(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 020021 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2014.08.29

(21) Номер заявки
201201226

(22) Дата подачи заявки
2012.10.02

(51) Int. Cl. ***A61K 33/00*** (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/24 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61K 33/32 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(54) ТВЕРДАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ОБЛАДАЮЩАЯ АНОРЕКСИГЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ (ВАРИАНТЫ)

(43) **2014.04.30**
(96) **2012000210 (RU) 2012.10.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ООО "ЭН.СИ.ФАРМ" (RU)

(72) Изобретатель:
Челяева Анастасия Геннадьевна,
Лобко Владимир Павлович,
Тихоненко Олег Олегович (RU)

(74) Представитель:
Баландина Л.А. (RU)

(56) Инструкция по медицинскому применению препарата Редуксин, 2011.02, [он-лайн], [найдено 24.12.2012]. Найдено в Интернет <URL:http://medi.ru/doc/a2003.htm>, с. 1

ЧЕЛЯЕВА АНАСТАСИЯ ГЕННАДЬЕВНА. Минеральные вещества. 22.09.2011, [он-лайн], [найдено 09.10.2012]. Найдено в Интернет <URL:http://newtechnolog.narod.ru/articles/50article.html>

RU-C2-2426443

EA-B1-008591

(57) Изобретение относится к области фармацевтической промышленности и медицине и может быть использовано при создании и применении твердых лекарственных форм для лечения и/или профилактики ожирения. Задачей настоящего изобретения является создание эффективной твердой лекарственной формы с использованием сибутрамина гидрохлорида моногидрата, обладающей анорексигенным действием. Задача решается за счет введения в состав твердой лекарственной формы дополнительных минеральных веществ, а также за счет использования изотопов углерода ^{13}C и азота ^{15}N. Техническими результатами изобретения являются увеличение лечебного эффекта (снижение веса тела или уменьшение скорости прироста веса тела) при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации сибутрамина гидрохлорида моногидрата при лечении и/или профилактике ожирения; сокращение времени наступления лечебного эффекта.

020021 B1

020021 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области фармацевтической промышленности и медицине и может быть использовано при создании и применении твердых лекарственных форм для лечения и/или профилактики ожирения.

Сведения о предшествующем уровне техники

В промышленно развитых странах ожирение является значительным и серьезным аспектом общественного здоровья. Эта проблема коснулась всех слоев населения независимо от социальной и профессиональной принадлежности, возраста, места проживания и пола. В странах Западной Европы до 25% людей имеют избыточную массу тела или ожирение. В США избыточная масса тела зарегистрирована у 60% населения, а 27% страдает ожирением, которое является причиной преждевременной смерти около трехсот тысяч американцев в год (http://www.medlinks.ru/article.php?sid=2155).

Поэтому важной проблемой современной медицины является создание новых лекарств для лечения ожирения.

Одним из направлений решения этой проблемы является создание твердых лекарственных форм на базе сибутрамина, солей сибутрамина или их аналогов.

Известно, что сибутрамин (или соль сибутрамина) может использоваться для профилактики и/или лечения ожирения, депрессии, болезни Паркинсона (см. GB 2098602, WO 88/06444). Также сибутрамин может использоваться для снижения резистентности к инсулину и повышению резистентности к сахару, а также для профилактики или лечения таких заболеваний, как подагра, гиперурикемия, гиперлипемия, остеоартрит, состояние тревоги, расстройство сна, сексуальные нарушения, синдром хронической усталости (RU 2290924, US 6174925, US 6162831, US 6355685, US 6376551 и др.).

Фармакологическое действие сибутрамина (или соли сибутрамина) может быть описано следующим образом. Сибутрамин оказывает анорексигенное действие. Уменьшает аппетит и количество потребляемой пищи, усиливает чувство насыщения, увеличивает термогенез, блокирует формирования жиров.

Внешне лечебный эффект от применения сибутрамина может проявляется следующим образом: подавление аппетита, снижение веса тела или уменьшение скорости прироста веса тела.

Исследования показали, что действие сибутрамина (чистого сибутрамина) весом "М" и действие соли сибутрамина (которую образовал сибутрамин весом "М") идентичны.

Поясним вышесказанное. Действие сибутрамина весом 8,36 мг идентично действию соли сибутрамина (сибутрамина гидрохлорида моногидрата) весом 10 мг. Сибутрамина гидрохлорида моногидрат весом 10 мг содержит 8,36 мг чистого сибутрамина.

Подробнее опишем фармакологическое действие сибутрамина гидрохлорида моногидрата (соли сибутрамина).

Авторы проводили опыты на животных - крысах самцах весом 330-340 г (страдающих ожирением) и крысах самцах весом 230-250 г (страдающих истощением) с применением сибутрамина гидрохлорида моногидрата, которые показали существенное снижение веса тела и снижение скорости прироста веса тела у животных этих весовых категорий.

В исследованиях было подтверждено снижение синтеза жирных кислот и холестерина (примерно на 10-15%) в печени после перорального введения сибутрамина гидрохлорида моногидрата животному. Доза сибутрамина гидрохлорида моногидрата составляла 0,0003 мг соли сибутрамина на 1 г весатела животного. При такой дозе сибутрамина гидрохлорида моногидрата аппетит у животных подавлялся на 30-35% на протяжении суток. Оценку осуществляли, сравнивая количество съеденной пищи у крыс, принимающих сибутрамина гидрохлорида моногидрат, и крыс из контрольной группы, не принимающих сибутрамина гидрохлорида моногидрат, за определенный период времени. В опытах у животных не обнаружено желание съесть больше после окончания действия сибутрамина гидрохлорида моногидрата. Также установлено, что наибольший лечебный эффект у крыс наблюдался при приеме сибутрамина гидрохлорида моногидрата за час до еды. Эффективность сибутрамина гидрохлорида моногидрата также оказалась зависима от дозировки препарата. Увеличение дозы до 0,0004 мг сибутрамина гидрохлорида моногидрата на 1 г веса тела животного приводило к некоторому повышению лечебного эффекта.

Наблюдения людей, принимающих сибутрамина гидрохлорида моногидрат (суточная доза 15 мг), показали, что они снижали свой вес в среднем на 5-6 кг за 2 месяца.

В настоящем изобретении заявлены четыре варианта твердой лекарственной формы.

Аналогом каждому варианту твердой лекарственной формы является твердая лекарственная форма для лечения или профилактики ожирения, включающая кристаллический полугидрат метансульфоната сибутрамина (см. патент РФ RU 2290924, опубликованный 10.01.2007). Составной частью препарата полугидрата метансульфоната сибутрамина является сибутрамин.

У аналога некоторое увеличение лечебного эффекта (подавление аппетита) может быть достигнуто за счет увеличения концентрации полугидрата метансульфоната сибутрамина.

Другим аналогом каждому варианту твердой лекарственной формы, заявленному в изобретении, является твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества (http://medi.ru/Doc/a2003.html).

У аналога активное вещество: сибутрамина гидрохлорида моногидрат располагают в капсулах с дозировкой 10 или 15 мг. Соответственно в капсулах находится 8,36 и 12,54 мг сибутрамина.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кальция стеарат.

Капсулу выполняют с использованием красителей (краситель титана диоксид, краситель азорубин, краситель патентованный голубой), желатина.

В аналоге используют минералы кальций, магний, титан, натрий (в красителе азорубин).

Признаки аналога, совпадающие с признаками каждого варианта твердой лекарственной формы, заявленного в изобретении, следующие:

"...твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества кальций, натрий, и при этом твердая лекарственная форма выполнена в виде капсулы".

Недостатки аналога следующие:

невозможность увеличения лечебного эффекта (снижения веса тела или уменьшения скорости прироста веса тела) при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации сибутрамина гидрохлорида моногидрата при лечении и/или профилактике ожирения. У аналога предусмотрено два вида капсул с 10 и 15 мг сибутрамина гидрохлорида моногидрата. Повышение концентрации вызывает некоторое увеличение лечебного эффекта;

относительно большое время наступления лечебного эффекта (примерно 1 ч).

Твердая лекарственная форма с сибутрамином гидрохлоридом моногидратом также может быть выполнена в виде таблетки (http://wood-megan.narod.ru/10.html). В состав таблетки дополнительно к вышеописанным дополнительным веществам может входить мел (кальций, магний).

В состав твердой лекарственной формы с сибутрамином гидрохлоридом моногидратом дополнительно могут входить магния оксид, крахмал картофельный, аэросил, кальция стеарат, повидон, магния карбонат основной, титана диоксид, тальк и другие вещества.

Далее в изобретении (для упрощения описания и упорядочения терминов) сибутрамина гидрохлорида моногидрат будем называть основное действующее вещество. Все остальные вещества, входящие в твердую лекарственную форму (целлюлоза микрокристаллическая, кальция стеарат, красители, желатин, мел, минеральные вещества и др.), будем называть фармацевтически приемлемые дополнительные вещества.

Кроме того, имеется аналог с минеральными веществами (патент РФ 2156087, опубликованный 20.09.2000). В патенте описана биологически активная добавка (БАД) к пище, включающая калий (4-380 мг/л), магний (1-510 мг/л), железо (1-2100 мг/л), цинк (1-1240 мг/л), и дополнительно 29 различных минеральных веществ и лекарств. В патенте заявлено, что биологически активная добавка обладает различными лечебными свойствами. Описанная в патенте БАД известными технологиями может быть выполнена в виде твердой лекарственной формы.

Однако в БАД отсутствует сибутрамин и БАД не обладает анорексигенным действием.

Другие аналоги с минеральными веществами.

Известен способ профилактики и лечения патологий, вызванных повышенным и/или пониженным содержанием в организме человека физиологически необходимых макро- и микроэлементов, включающий лабораторный анализ субстратов человека, выявление избытка и/или недостатка макро- и микроэлементов и подбор лекарственных средств (патент РФ 2238749, опубликованный 27.10.2004).

Так, при избытке в организме человека никеля отбирают следующие растения:

аралия манчжурская (корень) - 20,0 г;

багульник болотный (надземные части) - 20,0 г;

вахта трехлистная (лист) - 40,0 г;

и еще 17 растений, содержащих биологические антагонисты никеля, преимущественно железо, кальций, магний, кобальт, марганец, цинк, медь, с коэффициентом биологического накопления выше 1,0 и способствующих нейтрализации и выведению никеля из организма.

При избытке в организме человека лития отбирают следующие растения:

лимонник китайский (лист) - 40,0 г;

береза майская (лист) - 20,0 г;

и еще 11 растений, содержащих биологические антагонисты лития, преимущественно железо, натрий, калий, йод, с коэффициентом биологического накопления выше 1,0 и способствующих нейтрализации и выведению лития из организма.

Известен также способ профилактики и лечения патологий, вызванных повышенным или пониженным содержанием в организме человека физиологически необходимых или потенциально токсичных макро- и микроэлементов (патент РФ 2263511, опубликованный 10.11.2005). В способе при избытке в организме макро- и микроэлементов в качестве лекарственных средств используют фитосборы из лекарственных растений, способствующих нейтрализации и выведению из организма избытка этих макро- или микроэлементов и содержащих максимальную концентрацию антагонистов выявленных избыточных макро- или микроэлементов. Так, при избытке алюминия растения, содержащие максимальную концентрацию таких его антагонистов, как железо, бор, кремний, фосфор, магний, кальций; при избытке ко-

бальта - его антагонисты: марганец, железо, никель. В фитосбор входят алтей лекарственный (корень), береза бородавчатая (лист) или береза повислая (лист), вахта трехлистная (лист) и другие лекарственные растения.

В вышеописанных двух патентах не исследовано и не указано, какое содержание минеральных веществ в растениях. Известно, что количество минеральных веществ в том или ином растении зависит от их содержания в почве и от минерального питания растений и может составить от 0,00001 до 0,7% от веса сухого растения.

В изобретении авторы осуществляют обогащение твердой лекарственной формы на базе сибутрамина минеральными веществами по содержанию, превышающему на один-два порядка (и более) содержание минеральных веществ во всех лекарственных растениях, в том числе описанных в патентах РФ 2263511 и 2238749.

В процессе проведения исследований осуществлена проверка влияния малых концентраций минеральных веществ на достижение технических результатов. Установлено, о чем будет указано ниже, что минеральные вещества в тех концентрациях, в которых они находятся в исследованных растениях и фитосборах, не влияют на достижение указанных в заявке технических результатов.

Кроме того, авторами проведен минеральный анализ различных растений, в том числе лекарственных, и фитосборов на содержание минеральных веществ.

Исследованы хмель (шишки), ромашка аптечная (цветки), подорожник блошный (лист), пастушья сумка (надземная часть), одуванчик обыкновенный (корень и лист), алтей лекарственный (корень), береза (лист), хвощ полевой (корень), сельдерей пахучий (трава), календула лекарственная (цветки), полынь горькая (трава) и др.

Исследованные растения содержат минеральные вещества калий, кальций, магний, железо, марганец, медь, цинк, кобальт и др. Установлено, что содержание по весу калия, кальция, магния в растениях высокое - от 0,0001до 0,7%. Так, кальция содержится 0,01-0,1%, калия – 0,003-0,7%, магния – 0,0001-0,01%.

Содержание по весу железа, марганца, меди, цинка, кобальта, хрома низкое - от 0,00003 до 0,0001%. Содержание молибдена - 0,00001%.

При разработке заявки на изобретение авторами проведены исследования по определению содержания минеральных веществ в капсулах Редуксина и Голдлайна различных производителей: ООО "Озон", Россия, Ранбакси лаборатория Лимитед Индастриал, Индия.

Определение концентраций минеральных веществ осуществляли атомно-абсорбционным методом определения содержания натрия, калия, кальция, магния, железа, марганца, меди, цинка, свинца, кадмия, кобальта, никеля, хрома и других минералов. П.1.3.2.1 источника/Руководстве по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004, 240 с.

Минеральный состав капсул Редуксин и Голдлайн различных производителей приведен в табл. 1. Других минеральных веществ в капсулах не обнаружено.

