21,0	125	150			150		6,0				
		297,8	28,2	153	150			150		6,0				Спроби приймати 12мг ривастигміну
														Викликав блювання, діарею, запаморочення. Кров. тиск 88/64
HDL	61	298,0	28,0	167	150			150		6,0				Креатин 2,5, HCTZ припинено. K+ 5,8
TRG	149	293,5	32,5	181	150			150		6,0				Самопочуття добре. Кров. тиск 108/76
Холестер. Rx	Немає	289,5	36,5	197	150			150		6,0				
		293,0	33,0	279	75	75	75	6,0	6,0	6,0				
Атеросклероз .		289,25	36,8	311	75	75	75	6,0	6,0	6,0				
		284,75	41,3	315	75	75	75	6,0	6,0	6,0				
Діабет 2	Немає	287,75	38,3	336	75	75	75	6,0	6,0	6,0				
Діабет Rx		287,50	38,5	363	150	0	150	6,0	6,0	6,0/3,0				Нью Орлеан
		281,75	44,3	376	150	0	150	6,0	6,0	6,0/3,0				Блювання
		272,0	54,0	405										
Депресія		280,5	45,5	419	150			150/75	6,0	6,0	6,0/3,0			
Депресія Rx		278,5	47,5	433	150			150/75	6,0	6,0	6,0/3,0			
		279,5	46,5	454	150			150/75	7,5	7,5	7,5			
Медикаменти		279,0	47,0	468	150			150/75	7,5	7,5	7,5			
HCT2		280,0	46,0	482	150			150/75	6,0	6,0	6,0			Вівсяна каша
Метопролол		276,0	50,0	498	150			150/75	6,0	6,0	6,0/3,0			
Нізолдіпін		273,8	52,2	510										
Лізиноприл		272,8	53,2	530	150	150	150/75	6,0	6,0	6,0/3,0				PIO@
Алопуринол		273,5	52,5	558	150	150	150/75	6,0	6,0	6,0/3,0				Пиво 24 CA US 4D
Целекоксиб		272,8	53,2	579	150	150	150/75	6,0	6,0	6,0/3,0				
Колхіцин				150	150	225/0	6,0	6,0	6,0	9,0/0				

[illegible][illegible]

38

[illegible]

40

[illegible][illegible][illegible]

[illegible][illegible]

Пацієнт 13/L-V		Маса тіла	Зміна маси тіла	Дні	Венлафаксин			Ривастигмін			Тразадон		Діетилпропіон	Примітки
Зріст	71,2	274,8	0,0	0	сніданок	обід	вечеря	сніданок	обід	вечеря	до полудня	після полудня		
BMI	38,1	268,2	6,6	14			75 XR			1,5мг				
Стать	Чол.	264,0	10,8	21			75 IR			1,5				
Дата народження		262,0	12,8	32			75			1,5				
Вік на початку лікування	63	265,5	9,3	39	/		75			1,5				
Вихідні дані		263,2	11,6	53			75			1,5				
Кров. тиск	120/78	260,8	14,0	68			75			1,5				
Пульс	64	263,5	11,3	81			75			1,5				
HPNRx	Є	254,0	20,8	95			150			3,0				
		258,0	16,8	109			150			3,0				
Загальний хол HDL		252,0	22,8	123			150			3,0				
TRG.	Є													
Холестерин Rx														
Атеросклероз														
Діабет 2														
Діабет Rx														
Депресія														
Депресія Rx														
Медикаменти														
Лізиноприл														
Атенолол														
Піоглітазон														
Правастатин														
Верапаміл														

Шлунк.-кишк.
кровотеча 7-13
РІО припинено