В табл. 1 и в описании размерность "мг/кг" обозначает содержание элемента (в частности, минерального вещества) в миллиграммах на килограмм твердой лекарственной формы (в килограмме твердой лекарственной формы).

Прототипом каждому варианту твердой лекарственной формы, заявленному в изобретении, является твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, в мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0.

Вышеуказанные признаки прототипа совпадают с признаками каждого варианта заявленного изобретения.

При этом твердая лекарственная форма выполнена в виде капсулы или таблетки (см. публикацию в сети Интернет Твердая лекарственная форма на основе сибутрамина или сибутрамина гидрохлорида моногидрата, обладающая анорексигенным действием, http://icfond.ru/ru/stat/2-articles/37-sibutramin).

Недостатки прототипа следующие:

невозможность увеличения лечебного эффекта (снижения веса тела или уменьшения скорости прироста веса тела) при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации сибутрамина гидрохлорида моногидрата при лечении и/или профилактики ожирения. Повышение концентрации вызывает некоторое увеличение лечебного эффекта;

относительно большое время наступления лечебного эффекта (примерно 1 ч). В изобретении недостатки прототипа устраняются за счет введения в таблетку строго определенного количества дополнительных минеральных веществ. Также рассмотрены варианты частичного замещения изотопов углерода

^{12}C на изотопы углерода ^{13}C и замещения изотопов азота ^{14}N на изотопы азота ^{15}N.

Сущность изобретения

Дадим определения терминам.

Твёрдыми лекарственными формами являются таблетки, капсулы, порошки (в том числе в пакетиках, капсулах), гранулы. Капсулы относятся к самостоятельному классу твердых лекарственных форм.

Таблетки - это твердая лекарственная форма (http://icfond.ru/ru/stat/2-articles/33-gelch). Таблетки получают путем прессования лекарственных веществ. Таблетки выполняют различной формы, в частности в форме цилиндров, шаров, приплюснутых шаров. Таблетки назначают для приема внутрь. В некоторых случаях таблетки используют для приготовления растворов, в том числе и инъекционных, а также для подкожного имплантирования (эпераль).

Порошки - это твердая лекарственная форма, обладающая свойством сыпучести. Порошки могут располагаться в пакетиках, контейнерах. Часто порошки располагаются в капсулах. Капсулы представляют собой оболочки для дозированных порошкообразных лекарственных средств, применяемых внутрь.

Существуют порошки для наружного (в качестве присыпок) и внутреннего использования. При приеме запиваются водой, минеральной водой, молоком и др.

Пилюля - твердая лекарственная форма, которая представляет собой дозированное лекарство в виде шарика.

Гранулы - это твердая лекарственная форма в виде крупинок (зернышек) круглой, цилиндрической или другой формы.

Капсулы - твердая лекарственная форма. В капсулах - в оболочках - содержатся жидкие, пастообразные или порошкообразные лекарственные средства (составы). Лекарственные средства помещают в капсулу по разным причинам: неприятный вкус и/или запах лекарственного средства, нестойкость в кислой среде желудка, раздражающее действие на слизистые оболочки и др. (http://m.interfax.by/article/4415).

Анорексигенное действие – действие, снижающее аппетит (усиливающее чувство насыщения). Средства, обладающие анорексигенньм действием, применяют в лечении ожирения. Механизм действия анорексигенных средств связывают с влиянием этих средств на центральную нервную систему. Они стимулируют центр насыщения и угнетают центр голода, расположенные в гипоталамической области головного мозга. Анорексигенные средства обладают способностью стимулировать передачу нервных импульсов в адренергических и дофаминергических синапсах.

Термогенез - это выработка организмом тепла для поддержания постоянной температуры тела и обеспечения работы всех его систем, начиная от функционирования внутриклеточных процессов, и вплоть до обеспечения кровообращения, переваривания пищи, возможности двигаться и т.д.

Люди, склонные к полноте, имеют замедленный обмен веществ, их система термогенеза разрегулирована. Это выражается, в частности, в зябкости тела. Вместо того чтобы вырабатывать из пищи тепло, организм запасает поступающую энергию в виде жировой ткани.

Срок годности - период, в течение которого твердая лекарственная форма сохраняет свои свойства в мере, обеспечивающей её использование по назначению.

Крахмал $(C_6H_{10}O_5)n$ - полисахариды амилозы и амилопектина, мономером которых является α-глюкоза. Крахмал, синтезируемый разными растениями в хлоропластах, под действием света при фотосинтезе несколько различается по структуре зёрен, степени полимеризации молекул, строению полимерных цепей и физико-химическим свойствам.

Аэросил - коллоидный диоксид кремния (SiO_2), легкий микронизированный порошок с выраженными адсорбционными свойствами. Техническое название - пирогенная двуокись кремния.

Оксид магния - химическое соединение с формулой MgO, бесцветные кристаллы, не растворимые в воде.

Стеарат кальция представляет собой смесь кальциевых солей стеариновой и смеси стеариновой и синтетических жирных кислот, получаемую по реакции нейтрализации кислот гидроокисью кальция. Применяется в качестве пластификатора. Описывается эмпирической формулой $C_{36}H_{70}O_4Ca$.

Карбонат магния - магний углекислый, $MgCO_3$, магниевая соль угольной кислоты.

Оксид титана (диоксид титана, двуокись титана) TiO_2 - амфотерный оксид четырёхвалентного титана. Используется в пищевом красителе Е171.

Тальк - $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ - кристаллическое вещество. Представляет собой рассыпчатый порошок белого (изредка зелёного) цвета.

Тропеолин - красящее вещество. Описывается формулой $NaSO_3.C_6.H_4.N:N.R$.

Тартразин - синтетический азокраситель. Описывается формулой $C_{16}H_9N_4Na_3O_9S_2$.

Кармазиин - $C_{20}H_{12}N_2Na_2O_7S_2$ - пищевая добавка, относящаяся к группе красителей.

Краситель патентованный синий (пищевая добавка Е131) - азокраситель синтетического происхождения, имеющий темный голубовато-фиолетовый цвет. Краситель получается путем синтезирования из каменноугольной смолы. Молекулярная формула красителя $C_{54}H_{62}CaN_4O_{14}S_4$.

Желатин содержит около 50% углерода, 6,6% водорода, 18,3% азота и 25% кислорода. Содержится небольшое количество фосфорнокислой извести и серы.

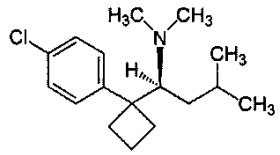
Известь - материал, получаемый обжигом карбонатных горных пород (известняков, мела), состоящий в основном из CaO и MgO.

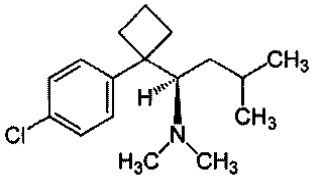
Сибутрамин - вещество, обладающее анорексигенным действием.

Сибутрамин имеет химическое название 1-(4-хлорфенил)-N,N-диметил-α-(2-метилпропил)циклобутанметанамин.

Чаще всего используется смесь изомеров (±)-1-(4-хлорфенил)-N,N-диметил-α-(2-метилпропил) циклобутанметанамин.

Формулы изомеров сибутрамина следующие:



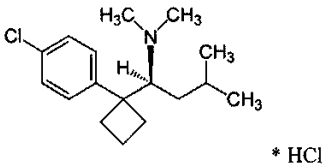


Сибутрамин может образовывать соль (входить в состав соли).

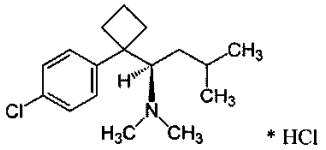
В этом случае говорят, например, что сибутрамин находится в виде гидрохлорида. И название этого вещества сибутрамина гидрохлорида моногидрат.

Сибутрамина гидрохлорида моногидрат имеет химическое название: моногидрат (±)-1-(4-хлорфенил)-N,N-диметил-α-(2-метилпропил)циклобутанметанаммония хлорид.

Формулы изомеров сибутрамина гидрохлорида моногидрата следующие:



* HCl



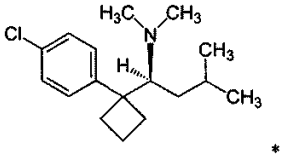
* HCl

Сибутрамин может образовывать другие соли (входить в состав других солей).

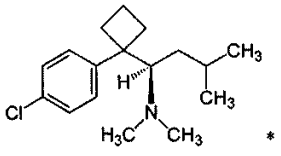
Например, говорят, что сибутрамин может находиться в виде ацетата.

И название этого вещества 1-(4-хлорфенил)-N,N-диметил-α-(2-метилпропил)циклобутанметанаммония ацетат.

Другое химическое название (±)-1-(4-хлорфенил)-N,N-диметил-α-(2-метилпропил)циклобутанметанамин (в виде ацетата)



* CH_3COOH



* CH_3COOH

В веществе 1-(4-хлорфенил)-N,N-диметил-α-(2-метилпропил)циклобутанметанаммония ацетат су-

битрамина 82%.

Кроме того, сибутрамин может быть в твердой лекарственной форме в составе ацетат сибутрамина, формиат сибутрамина, сульфат сибутрамина и т.д.

Задачей настоящего изобретения является создание эффективной твердой лекарственной формы с использованием сибутрамина гидрохлорида моногидрата, обладающей анорексигенным действием.

В описании заявлено четыре варианта изобретения.

У первого варианта изобретения задача решается за счет того, что твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержит сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0.

В частном случае твердая лекарственная форма может быть выполнена в виде таблетки или в виде капсулы.

От прототипа первый вариант изобретения отличается следующей совокупностью признаков: "содержит минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

калий - 0.13 – 15000.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0».

У второго варианта изобретения задача решается за счет того, что твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержит сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0,

и твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75.

В частном случае твердая лекарственная форма может быть выполнена в виде таблетки или в виде капсулы.

От прототипа второй вариант изобретения отличается следующей совокупностью признаков: "содержит минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

калий - 0.13 – 15000.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0,

и твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75".

У третьего варианта изобретения задача решается за счет того, что твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержит сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0,

и твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,1375".

В частном случае твердая лекарственная форма может быть выполнена в виде таблетки или в виде капсулы.

От прототипа третий вариант изобретения отличается следующей совокупностью признаков: "содержит минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

калий - 0.13 – 15000.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0,

и твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,1375".

У четвертого варианта изобретения задача решается за счет того, что твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержит сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0,

и твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75;

и содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,1375".

В частном случае твердая лекарственная форма может быть выполнена в виде таблетки или в виде капсулы.

От прототипа четвертый вариант изобретения отличается следующей совокупностью признаков: "содержит минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

калий - 0.13 – 15000.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0,

и твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75;

и содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,1375".

Техническими результатами каждого из четырех вариантов изобретения являются

увеличение лечебного эффекта (снижение веса тела или уменьшение скорости прироста веса тела) при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации сибутрамина гидрохлорида моногидрата при лечении и/или профилактике ожирения;

сокращение времени наступления лечебного эффекта от использования сибутрамина гидрохлорида моногидрата при лечении и/или профилактике ожирения.

В частном случае реализации первого, второго, третьего и четвертого вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений, мг/кг:

натрий -	0.15	-	50700.0	;
калий -	0.13	-	7000.0	;
кальций -	0.16	-	23050.0	;
магний -	0.15	-	25800.0	;
железо -	0.01	-	110.0	;
марганец -	0.003	-	40.0	;
цинк -	0.001	-	270.0	;
кобальт -	0.0003	-	4.1	.

В другом частном случае реализации первого, второго, третьего и четвертого вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано также более узкими диапазонами значений, мг/кг:

натрий -	0.15	-	15000.0	;
калий -	0.13	-	1300.0	;
кальций -	0.16	-	12050.0	;
магний -	0.15	-	18600.0	;
железо -	0.01	-	98.5	;
марганец -	0.003	-	30.5	;
цинк -	0.001	-	210.0	;
кобальт -	0.0003	-	3.0	.

В другом частном случае реализации первого, второго, третьего и четвертого вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано также более узкими диапазонами значений, мг/кг:

натрий -	0.15	-	1700.0	;
калий -	0.13	-	570.0	;
кальций -	0.16	-	3700	;
магний -	0.15	-	6500	;
железо -	0.01	-	57.0	;
марганец -	0.003	-	15.6	;
цинк -	0.001	-	15.5	;
кобальт -	0.0003	-	2.5	.

В другом частном случае реализации первого, второго, третьего и четвертого вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано также более узкими диапазонами значений, мг/кг:

натрий -	0.15	-	250.0	;
калий -	0.13	-	85.0	;
кальций -	0.16	-	500.0	;
магний -	0.15	-	1000.0	;
железо -	0.01	-	15.8	;
марганец -	0.003	-	5.1	;
цинк -	0.001	-	3.75	;
кобальт -	0.0003	-	1.5	.

В другом частном случае реализации первого, второго, третьего и четвертого вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано также более узкими диапазонами значений, мг/кг:

натрий -	0.15	-	100.0	;
калий -	0.13	-	25.0	;
кальций -	0.16	-	250.0	;
магний -	0.15	-	550.0	;
железо -	0.01	-	5.0	;
марганец -	0.003	-	1.0	;
цинк -	0.001	-	0.1	;
кобальт -	0.0003	-	1.0	.

В другом частном случае реализации первого, второго, третьего и четвертого вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано также более узкими диапазонами значений, мг/кг:

натрий -	1.0	-	50700.0	;
калий -	0.3	-	7000.0	;
кальций -	0.5	-	23050.0	;
магний -	0.7	-	25800.0	;
железо -	0.05	-	110.0	;
марганец -	0.007	-	40.0	;
цинк -	0.003	-	270.0	;
кобальт -	0.001	-	4.1	.

В другом частном случае реализации первого, второго, третьего и четвертого вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано также более узкими диапазонами значений, мг/кг:

натрий -	1.0	-	15000.0	;
калий -	0.3	-	1300.0	;
кальций -	0.5	-	12050.0	;
магний -	0.7	-	18600.0	;
железо -	0.05	-	98.5	;
марганец -	0.007	-	30.5	;
цинк -	0.003	-	210.0	;
кобальт -	0.001	-	3.0	.

В другом частном случае реализации первого, второго, третьего и четвертого вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано также более узкими диапазонами значений, мг/кг:

натрий -	1.0	-	1700.0	;
калий -	0.3	-	570.0	;
кальций -	0.5	-	3700	;
магний -	0.7	-	6500	;
железо -	0.05	-	57.0	;
марганец -	0.007	-	15.6	;
цинк -	0.003	-	15.5	;
кобальт -	0.001	-	2.5	.

В другом частном случае реализации первого, второго, третьего и четвертого вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано также более узкими диапазонами значений, мг/кг:

натрий -	1.0	-	250.0	;
калий -	0.3	-	85.0	;
кальций -	0.5	-	500.0	;
магний -	0.7	-	1000.0	;
железо -	0.05	-	15.8	;
марганец -	0.007	-	5.1	;
цинк -	0.003	-	3.75	;
кобальт -	0.001	-	1.5	.

В другом частном случае реализации первого, второго, третьего и четвертого вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано также более узкими диапазонами значений, мг/кг:

натрий -	1.0	-	100.0	;
калий -	0.3	-	25.0	;
кальций -	0.5	-	250.0	;
магний -	0.7	-	550.0	;
железо -	0.05	-	5.0	;
марганец -	0.007	-	1.0	;
цинк -	0.003	-	0.1	;
кобальт -	0.001	-	1.0	.

В другом частном случае реализации первого, второго, третьего и четвертого вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано также более

узкими диапазонами значений, мг/кг:

натрий -	5.0	-	50700.0	;
калий -	1.3	-	7000.0	;
кальций -	12.5	-	23050.0	;
магний -	5.75	-	25800.0	;
железо -	0.1	-	110.0	;
марганец -	0.015	-	40.0	;
цинк -	0.05	-	270.0	;
кобальт -	0.025	-	4.1	.

В другом частном случае реализации первого, второго, третьего и четвертого вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано также более узкими диапазонами значений, мг/кг:

натрий -	5.0	-	15000.0	;
калий -	1.3	-	1300.0	;
кальций -	12.5	-	12050.0	;
магний -	5.75	-	18600.0	;
железо -	0.1	-	98.5	;
марганец -	0.015	-	30.5	;
цинк -	0.05	-	210.0	;
кобальт -	0.025	-	3.0	.

В другом частном случае реализации первого, второго, третьего и четвертого вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано также более узкими диапазонами значений, мг/кг:

натрий -	5.0	-	1700.0	;
калий -	1.3	-	570.0	;
кальций -	12.5	-	3700	;
магний -	5.75	-	6500	;
железо -	0.1	-	57.0	;
марганец -	0.015	-	15.6	;
цинк -	0.05	-	15.5	;
кобальт -	0.025	-	2.5	.

В другом частном случае реализации первого, второго, третьего и четвертого вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано также более узкими диапазонами значений, мг/кг:

натрий -	5.0	-	250.0	;
калий -	1.3	-	85.0	;
кальций -	12.5	-	500.0	;
магний -	5.75	-	1000.0	;
железо -	0.1	-	15.8	;
марганец -	0.015	-	5.1	;
цинк -	0.05	-	3.75	;
кобальт -	0.025	-	1.5	.

В другом частном случае реализации первого, второго, третьего и четвертого вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано также более узкими диапазонами значений, мг/кг:

натрий -	5.0	-	100.0	;
калий -	1.3	-	25.0	;
кальций -	12.5	-	250.0	;
магний -	5.75	-	550.0	;
железо -	0.1	-	5.0	;
марганец -	0.015	-	1.0	;
цинк -	0.05	-	0.1	;
кобальт -	0.025	-	1.0	.

Более узкие диапазоны значений минеральных веществ, приведенные выше, могут выбираться для различных групп больных (дети, беременные женщины и др.). При этом обеспечивается

увеличение лечебного эффекта (снижение веса тела или уменьшение скорости прироста веса тела) при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации сибутрамина гидрохлорида моногидрата при лечении и/или профилактике ожирения;

сокращение времени наступления лечебного эффекта.

В частном случае реализации первого, второго, третьего и четвертого вариантов изобретения содержание сибутрамина гидрохлорида моногидрата в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая, мг/кг:
сибутрамина гидрохлорида моногидрат - $1 \cdot 10^3$-$655 \cdot 10^3$.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая, мг/кг:
сибутрамина гидрохлорида моногидрат - $1 \cdot 10^3$-$350 \cdot 10^3$.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая, мг/кг:
сибутрамина гидрохлорида моногидрат - $1 \cdot 10^3$-$250 \cdot 10^3$.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая в мг/кг:
сибутрамина гидрохлорида моногидрат - $1 \cdot 10^3$ - $150 \cdot 10^3$.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая, мг/кг:
сибутрамина гидрохлорида моногидрат - $1 \cdot 10^3$-$105 \cdot 10^3$.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая в мг/кг:
сибутрамина гидрохлорида моногидрат - $1 \cdot 10^3$ - $95 \cdot 10^3$.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая, мг/кг:
сибутрамина гидрохлорида моногидрат - $1 \cdot 10^3$-$55 \cdot 10^3$.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая, мг/кг:
сибутрамина гидрохлорида моногидрат - $25 \cdot 10^3$-$655 \cdot 10^3$.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая, мг/кг:
сибутрамина гидрохлорида моногидрат - $25 \cdot 10^3$-$105 \cdot 10^3$.

В частном случае реализации второго и четвертого вариантов изобретения содержание изотопов углерода ^{13}C в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений. Описано это может быть так.

Твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,55.

Твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,25.

Твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,1.

Твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,05.

Твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,025.

Твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,015.

В частном случае реализации третьего и четвертого вариантов изобретения содержание изотопов азота ^{15}N в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений. Описано это может быть так.

Твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,1.

Твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,09.

Твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,05.

Твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,03.

Твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,015.

Твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,0137.

Целесообразно для увеличения содержания углерода и азота в твердой лекарственной форме увеличить содержание фармацевтически приемлемых углеродсодержащих и азотсодержащих дополнительных веществ.

Как указывали выше в изобретении (для упрощения описания и упорядочения терминов) сибутрамина гидрохлорида моногидрат - основное действующее вещество. Все остальные вещества, входящие в твердую лекарственную форму, будем называть фармацевтически приемлемые дополнительные вещества.

Фармацевтически приемлемыми дополнительными веществами могут быть

фармацевтически приемлемый наполнитель;

фармацевтически приемлемый углеродсодержащий наполнитель;

фармацевтически приемлемое углеродсодержащее дополнительное вещество;

фармацевтически приемлемые углеродсодержащие дополнительные вещества с минеральными веществами;

фармацевтически приемлемый азотсодержащий наполнитель;

фармацевтически приемлемое азотсодержащее дополнительное вещество;

фармацевтически приемлемые азотсодержащие дополнительные вещества с минеральными веществами;

целлюлоза;

целлюлоза микрокристаллическая;

кальция стеарат;

оксиды металлов (в частности, магния оксид; титана диоксид);

аэросил;

повидон;

магния карбонат основной;

тальк;

минеральные вещества (в частности, натрий, кальций и др.);

фармацевтически приемлемый краситель или фармацевтически приемлемые красители;

краситель азорубин;

краситель патентованный синий;

желатин; и др.

Если вещество является фармацевтически не приемлемым веществом для рассматриваемой твердой лекарственной формы, то такое вещество не применяют в лекарственной форме.

В частном случае реализации первого варианта изобретения твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, может быть выполнена в виде таблетки или капсулы, содержащей сибутрамина гидрохлорида моногидрат, фармацевтически приемлемые соли минеральных веществ или фармацевтически приемлемые дополнительные вещества, при этом по меньшей мере часть фармацевтически приемлемых дополнительных веществ содержат минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат - $1 \cdot 10^3$-$655 \cdot 10^3$;

фармацевтически приемлемые дополнительные вещества - остальное;

при этом содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме, мг/кг:

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0.

В частном случае реализации первого варианта изобретения твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, может быть выполнена в виде таблетки или капсулы, содержащей сибутрамина гидрохлорида моногидрат, фармацевтически приемлемые соли минеральных веществ или фармацевтически приемлемые дополнительные вещества, при этом по меньшей мере часть фармацевтически приемлемых дополнительных веществ содержат фармацевтически приемлемые соли минеральных веществ, при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат - $1 \cdot 10^3$-$655 \cdot 10^3$;

фармацевтически приемлемые дополнительные вещества - остальное;

при этом содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме, мг/кг:

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0.

Как было указано выше, минеральные вещества в твердой лекарственной форме могут находиться в составе фармацевтически приемлемых солей.

Кроме того, минеральные вещества в твердой лекарственной форме могут находиться в составе фармацевтически приемлемых оксидов, а также в составе различных фармацевтически приемлемых комплексных соединений.

В частном случае реализации второго варианта изобретения твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, может быть выполнена в виде таблетки или капсулы, содержащей сибутрамина гидрохлорида моногидрат, фармацевтически приемлемые соли минеральных веществ или фармацевтически приемлемые дополнительные вещества, при этом по меньшей мере часть фармацевтически приемлемых дополнительных веществ содержат минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат - $1 \cdot 10^3$-$655 \cdot 10^3$;

фармацевтически приемлемые дополнительные вещества - остальное;

при этом содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме, мг/кг:

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0.

И твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75.

В частном случае реализации второго варианта изобретения твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, может быть выполнена в виде таблетки или капсулы, содержащей сибутрамина гидрохлорида моногидрат, фармацевтически приемлемые соли минеральных веществ или фармацевтически приемлемые дополнительные вещества, при этом по меньшей мере часть фармацевтически приемлемых дополнительных веществ содержат фармацевтически приемлемые соли минеральных веществ при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат - $1 \cdot 10^3$-$655 \cdot 10^3$;

фармацевтически приемлемые дополнительные вещества - остальное;

при этом содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме, мг/кг:

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0.

И твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75.

Как было указано выше, минеральные вещества в твердой лекарственной форме могут находиться в составе фармацевтически приемлемых солей.

Кроме того, минеральные вещества в твердой лекарственной форме могут находиться в составе фармацевтически приемлемых оксидов, а также в составе различных фармацевтически приемлемых комплексных соединений.

В частном случае реализации третьего варианта изобретения твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, может быть выполнена в виде таблетки или капсулы, содержащей сибутрамина гидрохлорида моногидрат, фармацевтически приемлемые соли минеральных веществ или фармацевтически приемлемые дополнительные вещества, при этом по меньшей мере часть фармацевтически приемлемых дополнительных веществ содержат минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат - $1 \cdot 10^3$-$655 \cdot 10^3$;

фармацевтически приемлемые дополнительные вещества - остальное;

при этом содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме, мг/кг:

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0.

И твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,1375.

В частном случае реализации третьего варианта изобретения твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, может быть выполнена в виде таблетки или капсулы, содержащей сибутрамина гидрохлорида моногидрат, фармацевтически приемлемые соли минеральных веществ или фармацевтически приемлемые дополнительные вещества, при этом по меньшей мере часть фармацевтически приемлемых дополнительных веществ содержат фармацевтически приемлемые соли минеральных веществ при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат - $1 \cdot 10^3$-$655 \cdot 10^3$;

фармацевтически приемлемые дополнительные вещества - остальное;

при этом содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме, мг/кг:

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0.

И твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,001 до 0,1375.

Как было указано выше, минеральные вещества в твердой лекарственной форме могут находиться в составе фармацевтически приемлемых солей.

Кроме того, минеральные вещества в твердой лекарственной форме могут находиться в составе фармацевтически приемлемых оксидов, а также в составе различных фармацевтически приемлемых комплексных соединений.

В частном случае реализации четвертого варианта изобретения твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, может быть выполнена в виде таблетки или капсулы, содержащей сибутрамина гидрохлорида моногидрат, фармацевтически приемлемые соли минеральных веществ или фармацевтически приемлемые дополнительные вещества, при этом по меньшей мере часть фармацевтически приемлемых дополнительных веществ содержат минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат - $1 \cdot 10^3$-$655 \cdot 10^3$;

фармацевтически приемлемые дополнительные вещества - остальное;

при этом содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме, мг/кг:

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0.

И твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75;

и содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,1375.

В частном случае реализации четвертого варианта изобретения твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, может быть выполнена в виде таблетки или капсулы, содержащей сибутрамина гидрохлорида моногидрат, фармацевтически приемлемые соли минеральных веществ или фармацевтически приемлемые дополнительные вещества, при этом по меньшей мере часть фармацевтически приемлемых дополнительных веществ содержат фармацевтически приемлемые соли минеральных веществ при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат - $1 \cdot 10^3$-$655 \cdot 10^3$;

фармацевтически приемлемые дополнительные вещества - остальное;

при этом содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме, мг/кг:

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0.

И твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75;

и содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,1375.

Как было указано выше, минеральные вещества в твердой лекарственной форме могут находиться в составе фармацевтически приемлемых солей.

Кроме того, минеральные вещества в твердой лекарственной форме могут находиться в составе фармацевтически приемлемых оксидов, а также в составе различных фармацевтически приемлемых комплексных соединений.

Минеральные вещества (Fe, Zn и др.) в твердой лекарственной форме могут находиться в составе фармацевтически приемлемых оксидов, фармацевтически приемлемых солей, например сукцинатов, хлоридов, карбонатов или сульфатов, а также в составе различных фармацевтически приемлемых комплексных соединений.

В частном случае реализации изобретения твердая лекарственная форма может быть выполнена таким образом, что в качестве фармацевтически приемлемого углеродсодержащего дополнительного вещества используют тропеолин, и/или тартразин, и/или стеарат кальция, и/или карбонат магния.

Размерность мг/кг, относящаяся к элементам твердой лекарственной формы, означает их содержание (в миллиграммах) в килограмме твердой лекарственной формы.

Твердая лекарственная форма, выполненная в виде таблетки, может содержать оболочку. Оболочка может быть выполнена с использованием следующих веществ: опадрай II белый, тальк, титана диоксид, поливиниловый спирт или других фармацевтически приемлемых веществ.

Техническими результатами изобретения являются

увеличение лечебного эффекта (снижение веса тела или уменьшение скорости прироста веса тела) при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации сибутрамина гидрохлорида моногидрата при лечении и/или профилактике ожирения. Усиление действия сибутрамина гидрохлорида моногидрата;

сокращение времени наступления лечебного эффекта от использования сибутрамина гидрохлорида моногидрата при лечении и/или профилактике ожирения, что может существенно расширить возможности применения заявленных твердых лекарственных форм. Потребуется ожидать меньше времени от момента приема твердой лекарственной формы с сибутрамином гидрохлоридом моногидратом до момента начала приема пищи. Это важно при утреннем приеме лекарства перед завтраком.

Разработанная твердая лекарственная форма может быть применена при лечении тех же заболеваний, для лечения которых используют препарат Редуксин, Голдлайн и их аналоги.

Дополнительным техническим результатом может быть повышение срока годности заявленных твердых лекарственных форм с сибутрамином гидрохлоридом моногидратом по сравнению с прототипом при температурах 26-30°C и выше.

Что было установлено экспериментально.

Прототип (а также аналоги Редуксин и Голдлайн) сохранял стабильность свойств при температуре 26°C в течение 2,7 лет, при температуре 27°C в течение 2 лет, при температуре 30°C в течение 1,5 лет.

Изготовленные по изобретению препараты сохраняли стабильность свойств при температуре 26°C в течение 3,5 лет, при температуре 27°C в течение 3 лет, при температуре 30°C в течение 2,5 лет.

В настоящее время увеличение скорости наступления лечебного эффекта обеспечивают

дозировкой средства и временем его воздействия;

введением в лекарственную форму вспомогательного ингредиента - ускорителя скорости воздействия (частный случай регулятора скорости воздействия);

упреждающим (профилактическим) применением лекарственного средства.

Примеры

Известно, что препарат Редуксин необходимо вводить за 1 ч до момента начала действия.

Известна лекарственная форма (заявка РФ № 94015245, опубликованная 27.12.1995), в которой в

качестве регулятора скорости воздействия используют 5-10% раствор гиалуроновой кислоты.

Известен кардиостимулирующий препарат (патент РФ № 2068697, опубликованный 10.11.1996), содержащий яд зеленой жабы, хлорбутанодигидрат, хлористый натрий и воду. Для повышения скорости наступления кардиостимулирующего эффекта (при сохранении продолжительности действия), обеспечиваемого указанным ядом, в препарат вводят до 95% этилового спирта. Спирт за счет осмотических явлений вызывает болевые ощущения и местную негативную реакцию, что и ускоряет действие препарата.

Известны биологически активные добавки, которые при их введении совместно с действующим началом повышают фармакологическую активность лечебных препаратов за счет оптимизации скорости усвоения действующего начала. Так, в противоопухолевое средство (ав. св. СССР № 1683190, опубликованное 20.04.1995) дополнительно вводят поливинилпирролидон и сорбиновую кислоту. Эти компоненты повышают противоопухолевую активность действующего начала.

В изобретении достигается сокращение времени наступления лечебного эффекта (увеличение скорости наступления лечебного эффекта) при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации основного действующего вещества, за счет введение в твердую лекарственную форму минеральных веществ, а также изотопов ^{13}C и ^{15}N.

Ниже приведены общеизвестные сведения о минеральных веществах.

Минеральные вещества подразделяют на макро- и микроэлементы.

К макроэлементам относятся кальций, фосфор, магний, калий, натрий, хлор и сера.

Микроэлементы железо, медь, марганец, цинк, кобальт, йод, фтор, хром, молибден, ванадий, никель, стронций, кремний, селен признаны необходимыми для жизнедеятельности человека и животных.

Известно, что макроэлементы регулируют водно-солевой обмен, поддерживают осмотическое давление в клетках и межклеточных жидкостях, что необходимо для передвижения между ними питательных и лекарственных веществ. Процессы кроветворения происходят с участием железа, меди, марганца, кальция и других минеральных веществ (элементов). Минеральные вещества (микроэлементы) активируют действие ферментов, гормонов, участвуют во всех видах обмена веществ.

Минеральные вещества в твердой лекарственной форме находятся в составе фармацевтически приемлемых оксидов, фармацевтически приемлемых солей, например сукцинатов, хлоридов, карбонатов или сульфатов, а также в составе различных фармацевтически приемлемых комплексных соединений.

Минеральные вещества оказывают противомикробный эффект, инактивируя ферменты, необходимые для жизнедеятельности микроорганизмов. Инактивация ферментов происходит путем взаимодействия ионов металлов с сульфгидрильными группами ферментов.

На слизистые оболочки металлы оказывают выраженное местное действие. При рассматриваемых в заявке концентрациях минеральных веществ местное действие этих веществ может быть вяжущим или раздражающим.

Механизм местного действия металлов обусловлен их способностью реагировать с белками тканей. В результате такого взаимодействия белки свертываются и образуют с ионами металлов альбуминаты. При этом, если происходит частичное свертывание белков только в самых поверхностных слоях тканей, наблюдается вяжущий или раздражающий эффект, имеющий обратимый характер.

Проведенные исследования при разработке настоящей заявки на изобретение показали, что минеральные вещества (строго определенный перечень минеральных веществ в строго ограниченных диапазонах), входящие в состав твердой лекарственной формы с сибутрамином гидрохлоридом моногидратом, увеличивают (усиливают) её лечебный эффект, т.е. усиливают лечебный эффект от применения основного действующего вещества.

Для всех вариантов твердых лекарственных форм, рассматриваемых в изобретении, рациональные диапазоны значений содержания минеральных веществ, следующие, мг/кг:

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0.

При разработке изобретения установлено, что достижение технических результатов:

увеличение лечебного эффекта (снижение веса тела или уменьшение скорости прироста веса тела) при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации сибутрамина гидрохлорида моногидрата при лечении и/или профилактике ожирения;

сокращение времени наступления лечебного эффекта.

повышение стабильности твердой лекарственной формы с сибутрамином гидрохлоридом моногидратом в течение срока годности при температурах 26-30°С и выше,

обеспечивается введением в твердую лекарственную форму определенных минералов (определенной комбинации минералов) в строго определенном для каждого минерала количестве. В результате проведенных исследований для каждого минерала установлен весовой диапазон в твердой лекарственной форме.

Использование меньшего, чем указано в диапазоне, количества минерального вещества не приводит к достижению технических результатов. Использование большего, чем указано в диапазоне, количества минерального вещества не только не приводит к достижению технических результатов, но в ряде случаев ухудшает лечебный эффект от действия сибутрамина гидрохлорида моногидрата. Установлено, что с повышением концентрации минеральных веществ в твердой лекарственной форме (выше заявленных диапазонов) они подавляют действие сибутрамина гидрохлорида моногидрата, т.е. лечебный эффект от сибутрамина гидрохлорида моногидрата исчезает.

Дополнительное увеличение лечебного эффекта, сокращение времени наступления лечебного эффекта без увеличения концентрации основного действующего вещества в твердой лекарственной форме обеспечивается частичным замещением в твердой лекарственной форме изотопов углерода ^{12}C на изотопы углерода ^{13}C, а также частичным замещением изотопов ^{14}N на изотопы ^{15}N.

Перечень фигур

На фиг. 1 представлены графики прироста веса крыс в зависимости от принимаемой твердой лекарственной формы;

на фиг. 2 представлены графики прироста веса крыс, страдающих ожирением, в зависимости от принимаемой твердой лекарственной формы;

на фиг. 3 представлена схема кавитационного реактора для изотопного обогащения различных смесей;

на фиг. 4 представлено поперечное сечение кавитационного реактора;

на фиг. 5 представлена схема установки по изотопному обогащению;

на фиг. 6 представлены графики зависимости веса съеденного корма крысами в зависимости от времени приема твердой лекарственной формы.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Изобретение иллюстрируется представленными ниже примерами.

Пример 1 - способ введения минеральных веществ в воду (в раствор).

Пример 2 - способ получения твердой лекарственной формы и проверка на стабильность.

Пример 3 - испытания твердой лекарственной формы на общую токсичность.

Пример 4 иллюстрирует действие прототипа.

Примеры 5-8 иллюстрируют действие заявленных твердых лекарственных форм.

Пример 1.

Введение минеральных веществ в раствор (в воду) осуществляли по методике, описанной в Руководстве по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004, 240 с.

Следует отметить, что существуют и другие способы введения минеральных веществ в раствор.

Растворы готовили из чистых металлов при использовании фармацевтически приемлемых растворителей, обеспечивающих устойчивость растворов при хранении.

Для проведения углубленных исследований при разработке заявки на изобретение концентрации металлов в каждой из четырех вариантов изобретения обеспечивались в следующих диапазонах, мг/кг:

натрий -	0.05	-	140000	;
калий -	0.05	-	20000	;
кальций -	0.05	-	67000	;
магний -	0.05	-	95000	;
железо -	0.008	-	300.0	;
марганец -	0.001	-	99.0	;
цинк -	0.0005	-	770.0	;
кобальт -	0.00006	-	19.0	.

Контроль концентраций металлов в растворах осуществляли атомно-абсорбционным методом определения содержания натрия, калия, кальция, магния, железа, марганца, меди, цинка, свинца, кадмия, кобальта, никеля, хрома. П.1.3.2.1 источника/Руководстве по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004, 240 с.

После введения минеральных веществ в растворитель на его базе известными методами изготавливали твердые лекарственные формы.

Пример 2.

Заявленную твердую лекарственную форму (капсулу) изготавливали следующим образом.

Растворитель с минеральными веществами смешивали с основным действующим веществом (сибутрамином гидрохлоридом моногидратом), при необходимости с фармацевтически приемлемым(ми) дополнительным(ми) веществом(ами).

В качестве фармацевтически приемлемых дополнительных веществ использовали, в частности, целлюлозу микрокристаллическую, кальция стеарат.

При необходимости, полученный раствор обрабатывали в реакторе с целью изотопного обогащения. Способ изотопного обогащения будет описан ниже. После этого полученный состав высушивали с получением порошка. Затем порошок помещали в капсулы с определенной дозировкой. Капсулы изготавливали с использованием желатина, красителей (краситель титана диоксид; краситель азорубин, краситель патентованный синий).

Заявленная твердая лекарственная форма (таблетка) изготавливается методом прессования таблетируемой смеси - основного действующего вещества (сибутрамина гидрохлорида моногидрата) и фармацевтически приемлемых дополнительных веществ.

Для придания дополнительных свойств требуемой формы и массы в таблетку вводили фармацевтически приемлемые дополнительные вещества, в частности минеральные вещества, крахмал картофельный, аэросил, сахар, фармацевтически приемлемый наполнитель, в частности тальк и др.

Наполнители влияют на скорость высвобождения, скорость и полноту всасывания основного действующего вещества и остальных фармацевтически приемлемых дополнительных веществ.

При необходимости, перед таблетированием (на этапе работы с раствором) полученный раствор обрабатывали в реакторе с целью изотопного обогащения. Способ изотопного обогащения будет описан ниже.

Контроль показал качественное выполнение твердых лекарственных форм в виде капсул и в виде таблеток.

Аналогичным образом были получены другие, описанные в заявке, твердые лекарственные формы с минеральными веществами.

Проведенные исследования стабильности показали, что полученные таким образом твердые лекарственные формы стабильны и сохраняют исходные показатели при хранении в течение 4 лет при температуре до 25°C.

Кроме того, обеспечивается повышение срока годности заявленных твердых лекарственных форм с сибутрамином гидрохлоридом моногидратом по сравнению с прототипом при температурах 26-30°C и выше.

Как было указано выше, изготовленные по изобретению твердые лекарственные формы сохраняли стабильность свойств при температуре 26°C в течение 3,5 лет, при температуре 27°C в течение 3 лет, при температуре 30°C в течение 2,5 лет.

Пример 3.

Испытания на общую токсичность проводили путем перорального введения раствора, полученного из твердой лекарственной формы на базе сибутрамина гидрохлорида моногидрата и минеральных веществ, крысам. В твердой лекарственной форме обеспечивалось 75% содержание изотопов углерода ^{13}C и 13,75% изотопов азота ^{15}N.

Для проведения исследований, концентрации минеральных веществ в твердой лекарственной форме выбраны, мг/кг (миллиграмм на килограмм твердой лекарственной формы):

натрий -	140000	;
калий -	20000	;
кальций -	67000	;
магний -	95000	;
железо -	300.0	;
марганец -	99.0	;
цинк -	770.0	;
кобальт -	19.0	.

LD_{50} составляет величину примерно 3800 мг/кг (миллиграмм на килограмм веса крысы). Проведенные испытания позволяют отнести заявляемые твердые лекарственные формы в применяемых дозах (0,0001-4% и менее от LD_{50}) к нетоксичным веществам.

При длительном применении твердой лекарственной формы на базе сибутрамина гидрохлорида мо-

ногидрата и минеральных веществ у крыс не выявило изменений со стороны органов и тканей организма.

LD_{50} - средняя доза вещества на базе сибутрамина гидрохлорида моногидрата и минеральных веществ, вызывающая гибель половины особей испытуемой группы.

Пример 4.

Эффективность прототипа иллюстрируется на фиг. 1.

Кривая 36 - это верхняя грань прироста веса у крыс (с начальным весом 330-340 г), страдающих ожирением в зависимости от времени кормления. Условия кормления - постоянное наличие корма, привлекательного для крыс, богатого жирами.

Сибутрамина гидрохлорида моногидрат не применялся.

Кривая 35 - это нижняя грань прироста веса у крыс (с начальным весом 230-250 г), страдающих истощением в зависимости от времени кормления. Условия кормления - постоянное наличие корма, привлекательного для крыс, богатого жирами.

Сибутрамина гидрохлорида моногидрат не применялся.

Через область 34 вблизи кривой 36 проходят зависимости прироста веса у крыс (с начальным весом 330-340 г), страдающих ожирением, в зависимости от времени кормления.

Сибутрамина гидрохлорида моногидрат не применялся.

Через область 34 вблизи кривой 35 проходят зависимости прироста веса у крыс (с начальным весом 230-250 г), страдающих истощением, в зависимости от времени кормления.

Сибутрамина гидрохлорида моногидрат не применялся.

Кривая 38 - это верхняя грань прироста веса у крыс (с начальным весом 330-340 г), страдающих ожирением, в зависимости от времени кормления. Условия кормления - постоянное наличие корма, привлекательного для крыс, богатого жирами.

В экспериментах осуществляли применение прототипа с сибутрамином гидрохлоридом моногидратом дозой 0,0003 мг/г за 1 ч до начала кормления.

Кривая 39 - это нижняя грань прироста веса у крыс (с начальным весом 230-250 г), страдающих истощением, в зависимости от времени кормления. Условия кормления - постоянное наличие корма, привлекательного для крыс, богатого жирами и животными белками.

В экспериментах осуществляли применение прототипа с сибутрамином гидрохлоридом моногидратом дозой 0,0003 мг/г за 1 ч до начала кормления, один раз в сутки.

Через область 37 проходят все экспериментальные зависимости прироста веса у крыс с начальным весом 230-250 г. и 330-340 г в зависимости от времени кормления.

В экспериментах осуществляли применение прототипа с сибутрамином гидрохлоридом моногидратом дозой 0,0003 мг/г за 1 ч до начала кормления.

Увеличение дозы сибутрамина гидрохлорида моногидрата в прототипе с 0,0003 до 0,0004 мг/г сдвигает кривые зависимости прироста веса у крыс от времени кормления вниз к кривой 35. Дальнейшее увеличение дозы сибутрамина гидрохлорида моногидрата свыше 0,0004 мг/г к увеличению эффекта не привело.

На фиг. 1 представлена область 40, ограниченная кривыми 39 и 41, через которую проходят кривые прироста веса от времени у крыс, принимающих твердые лекарственные формы с сибутрамином гидрохлоридом моногидратом, минеральными веществами и обогащенные изотопами углерода ^{13}C и изотопами азота ^{15}N.

Пример 5 иллюстрирует действие заявленных твердых лекарственных форм с минеральными веществами и содержанием сибутрамина гидрохлорида моногидрата 1 г/кг.

В табл. 2 приведены минеральные составы твердых лекарственных форм без использования изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 1 и 6 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 42 (см. фиг. 2). Это не лучше действия прототипа.

На фиг. 2 изображен увеличенный фрагмент фиг. 1.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 7 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени над кривой 38 (см. фиг. 2). Это хуже, чем действие прототипа.

Действие твердой лекарственной формы с порядковым номером 5 не отличается от действия твердой лекарственной формы с порядковым номером 4. Поэтому её использование нецелесообразно.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 2 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 43 (вблизи верхней границы).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 3 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 44 (вблизи верхней границы).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 4 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 45 (вблизи

верхней границы).

В табл. 3 приведены минеральные составы твердых лекарственных форм с использованием изотопов углерода ^{13}C. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердых лекарственных формах составляет величину 0,003.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 8 и 13 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 42 (см. фиг. 2). Это не лучше действия прототипа.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 14 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени над кривой 38 (см. фиг. 2). Это хуже, чем действие прототипа.

Действие твердой лекарственной формы с порядковым номером 12 не отличается от действия твердой лекарственной формы с порядковым номером 11. Поэтому её использование нецелесообразно.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 9 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 43 (между верхней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 10 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 44 (между верхней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 11 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 45 (между верхней границей и центром области).

В табл. 4 приведены минеральные составы твердых лекарственных форм с использованием изотопов азота ^{15}N. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,0001.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 15 и 20 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 42 (см. фиг. 2). Это не лучше действия прототипа.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 21 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени над кривой 38 (см. фиг. 2). Это хуже, чем действие прототипа.

Действие твердой лекарственной формы с порядковым номером 19 не отличается от действия твердой лекарственной формы с порядковым номером 18. Поэтому её использование нецелесообразно.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 16 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 43 (между верхней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 17 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 44 (между верхней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 18 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 45 (между верхней границей и центром области).

В табл. 5 приведены минеральные составы твердых лекарственных форм с использованием изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину 0,003. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,0001.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 22 и 27 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 42 (см. фиг. 2). Это не лучше действия прототипа.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 28 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени над кривой 38 (см. фиг. 2). Это хуже, чем действие прототипа.

Действие твердой лекарственной формы с порядковым номером 26 не отличается от действия твердой лекарственной формы с порядковым номером 25. Поэтому её использование нецелесообразно.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 23 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 43 (через центр области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 24 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 44 (через центр области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 25 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 45 (через центр области).

В табл. 6 приведены минеральные составы твердых лекарственных форм с использованием изотопов углерода ^{13}C. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину 0,75.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 29 и 34 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 42 (см. фиг. 2). Это не лучше действия прототипа.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 35 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени над кривой 38 (см. фиг. 2). Это хуже, чем действие прототипа.

Действие твердой лекарственной формы с порядковым номером 33 не отличается от действия твердой лекарственной формы с порядковым номером 32. Поэтому её использование нецелесообразно.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 30 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 43 (между нижней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 31 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 44 (между нижней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 32 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 45 (между нижней границей и центром области).

В табл. 7 приведены минеральные составы твердых лекарственных форм с использованием изотопов азота ^{15}N. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,1375.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 36 и 41 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 42 (см. фиг. 2). Это не лучше действия прототипа.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 42 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени над кривой 38 (см. фиг. 2). Это хуже, чем действие прототипа.

Действие твердой лекарственной формы с порядковым номером 40 не отличается от действия твердой лекарственной формы с порядковым номером 39. Поэтому её использование нецелесообразно.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 37 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 43 (между нижней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 38 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 44 (между нижней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 39 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 45 (между нижней границей и центром области).

В табл. 8 приведены минеральные составы твердых лекарственных форм с использованием изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину 0,75. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,1375.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 43 и 48 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 42 (см. фиг. 2). Это не лучше действия прототипа.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 49 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени над кривой 38 (см. фиг. 2). Это хуже, чем действие прототипа.

Действие твердой лекарственной формы с порядковым номером 47 не отличается от действия твердой лекарственной формы с порядковым номером 46. Поэтому её использование нецелесообразно.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 44 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 43 (вблизи нижней границы области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 45 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 44 (вблизи нижней границы области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 46 обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 45 (вблизи нижней границы области).

В примере 5 подтверждено увеличение лечебного эффекта, а именно снижение веса тела, уменьше-

ние скорости прироста веса тела, при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации сибутрамина гидрохлорида моногидрата при лечении, а также при профилактике ожирения.

Пример 6 иллюстрирует действие заявленных твердых лекарственных форм с минеральными веществами и содержанием сибутрамина гидрохлорида моногидрата 33 г/кг.

В табл. 9 приведены минеральные составы твердых лекарственных форм без использования изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 1i и 6i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 42 (см. фиг. 2). Это не лучше действия прототипа.

На фиг. 2 изображен увеличенный фрагмент фиг. 1.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 7i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени над кривой 38 (см. фиг. 2). Это хуже, чем действие прототипа.

Действие твердой лекарственной формы с порядковым номером 5i не отличается от действия твердой лекарственной формы с порядковым номером 4i. Поэтому её использование нецелесообразно.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 2i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 43 (вблизи верхней границы).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 3i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 44 (вблизи верхней границы).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 4i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 45 (вблизи верхней границы).

В табл. 10 приведены минеральные составы твердых лекарственных форм с использованием изотопов углерода ^{13}C. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердых лекарственных формах составляет величину 0,003.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 8i и 13i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 42 (см. фиг. 2). Это не лучше действия прототипа.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 14i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени над кривой 38 (см. фиг. 2). Это хуже, чем действие прототипа.

Действие твердой лекарственной формы с порядковым номером 12i не отличается от действия твердой лекарственной формы с порядковым номером 11i. Поэтому её использование нецелесообразно.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 9i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 43 (между верхней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 10i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 44 (между верхней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 11i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 45 (между верхней границей и центром области).

В табл. 11 приведены минеральные составы твердых лекарственных форм с использованием изотопов азота ^{15}N. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,0001.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 15i и 20i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 42 (см. фиг. 2). Это не лучше действия прототипа.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 21i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени над кривой 38 (см. фиг. 2). Это хуже, чем действие прототипа.

Действие твердой лекарственной формы с порядковым номером 19i не отличается от действия твердой лекарственной формы с порядковым номером 18i. Поэтому её использование нецелесообразно.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 16i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 43 (между верхней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 17i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 44 (между верхней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером

18i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 45 (между верхней границей и центром области).

В табл. 12 приведены минеральные составы твердых лекарственных форм с использованием изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину 0,003. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,0001.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 22i и 27i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 42 (см. фиг. 2). Это не лучше действия прототипа.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 28i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени над кривой 38 (см. фиг. 2). Это хуже, чем действие прототипа.

Действие твердой лекарственной формы с порядковым номером 26i не отличается от действия твердой лекарственной формы с порядковым номером 25i. Поэтому её использование нецелесообразно.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 23i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 43 (через центр области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 24i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 44 (через центр области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 25i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 45 (через центр области).

В табл. 13 приведены минеральные составы твердых лекарственных форм с использованием изотопов углерода ^{13}C. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину 0,75.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 29i и 34i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 42 (см. фиг. 2). Это не лучше действия прототипа.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 35i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени над кривой 38 (см. фиг. 2). Это хуже, чем действие прототипа.

Действие твердой лекарственной формы с порядковым номером 33i не отличается от действия твердой лекарственной формы с порядковым номером 32i. Поэтому её использование нецелесообразно.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 30i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 43 (между нижней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 31i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 44 (между нижней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 32i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 45 (между нижней границей и центром области).

В табл. 14 приведены минеральные составы твердых лекарственных форм с использованием изотопов азота ^{15}N. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,1375.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 36i и 41i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 42 (см. фиг. 2). Это не лучше действия прототипа.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 42i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени над кривой 38 (см. фиг. 2). Это хуже, чем действие прототипа.

Действие твердой лекарственной формы с порядковым номером 40i не отличается от действия твердой лекарственной формы с порядковым номером 39i. Поэтому её использование нецелесообразно.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 37i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 43 (между нижней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 38i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 44 (между нижней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 39i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 45 (между

нижней границей и центром области).

В табл. 15 приведены минеральные составы твердых лекарственных форм с использованием изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину 0,75. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,1375.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 43i и 48i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 42 (см. фиг. 2). Это не лучше действия прототипа.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 49i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени над кривой 38 (см. фиг. 2). Это хуже, чем действие прототипа.

Действие твердой лекарственной формы с порядковым номером 47i не отличается от действия твердой лекарственной формы с порядковым номером 46i. Поэтому её использование не целесообразно.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 44i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 43 (вблизи нижней границы области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 45i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 44 (вблизи нижней границы области). Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 46i обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 45 (вблизи нижней границы области).

В примере 6 подтверждено увеличение лечебного эффекта, а именно снижение веса тела, уменьшение скорости прироста веса тела, при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации сибутрамина гидрохлорида моногидрата при лечении, а также при профилактике ожирения.

Пример 7 иллюстрирует действие заявленных твердых лекарственных форм с минеральными веществами и содержанием сибутрамина гидрохлорида моногидрата 655 г/кг.

В табл. 16 приведены минеральные составы твердых лекарственных форм без использования изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 1ii и 6ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 42 (см. фиг. 2). Это не лучше действия прототипа.

На фиг. 2 изображен увеличенный фрагмент фиг. 1.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 7ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени над кривой 38 (см. фиг. 2). Это хуже, чем действие прототипа.

Действие твердой лекарственной формы с порядковым номером 5ii не отличается от действия твердой лекарственной формы с порядковым номером 4ii. Поэтому её использование не целесообразно.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 2ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 43 (вблизи верхней границы).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 3ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 44 (вблизи верхней границы).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 4ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 45 (вблизи верхней границы).

В табл. 17 приведены минеральные составы твердых лекарственных форм с использованием изотопов углерода ^{13}C. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердых лекарственных формах составляет величину 0,003.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 8ii и 13ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 42 (см. фиг. 2). Это не лучше действия прототипа.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 14ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени над кривой 38 (см. фиг. 2). Это хуже, чем действие прототипа.

Действие твердой лекарственной формы с порядковым номером 12ii не отличается от действия твердой лекарственной формы с порядковым номером 11ii. Поэтому её использование не целесообразно.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 9ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 43 (между верхней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 10ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 44 (между

верхней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 11ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 45 (между верхней границей и центром области).

В табл. 18 приведены минеральные составы твердых лекарственных форм с использованием изотопов азота ^{15}N. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,0001.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 15ii и 20ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 42 (см. фиг. 2). Это не лучше действия прототипа.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 21ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени над кривой 38 (см. фиг. 2). Это хуже, чем действие прототипа.

Действие твердой лекарственной формы с порядковым номером 19ii не отличается от действия твердой лекарственной формы с порядковым номером 18ii. Поэтому её использование нецелесообразно.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 16ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 43 (между верхней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 17ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 44 (между верхней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 18ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 45 (между верхней границей и центром области).

В табл. 19 приведены минеральные составы твердых лекарственных форм с использованием изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину 0,003. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,0001.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 22ii и 27ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 42 (см. фиг. 2). Это не лучше действия прототипа.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 28ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени над кривой 38 (см. фиг. 2). Это хуже, чем действие прототипа.

Действие твердой лекарственной формы с порядковым номером 26ii не отличается от действия твердой лекарственной формы с порядковым номером 25ii. Поэтому её использование нецелесообразно.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 23ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 43 (через центр области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 24ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 44 (через центр области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 25ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 45 (через центр области).

В табл. 20 приведены минеральные составы твердых лекарственных форм с использованием изотопов углерода ^{13}C. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину 0,75.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 29ii и 34ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 42 (см. фиг. 2). Это не лучше действия прототипа.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 35ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени над кривой 38 (см. фиг. 2). Это хуже, чем действие прототипа.

Действие твердой лекарственной формы с порядковым номером 33ii не отличается от действия твердой лекарственной формы с порядковым номером 32ii. Поэтому её использование нецелесообразно.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 30ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 43 (между нижней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 31ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 44 (между нижней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 32ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 45 (между нижней границей и центром области).

В табл. 21 приведены минеральные составы твердых лекарственных форм с использованием изотопов азота ^{15}N. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,1375.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 36ii и 41ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 42 (см. фиг. 2). Это не лучше действия прототипа.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 42ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени над кривой 38 (см. фиг. 2). Это хуже, чем действие прототипа.

Действие твердой лекарственной формы с порядковым номером 40ii не отличается от действия твердой лекарственной формы с порядковым номером 39ii. Поэтому её использование нецелесообразно.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 37ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 43 (между нижней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 38ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 44 (между нижней границей и центром области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 39ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 45 (между нижней границей и центром области).

В табл. 22 приведены минеральные составы твердых лекарственных форм с использованием изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину 0,75. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,1375.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 43ii и 48ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 42 (см. фиг. 2). Это не лучше действия прототипа.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 49ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени над кривой 38 (см. фиг. 2). Это хуже, чем действие прототипа.

Действие твердой лекарственной формы с порядковым номером 47ii не отличается от действия твердой лекарственной формы с порядковым номером 46ii. Поэтому её использование нецелесообразно.

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 44ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 43 (вблизи нижней границы области).

Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 45ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 44 (вблизи нижней границы области). Прием крысами с начальным весом 330-340 г твердой лекарственной формы с порядковым номером 46ii обеспечивает прохождение кривой зависимости прироста веса от времени через область 45 (вблизи нижней границы области).

Эксперименты показали, что частичная замена в твердой лекарственной форме изотопов углерода ^{12}C на изотопы углерода ^{13}C может увеличить лечебный эффект на 5% и более.

Эксперименты также показали, что частичная замена в твердой лекарственной форме изотопов азота ^{14}N на изотопы азота ^{15}N может увеличить лечебный эффект на 3-5% и более.

В примере 7 подтверждено увеличение лечебного эффекта, а именно, снижение веса тела, уменьшение скорости прироста веса тела, при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации сибутрамина гидрохлорида моногидрата при лечении, а также при профилактики ожирения.

Пример 8 иллюстрирует сокращение времени наступления лечебного эффекта при действии заявленных твердых лекарственных форм с минеральными веществами и сибутрамином гидрохлоридом моногидратом. См. фиг. 6.

Дозы (суточная доза) сибутрамина гидрохлорида моногидрата составляла 0,0003 мг/г. Вводилась перорально в виде капсулы или таблетки.

На фиг. 6 представлен график зависимости веса корма G (в граммах), съедаемого двумя крысами с начальным весом 335 г и 243 г за сутки от времени dt (часы).

dt - промежуток времени между временем начала кормления крыс и временем приема твердой лекарственной формы. Промежуток времени dt определяется по формуле

$$dt = Тнк - Тпр,$$

где Тнк - время начала кормления, ч;

Тпр - время приема твердой лекарственной формы, ч,

при выполнении условия

$$Тнк \geq Тпр$$

В экспериментах dt изменяли в диапазоне от 0 до 2,5 ч.

На графике, приведенном на фиг. 6, представлено следующее.

Кривая 46 - зависимость веса корма G (в граммах), съедаемого крысой с начальным весом 335 г, от времени dt при использовании для лечения прототипа.

Минимум съеденной за сутки пищи наблюдался при dt = 1 ч.

Максимум наблюдался при dt = 0 ч.

Кривая 50 - зависимость веса корма G (в граммах), съедаемого крысой с начальным весом 243 г, от времени dt при использовании для лечения прототипа.

Минимум съеденной за сутки пищи наблюдался при dt = 1 ч.

Максимум наблюдался при dt = 0 ч.

Использование для лечения заявленных твердых лекарственных форм сдвигает минимум съеденной за сутки пищи от dt = 1 к dt = 0,5-0,6 ч.

Наблюдается сокращение времени наступления лечебного эффекта, что может существенно расширить возможности применения твердых лекарственных форм.

Кривая 47 - зависимость веса корма G (в граммах), съедаемого крысой с начальным весом 335 г, от времени dt при использовании для лечения твердой лекарственной формы 2, 2i, 2ii, 9, 9i, 9ii, 16, 16i, 16ii.

Кривая 49 - зависимость веса корма G (в граммах), съедаемого крысой с начальным весом 335 г, от времени dt при использовании для лечения твердой лекарственной формы 32, 32i, 32ii, 39, 39i, 39ii, 46, 46i, 46ii.

Все остальные заявленные твердые лекарственные формы обеспечивают прохождение кривых зависимости G от dt по области 48.

Кривая 51 - зависимость веса корма G (в граммах), съедаемого крысой с начальным весом 243 г, от времени dt при использовании для лечения твердой лекарственной формы 2, 2i, 2ii, 9, 9i, 9ii, 16, 16i, 16ii.

Кривая 53 - зависимость веса корма G (в граммах), съедаемого крысой с начальным весом 243 г, от времени dt при использовании для лечения твердой лекарственной формы 32, 32i, 32ii, 39, 39i, 39ii, 46, 46i, 46ii.

Все остальные заявленные твердые лекарственные формы обеспечивают прохождение кривых зависимости G от dt по области 52.

Анализируя результаты использования минеральных веществ, применяемых совместно с сибутрамином гидрохлоридом моногидратом, можно сделать следующий вывод.

Совместное использование минеральных веществ в заявленных диапазонах и сибутрамина гидрохлорида моногидрата в заявленных диапазонах играют важную роль в преобразовании жира в топливо для мышц.

Кроме того, установлено, что совместное использование минеральных веществ в заявленных диапазонах и сибутрамина гидрохлорида моногидрата в заявленных диапазонах активизирует процессы метаболизма, регулирует усвоение глюкозы клетками организма и способствует поддержанию нормального физиологического уровня глюкозы в крови, поддерживает стабильный уровень сахара в крови, способствует утилизации инсулина.

Анализ результатов исследований показал, что совместное использование минеральных веществ в заявленных диапазонах, сибутрамина гидрохлорида моногидрата в заявленных диапазонах, а также использование изотопов углерода ^{13}C в заявленных диапазонах и изотопов азота ^{15}N в заявленных диапазонах усиливает действие сибутрамина гидрохлорида моногидрата.

Анализ результатов экспериментов показал, что для первого варианта изобретения целесообразно использовать твердые лекарственные формы №№ 2-4, 2i-4i и 2ii-4ii.

Для второго варианта изобретения целесообразно использовать твердые лекарственные формы №№ 9-11, 9i-11i, 9ii-11ii, 30-32, 30i-32i, 30ii-32ii.

Для третьего варианта изобретения целесообразно использовать твердые лекарственные формы №№ 16-18, 16i-18i, 16ii-18ii, 37-39, 37i-39i, 37ii-39ii.

Для четвертого варианта изобретения целесообразно использовать твердые лекарственные формы №№ 23-25, 23i-25i, 23ii-25ii, 44-46, 44i-46i, 44ii-46ii.

Таким образом, описано применение и подтверждены технические результаты при использовании твердых лекарственных форм всех заявленных вариантов. При использовании заявленных вариантов твердых лекарственных форм будет достигнуто

увеличение лечебного эффекта (снижение веса тела или уменьшение скорости прироста веса тела) при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации сибутрамина гидрохлорида моногидрата при лечении и/или профилактике ожирения;

сокращение времени наступления лечебного эффекта.

При разработке заявки на изобретение проведены исследования первого, второго, третьего и четвертого вариантов заявленной твердой лекарственной формы с расширенным содержанием минеральных веществ. Дополнительно к указанному в формуле изобретения составу минеральных веществ в твердой

лекарственной форме использовали, мг/кг:

медь - 0,0001-20,0.

При этом также обеспечивается достижение заявленных технических результатов.

При разработке заявки на изобретение проведены исследования первого, второго, третьего и четвертого вариантов заявленной твердой лекарственной формы с расширенным содержанием минеральных веществ. Дополнительно к указанному в формуле изобретения составу минеральных веществ в твердой лекарственной форме использовали, мг/кг:

хром - 0,0005-6,9.

При этом также обеспечивается достижение заявленных технических результатов.

При разработке заявки на изобретение проведены исследования первого, второго, третьего и четвертого вариантов заявленной твердой лекарственной формы с расширенным содержанием минеральных веществ. Дополнительно к указанному в формуле изобретения составу минеральных веществ, в твердой лекарственной форме использовали, мг/кг:

молибден - 0,0001-5,9.

При этом также обеспечивается достижение заявленных технических результатов.

При разработке заявки на изобретение проведены исследования первого, второго, третьего и четвертого вариантов заявленной твердой лекарственной формы с расширенным содержанием минеральных веществ. Дополнительно к указанному в формуле изобретения составу минеральных веществ в твердой лекарственной форме использовали, мг/кг:

медь - 0,0001-20,0;

хром - 0,0005-6,9.

При этом также обеспечивается достижение заявленных технических результатов.

При разработке заявки на изобретение проведены исследования первого, второго, третьего и четвертого вариантов заявленной твердой лекарственной формы с расширенным содержанием минеральных веществ. Дополнительно к указанному в формуле изобретения составу минеральных веществ в твердой лекарственной форме использовали, мг/кг:

хром - 0,0005-6,9;

молибден - 0,0001-5,9.

При этом также обеспечивается достижение заявленных технических результатов.

При разработке заявки на изобретение проведены исследования первого, второго, третьего и четвертого вариантов заявленной твердой лекарственной формы с расширенным содержанием минеральных веществ. Дополнительно к указанному в формуле изобретения составу минеральных веществ в твердой лекарственной форме использовали, мг/кг:

медь - 0,0001-20,0;

молибден - 0,0001-5,9.

При этом также обеспечивается достижение заявленных технических результатов.

При разработке заявки на изобретение проведены исследования первого, второго, третьего и четвертого вариантов заявленной твердой лекарственной формы с расширенным содержанием минеральных веществ. Дополнительно к указанному в формуле изобретения составу минеральных веществ в твердой лекарственной форме использовали, мг/кг:

медь - 0,0001-20,0;

хром - 0,0005-6,9;

молибден - 0,0001-5,9.

При этом также обеспечивается достижение заявленных технических результатов.

Проведены также исследования первого варианта твердой лекарственной формы с расширенным содержанием минеральных веществ. В формализованном виде исследуемая твердая лекарственная форма может быть описана следующим образом.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

медь – 0.0001 – 20.0;

хром – 0.0005 – 6.9;

молибден – 0 0001 – 5.9.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

медь – 0.0001 – 20.0;

хром – 0.0005 – 6.9.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

медь – 0.0001 – 20.0;

молибден – 0 0001 – 5.9.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

хром – 0.0005 – 6.9;

молибден – 0 0001 – 5.9.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

медь – 0.0001 – 20.0.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

молибден – 0 0001 – 5.9.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0.

При использовании первого варианта твердой лекарственной формы с расширенным содержанием минеральных веществ установлено

увеличение лечебного эффекта (снижение веса тела или уменьшение скорости прироста веса тела) при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации сибутрамина гидрохлорида моногидрата при лечении и/или профилактике ожирения;

сокращение времени наступления лечебного эффекта.

Проведены также исследования второго варианта твердой лекарственной формы с расширенным содержанием минеральных веществ. В формализованном виде исследуемая твердая лекарственная форма может быть описана следующим образом.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

медь – 0.0001 – 20.0;

хром – 0.0005 – 6.9;

молибден – 0 0001 – 5.9,

Твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

медь – 0.0001 – 20.0;

хром – 0.0005 – 6.9,

Твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

медь – 0.0001 – 20.0;

молибден – 0 0001 – 5.9,

Твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

хром – 0.0005 – 6.9;

молибден – 0 0001 – 5.9,

твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

медь – 0.0001 – 20.0,

твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

молибден – 0 0001 – 5.9,

твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0,

твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75.

При использовании второго варианта твердой лекарственной формы с расширенным содержанием минеральных веществ установлено

увеличение лечебного эффекта (снижение веса тела или уменьшение скорости прироста веса тела) при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации сибутрамина гидрохлорида моногидрата при лечении и/или профилактики ожирения;

сокращение времени наступления лечебного эффекта.

Проведены также исследования третьего варианта твердой лекарственной формы с расширенным содержанием минеральных веществ. В формализованном виде исследуемая твердая лекарственная форма может быть описана следующим образом.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

медь – 0.0001 – 20.0;

хром – 0.0005 – 6.9;

молибден – 0 0001 – 5.9,

твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы азота ^{15}N, отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,1375.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

медь – 0.0001 – 20.0;

хром – 0.0005 – 6.9,

твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы азота ^{15}N, отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,1375.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

медь – 0.0001 – 20.0;

молибден – 0 0001 – 5.9,

твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме состав-

ляет величину от 0,0001 до 0,1375.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

хром – 0.0005 – 6.9;

молибден – 0 0001 – 5.9,

твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы азота ^{15}N, отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,1375.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

медь – 0.0001 – 20.0,

твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,1375.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

молибден – 0 0001 – 5.9,

твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы азота ^{15}N, отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,1375.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина

гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0,

твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,1375.

При использовании третьего варианта твердой лекарственной формы с расширенным содержанием минеральных веществ установлено

увеличение лечебного эффекта (снижение веса тела или уменьшение скорости прироста веса тела) при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации сибутрамина гидрохлорида моногидрата при лечении и/или профилактики ожирения;

сокращение времени наступления лечебного эффекта.

Проведены также исследования четвертого варианта твердой лекарственной формы с расширенным содержанием минеральных веществ. В формализованном виде исследуемая твердая лекарственная форма может быть описана следующим образом.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

медь – 0.0001 – 20.0;

хром – 0.0005 – 6.9;

молибден – 0 0001 – 5.9,

твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75;

и содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,1375.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

медь – 0.0001 – 20.0;

хром – 0.0005 – 6.9,

твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75;

и содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,1375.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

медь – 0.0001 – 20.0;

молибден – 0 0001 – 5.9,

твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75;

и содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,1375.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

хром – 0.0005 – 6.9;

молибден – 0 0001 – 5.9,

твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75;

и содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,1375.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

медь – 0.0001 – 20.0,

твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75;

и содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,1375.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0;

молибден – 0 0001 – 5.9,

твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75;

и содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,1375.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0,

твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C, и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75;

и содержит изотопы азота ^{15}N, и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,0001 до 0,1375.

При использовании четвертого варианта твердой лекарственной формы с расширенным содержанием минеральных веществ установлено

увеличение лечебного эффекта (снижение веса тела или уменьшение скорости прироста веса тела) при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации сибутрамина гидрохлорида моногидрата при лечении и/или профилактики ожирения;

сокращение времени наступления лечебного эффекта.

В экспериментах также исследовали жидкие лекарственные формы на базе сибутрамина гидрохлорида моногидрата, минеральных веществ и изотопов ^{13}C и ^{15}N. Эффективность их сопоставима с эффективностью твердых лекарственных форм.

В настоящее время в мире изотопы углерода ^{13}C широко применяются в биохимии и медицине для диагностики. В заявке представлены результаты собственных исследований по влиянию изотопов углерода ^{13}C на эффективность действия твердых лекарственных форм на базе сибутрамина гидрохлорида моногидрата.

Экспериментально установлено повышение стабильности заявленных твердых лекарственных форм в течение срока годности за счет замены (от 0,3 до 75%) изотопов углерода ^{12}C на изотопы углерода ^{13}C. Установлено, что изотопы углерода ^{13}C в лекарственной форме замедляют происходящие в лекарственной форме реакции, формируют более прочные ковалентные связи, чем изотопы углерода ^{12}C.

Изотопы углерода ^{13}C повышают сопротивляемость молекул к окислительному воздействию радикалов.

Изотопы углерода ^{13}C нетоксичны. Проведенные эксперименты показывают, что кормление крыс пищей, обогащенной на 75% углеродом ^{13}C, не приводит к побочным эффектам и ухудшению их здоровья.

В процессе экспериментальной проверки заявленных твердых лекарственных форм, обогащенных изотопами углерода ^{13}C установлено, что они обладают повышенной стабильностью, они нетоксичны и, кроме того, противовоспалительным действием, по сравнению с твердой лекарственной формой, в которой отсутствуют изотопы углерода ^{13}C.

Способы производства стабильного высокообогащенного нерадиоактивного изотопа ^{13}C (углерода-13) широко применяются в российской и мировой промышленности. Хорошо отработаны способы получения изотопа углерода-13 методом газовой диффузии через пористые перегородки, диффузии в потоке пара, термодиффузии, а также методом дистилляции, изотопного обмена, центрифугирования, электролиза, генной инженерии и др. Краткая характеристика этих методов приведена в источнике/Разделение изотопов. Физическая энциклопедия, http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc physics/1071/изотопов/.

В Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова отрабатывают современные нанотехнологии получения и включения атомов стабильных изотопов углерода ^{13}C в молекулы различной структуры. В академии получают молекулы изотопно-меченных соединений с различными уровнями изотопного обогащения - от долей процентов до ста процентов изотопов в веществе. Работы ведутся в интересах медицинской диагностики. В источнике /Нанотехнология и включение атомов дейтерия ^{2}H, углерода ^{13}C, азота ^{15}N, и кислорода ^{18}O в молекулы аминокислот и белков. http://samlib.ru/o/oleg w_m/cdocumentsandsettingsolegmosinmoidokumentynanotehnologijaiw kliuchenieatomowdejterija2hrtf.shtml/приведено 165 ссылок на иностранные иточники информации по изотопному обогащению различных веществ.

В свою очередь, авторы активно участвовал в работах по изотопному обогащению углеводородов, а также реагентов для получения различных лекарственных препаратов. Обогащение реагентов изотопом углерода ^{13}C (замещение изотопов углерода ^{12}C на изотопы углерода ^{13}C) осуществляли в кавитационном

реакторе конструкции профессора Кормилицына В.И. (Московский Энергетический Институт - технический университет).

Реактор был изготовлен по методике, приведенной в источнике/Р.Ф. Ганиев, В.И. Кормилицын, Л.И. Украинский. Волновая технология приготовления альтернативных видов топлив и эффективность их сжигания.-М.:Научно-издательский центр "Регулярная и хаотическая динамика", 2008.-116 с. Скорость течения в реакторе, по длине канала, изменялась от 10 до 50 м/с.

На фиг. 3 представлена схема кавитационного реактора для изотопного обогащения различных смесей, в частности, реагентов для получения твердых лекарственных форм на базе сибутрамина гидрохлорида моногидрата, обогащенных изотопом углерода ^{13}C. Реактор расположен в установке, которая содержит насос 6НК-6×1, обеспечивающий максимальный расход 90 $м^3$/ч, напор 125 м при мощности электродвигателя 75 кВт, частоте оборотов ротора электродвигателя и колеса насоса 2950 об/мин. Дополнительно установка содержит емкости для реагентов и измерительные приборы.

В экспериментах мощность электродвигателя уменьшали до 11 и 1,5 кВт с сокращением расхода.

Схема установка представлена на фиг. 5.

Кавитационный реактор 1 (см. фиг. 3) выполнен в виде плоского сопла Лаваля с телами кавитации 2-9 в канале 10.

На фиг. 4 представлено поперечное сечение кавитационного реактора. Канал реактора в области тел кавитации разделяется на несколько каналов. Например, тела кавитации 5 и 6 разделяют канал на более мелкие каналы 13, 14 и 15. Снаружи канал ограничивают стенки 16 и 17, а также две крышки 11 и 12.

На фиг. 3 стрелками 18 показано направление движения реагента на входе в реактор, стрелкой 19 показано направление движения реагента на выходе из реактора.

В стенке 16 выполнены каналы 24 и 25 для подачи в зоны кавитации двуокиси углерода и азота.

Установка работает следующим образом. Углеводородный реагент из емкости 28 (см. фиг. 5) с помощью насоса 26 прокачивается через реактор 27 и поступает обратно в емкость 28. Падение давления на реакторе контролируется манометрами 29 и 30. Температура реагента контролируется по термометру 31. Подогрев реагента в емкости осуществляют нагревателем 32.

При работе реактора углеводородный реагент движется по каналу кавитатора в направлении 18. При обтекании тел кавитации поток разделяется на несколько потоков. За телами кавитации возникают области кавитации. В частности, за телами (если смотреть по направлению движения реагента) кавитации 2, 3 и 4 располагаются зоны кавитации 20, 21, 22 и 23. При входе в область кавитации реагент "закипает", возникают кавитационные пузырьки, при выходе из области кавитации кавитационные пузырьки схлопываются. При этом, в области (в месте) схлопывания кавитационного пузырька наблюдается повышение давления до нескольких тысяч атмосфер и повышение температуры до тысячи градусов Цельсия и выше. Через каналы 24 и 25 в поток подается двуокись углерода таким образом, чтобы газ попал в зоны кавитации.

Парогазовая смесь, полученная в реакторе совместно с жидким реагентом, поступает в емкость 28. Далее парогазовая смесь по трубопроводу 33 поступает в сепаратор с пористой перегородкой, где парогазовые смеси с ^{13}C и ^{12}C разделяются. После чего смеси переводятся в жидкое состояние.

В экспериментах реактор работал от нескольких часов до нескольких суток. Установлена прямая зависимость степени обогащения парогазовой смеси и реагента изотопом ^{13}C от времени работы кавитационного реактора.

Контроль количества изотопов углерода ^{13}C осуществлялся масс-спектроскопией высокого разрешения.

В результате экспериментов было достигнуто обогащение реагента изотопом углерода ^{13}C от 0,3 до 75%.

Таким образом, были получены растворы (реагенты), а из растворов были получены твердые лекарственные формы на базе сибутрамина гидрохлорида моногидрата с содержанием изотопов углерода ^{13}C от 0,3% до 75% от всего углерода в твердой лекарственной форме.

Твердые лекарственные формы обогащались изотопами азота ^{15}N способом, аналогичным вышеописанному способу. При обогащении реагента в реактор 1 (см. фиг. 3) по каналам 24 и 25 подавали газообразный азот ^{14}N.

В заявленных твердых лекарственных формах действующим веществом является сибутрамина гидрохлорида моногидрат. Содержание сибутрамина гидрохлорида моногидрата от $1 \cdot 10^3$ до $655 \cdot 10^3$ мг/кг.

В процессе исследований была создана твердая лекарственная форма, выполненная в виде таблетки с возможностью разделения на части.

В формализованном виде таблетка, которая может быть разделена на части, описывается следующим образом.

Твердая лекарственная форма, выполненная в виде таблетки, содержит основное действующее вещество и фармацевтически приемлемое дополнительное вещество, и

таблетка выполнена с возможностью разделения на части с получением двух частей, для которых выполняются условия:

$$K = (G1 + G2) / G = 0.9 \div 1.0;$$

$$L = | G1 - G2 | / G = 0 \div 0.1,$$

где K - показатель, говорящий о том, что при разделении получают две основные части, а также могут получать более чем две части, однако, при этом две из полученных частей наибольшие по размеру;

L - показатель, говорящий о том, что при разделении получают две части, вес которых может различаться не более чем на 10%;

G1 - вес первой части твердой лекарственной формы после разделения твердой лекарственной формы;

G2 - вес второй части твердой лекарственной формы после разделения твердой лекарственной формы;

G - вес твердой лекарственной формы до её разделения.

Кроме того, проведены работы по созданию твердой лекарственной формы с возможностью разделения её на части и получению двух частей с различными показателями. Так, определенный показатель (например, содержания минерального вещества, содержание сибутрамина гидрохлорида моногидрата и др.) в первой части твердой лекарственной формы отличается от соответствующего показателя во второй части твердой лекарственной формы.

Другой пример. Изготовлена твердая лекарственная форма с возможностью разделения на части и получения двух частей, для которых содержание сибутрамина гидрохлорида моногидрата в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания сибутрамина гидрохлорида моногидрата во второй части твердой лекарственной формы на 0,01-10%.

Твердую лекарственную форму, выполненную с возможностью разделения на части с различными показателями называют гибридной твердой лекарственной формой. Твердую лекарственную форму, выполненную с возможностью разделения, например, на две части изготавливали прессованием двух заранее изготовленных полутаблеток.

Такое исполнение твердой лекарственной формы расширяет возможности использования лекарственной формы.

Гибридные твердые лекарственные формы могут быть описаны различным образом. Ниже приведем несколько формализованных описаний этих лекарственных форм, которые могут быть частными случаями для каждого из заявленных вариантов изобретения.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0,

таблетка выполнена с возможностью разделения на части с получением двух частей, для которых выполняются условия

$$K = (G1 + G2) / G = 0.9 \div 1.0;$$

$$L = | G1 - G2 | / G = 0 \div 0.1,$$

где K - показатель, говорящий о том, что при разделении получают две основные части, а также могут получать более чем две части, однако, при этом две из полученных частей наибольшие по размеру;

L - показатель, говорящий о том, что при разделении получают две части, вес которых может различаться не более чем на 10%;

G1 - вес первой части твердой лекарственной формы после разделения твердой лекарственной формы;

G2 - вес второй части твердой лекарственной формы после разделения твердой лекарственной формы;

G - вес твердой лекарственной формы до её разделения, и содержание сибутрамина гидрохлорида моногидрата в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания сибутрамина гидрохлорида моногидрата во второй части твердой лекарственной формы. Причем отличие составляет от 0,01 до 10%. Отличие может составлять от 0,01 до 5%. Отличие может составлять от 0,001 до 5%. Отличие может составлять от 0,1 до 5%. Отличие может составлять от 0,01 до 1%. Отличие может составлять от 0,001 до 0,1%.

Отличие может составлять от 1 до 50%. Отличие может составлять от 1 до 70%.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, выполненная в виде таб-

летки, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0,

таблетка выполнена с возможностью разделения на части с получением двух частей, для которых выполняются условия

$$K = (G1 + G2) / G = 0.9 \div 1.0;$$

$$L = | G1 - G2 | / G = 0 \div 0.1,$$

где K - показатель, говорящий о том, что при разделении получают две основные части, а также могут получать более чем две части, однако, при этом две из полученных частей наибольшие по размеру;

L - показатель, говорящий о том, что при разделении получают две части, вес которых может различаться не более чем на 10%;

G1 - вес первой части твердой лекарственной формы после разделения твердой лекарственной формы;

G2 - вес второй части твердой лекарственной формы после разделения твердой лекарственной формы;

G - вес твердой лекарственной формы до её разделения, при этом содержание натрия в первой части твердой лекарственной формы выбирают таким образом, чтобы оно отличалось от содержания натрия во второй части твердой лекарственной формы.

Причем отличие составляет от 0,001 до 10%. Отличие может составлять от 0,001 до 70%.

Отличие может составлять от 0,01 до 5%. Отличие может составлять от 0,001 до 5%. Отличие может составлять от 0,1 до 5%. Отличие может составлять от 0,01 до 1%. Отличие может составлять от 0,001 до 0,1%. Отличие может составлять от 1 до 50%. Отличие может составлять от 1 до 70%.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0,

таблетка выполнена с возможностью разделения на части с получением двух частей, для которых выполняются условия

$$K = (G1 + G2) / G = 0.9 \div 1.0;$$

$$L = | G1 - G2 | / G = 0 \div 0.1,$$

где K - показатель, говорящий о том, что при разделении получают две основные части, а также могут получать более чем две части, однако, при этом две из полученных частей наибольшие по размеру;

L - показатель, говорящий о том, что при разделении получают две части, вес которых может различаться не более чем на 10%;

G1 - вес первой части твердой лекарственной формы после разделения твердой лекарственной формы;

G2 - вес второй части твердой лекарственной формы после разделения твердой лекарственной формы;

G - вес твердой лекарственной формы до её разделения, при этом, содержание кальция в первой части твердой лекарственной формы выбирают таким образом, чтобы оно отличалось от содержания кальция во второй части твердой лекарственной формы.

Причем отличие составляет от 0,001 до 10%.
Отличие может составлять от 0,001 до 70%.
Отличие может составлять от 0,01 до 5%.
Отличие может составлять от 0,001 до 5%.
Отличие может составлять от 0,1 до 5%.
Отличие может составлять от 0,01 до 1%.
Отличие может составлять от 0,001 до 0,1%.
Отличие может составлять от 1 до 50%.
Отличие может составлять от 1 до 70%.

Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий - 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0,

таблетка выполнена с возможностью разделения на части с получением двух частей, для которых выполняются условия

$$K = (G1 + G2) / G = 0.9 \div 1.0;$$

$$L = | G1 - G2 | / G = 0 \div 0.1,$$

где K - показатель, говорящий о том, что при разделении получают две основные части, а также могут получать более чем две части, однако, при этом две из полученных частей наибольшие по размеру;

L - показатель, говорящий о том, что при разделении получают две части, вес которых может различаться не более чем на 10%;

G1 - вес первой части твердой лекарственной формы после разделения твердой лекарственной формы;

G2 - вес второй части твердой лекарственной формы после разделения твердой лекарственной формы;

G - вес твердой лекарственной формы до её разделения, при этом, содержание магния в первой части твердой лекарственной формы выбирают таким образом, чтобы оно отличалось от содержания магния во второй части твердой лекарственной формы.

Причем отличие составляет от 0,001 до 10%.
Отличие может составлять от 0,001 до 70%.
Отличие может составлять от 0,01 до 5%.
Отличие может составлять от 0,001 до 5%.
Отличие может составлять от 0,1 до 5%.
Отличие может составлять от 0,01 до 1%.
Отличие может составлять от 0,001 до 0,1%.
Отличие может составлять от 1 до 50%.
Отличие может составлять от 1 до 70%.

Таким образом, при реализации заявленных твердых лекарственных форм обеспечивается

увеличение лечебного эффекта (снижение веса тела или уменьшение скорости прироста веса тела) при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации сибутрамина гидрохлорида моногидрата при лечении и/или профилактике ожирения;

сокращение времени наступления лечебного эффекта, что может существенно расширить возможности применения твердых лекарственных форм.

Таблица 1

Минеральный состав капсул Редуксин и Голдлайн различных производителей

Минеральные вещества	Редуксин. Содержание минеральных веществ (в миллиграммах) в килограмме твердой лекарственной формы (мг/кг)	Голдлайн. Содержание минеральных веществ (в миллиграммах) в килограмме твердой лекарственной формы (мг/кг)
натрий, мг/кг	77.1	13.7*)
кальций, мг/кг	6.3	127.8
магний, мг/кг	414.8	24.5

*) среднее значение после исследований 10 капсул Редуксин (сибутрамина гидрохлорида моногидрата 15 мг) из 10 различных упаковок и 10 капсул Голдлайн (сибутрамина гидрохлорида моногидрата 15 мг) из 10 различных упаковок. Разброс значений составил от 1 до 10%.

Таблица 2

Твердая лекарственная форма с сибутрамином и минеральными веществами

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 1 граммом соли сибутрамина (сибутрамина гидрохлорида моногидрата) и минеральными веществами, мг/кг						
	1	2	3	4	5	6	7
натрий	0.05	0.15	77.0	100000	120000	130000	140000
калий	0.05	0.13	17.0	15000	17000	19000	20000
кальций	0.05	0.16	127.0	40500	50500	60250	67000
магний	0.05	0.15	414.0	61050	75000	85550	95000
железо	0.008	0.01	2.0	128.0	155.0	230.0	300.0
марганец	0.001	0.003	0.5	50.8	60.0	75.0	99.0
цинк	0.0005	0.001	0.04	320.0	380.0	570.0	770.0
кобальт	0.00006	0.0003	0.4	5.0	9.5	15.2	19.0

Таблица 3

Твердая лекарственная форма с сибутрамином, минеральными веществами и изотопами углерода ^{13}C. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину 0,003

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 1 граммом соли сибутрамина (сибутрамина гидрохлорида моногидрата), изотопами углерода ^{13}C и минеральными веществами, мг/кг						
	8	9	10	11	12	13	14
натрий	0.05	0.15	77.0	100000	120000	130000	140000
калий	0.05	0.13	17.0	15000	17000	19000	20000
кальций	0.05	0.16	127.0	40500	50500	60250	67000
магний	0.05	0.15	414.0	61050	75000	85550	95000
железо	0.008	0.01	2.0	128.0	155.0	230.0	300.0
марганец	0.001	0.003	0.5	50.8	60.0	75.0	99.0
цинк	0.0005	0.001	0.04	320.0	380.0	570.0	770.0
кобальт	0.00006	0.0003	0.4	5.0	9.5	15.2	19.0

Таблица 4

Твердая лекарственная форма с сибутрамином, минеральными веществами и изотопами азота ^{15}N. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,0001

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 1 граммом соли сибутрамина (сибутрамина гидрохлорида моногидрата), изотопами азота ^{15}N и минеральными веществами, мг/кг						
	15	16	17	18	19	20	21
натрий	0.05	0.15	77.0	100000	120000	130000	140000
калий	0.05	0.13	17.0	15000	17000	19000	20000
кальций	0.05	0.16	127.0	40500	50500	60250	67000
магний	0.05	0.15	414.0	61050	75000	85550	95000
железо	0.008	0.01	2.0	128.0	155.0	230.0	300.0
марганец	0.001	0.003	0.5	50.8	60.0	75.0	99.0
цинк	0.0005	0.001	0.04	320.0	380.0	570.0	770.0
кобальт	0.00006	0.0003	0.4	5.0	9.5	15.2	19.0

Таблица 5

Твердая лекарственная форма с сибутрамином, минеральными веществами, изотопами углерода ^{13}C и изотопами азота ^{15}N. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину 0,003. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,0001

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 1 граммом соли сибутрамина (сибутрамина гидрохлорида моногидрата), изотопами углерода ^{13}C, изотопами азота ^{15}N и минеральными веществами, мг/кг						
	22	23	24	25	26	27	28
натрий	0.05	0.15	77.0	100000	120000	130000	140000
калий	0.05	0.13	17.0	15000	17000	19000	20000
кальций	0.05	0.16	127.0	40500	50500	60250	67000
магний	0.05	0.15	414.0	61050	75000	85550	95000
железо	0.008	0.01	2.0	128.0	155.0	230.0	300.0
марганец	0.001	0.003	0.5	50.8	60.0	75.0	99.0
цинк	0.0005	0.001	0.04	320.0	380.0	570.0	770.0
кобальт	0.00006	0.0003	0.4	5.0	9.5	15.2	19.0

Таблица 6

Твердая лекарственная форма с сибутрамином, минеральными веществами и изотопами углерода ^{13}C.
Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода
в твердой лекарственной форме составляет величину 0,75

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 1 граммом соли сибутрамина (сибутрамина гидрохлорида моногидрата), изотопами углерода ^{13}C и минеральными веществами, мг/кг						
	29	30	31	32	33	34	35
натрий	0.05	0.15	77.0	100000	120000	130000	140000
калий	0.05	0.13	17.0	15000	17000	19000	20000
кальций	0.05	0.16	127.0	40500	50500	60250	67000
магний	0.05	0.15	414.0	61050	75000	85550	95000
железо	0.008	0.01	2.0	128.0	155.0	230.0	300.0
марганец	0.001	0.003	0.5	50.8	60.0	75.0	99.0
цинк	0.0005	0.001	0.04	320.0	380.0	570.0	770.0
кобальт	0.00006	0.0003	0.4	5.0	9.5	15.2	19.0

Таблица 7

Твердая лекарственная форма с сибутрамином, минеральными веществами и изотопами азота ^{15}N.
Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота
в твердой лекарственной форме составляет величину 0,1375

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 1 граммом соли сибутрамина (сибутрамина гидрохлорида моногидрата), изотопами азота ^{15}N и минеральными веществами, мг/кг						
	36	37	38	39	40	41	42
натрий	0.05	0.15	77.0	100000	120000	130000	140000
калий	0.05	0.13	17.0	15000	17000	19000	20000
кальций	0.05	0.16	127.0	40500	50500	60250	67000
магний	0.05	0.15	414.0	61050	75000	85550	95000
железо	0.008	0.01	2.0	128.0	155.0	230.0	300.0
марганец	0.001	0.003	0.5	50.8	60.0	75.0	99.0
цинк	0.0005	0.001	0.04	320.0	380.0	570.0	770.0
кобальт	0.00006	0.0003	0.4	5.0	9.5	15.2	19.0

Таблица 8

Твердая лекарственная форма с сибутрамином, минеральными веществами, изотопами углерода ^{13}C и изотопами азота ^{15}N. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину 0,75. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,1375

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 1 граммом соли сибутрамина (сибутрамина гидрохлорида моногидрата), изотопами углерода ^{13}C, изотопами азота ^{15}N и минеральными веществами, мг/кг						
	43	44	45	46	47	48	49
натрий	0.05	0.15	77.0	100000	120000	130000	140000
калий	0.05	0.13	17.0	15000	17000	19000	20000
кальций	0.05	0.16	127.0	40500	50500	60250	67000
магний	0.05	0.15	414.0	61050	75000	85550	95000
железо	0.008	0.01	2.0	128.0	155.0	230.0	300.0
марганец	0.001	0.003	0.5	50.8	60.0	75.0	99.0
цинк	0.0005	0.001	0.04	320.0	380.0	570.0	770.0
кобальт	0.00006	0.0003	0.4	5.0	9.5	15.2	19.0

Таблица 9

Твердая лекарственная форма с сибутрамином и минеральными веществами

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 33 граммами соли сибутрамина (сибутрамина гидрохлорида моногидрата) и минеральными веществами, мг/кг						
	1 i	2 i	3 i	4 i	5 i	6 i	7 i
натрий	0.05	0.15	77.0	100000	120000	130000	140000
калий	0.05	0.13	17.0	15000	17000	19000	20000
кальций	0.05	0.16	127.0	40500	50500	60250	67000
магний	0.05	0.15	414.0	61050	75000	85550	95000
железо	0.008	0.01	2.0	128.0	155.0	230.0	300.0
марганец	0.001	0.003	0.5	50.8	60.0	75.0	99.0
цинк	0.0005	0.001	0.04	320.0	380.0	570.0	770.0
кобальт	0.00006	0.0003	0.4	5.0	9.5	15.2	19.0

Таблица 10

Твердая лекарственная форма с сибутрамином, минеральными веществами и изотопами углерода ^{13}C. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину 0,003

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 33 граммами соли сибутрамина (сибутрамина гидрохлорида моногидрата), изотопами углерода ^{13}C и минеральными веществами, мг/кг						
	8 i	9 i	10 i	11 i	12 i	13 i	14 i
натрий	0.05	0.15	77.0	100000	120000	130000	140000
калий	0.05	0.13	17.0	15000	17000	19000	20000
кальций	0.05	0.16	127.0	40500	50500	60250	67000
магний	0.05	0.15	414.0	61050	75000	85550	95000
железо	0.008	0.01	2.0	128.0	155.0	230.0	300.0
марганец	0.001	0.003	0.5	50.8	60.0	75.0	99.0
цинк	0.0005	0.001	0.04	320.0	380.0	570.0	770.0
кобальт	0.00006	0.0003	0.4	5.0	9.5	15.2	19.0

Таблица 11

Твердая лекарственная форма с сибутрамином, минеральными веществами и изотопами азота ^{15}N. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,0001

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 33 граммами соли сибутрамина (сибутрамина гидрохлорида моногидрата), изотопами азота ^{15}N и минеральными веществами, мг/кг						
	15 i	16 i	17 i	18 i	19 i	20 i	21 i
натрий	0.05	0.15	77.0	100000	120000	130000	140000
калий	0.05	0.13	17.0	15000	17000	19000	20000
кальций	0.05	0.16	127.0	40500	50500	60250	67000
магний	0.05	0.15	414.0	61050	75000	85550	95000
железо	0.008	0.01	2.0	128.0	155.0	230.0	300.0
марганец	0.001	0.003	0.5	50.8	60.0	75.0	99.0
цинк	0.0005	0.001	0.04	320.0	380.0	570.0	770.0
кобальт	0.00006	0.0003	0.4	5.0	9.5	15.2	19.0

Таблица 12

Твердая лекарственная форма с сибутрамином, минеральными веществами, изотопами углерода ^{13}C и изотопами азота ^{15}N. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину 0,003. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,0001

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 33 граммами соли сибутрамина (сибутрамина гидрохлорида моногидрата), изотопами углерода ^{13}C, изотопами азота ^{15}N и минеральными веществами, мг/кг						
	22 i	23 i	24 i	25 i	26 i	27 i	28 i
натрий	0.05	0.15	77.0	100000	120000	130000	140000
калий	0.05	0.13	17.0	15000	17000	19000	20000
кальций	0.05	0.16	127.0	40500	50500	60250	67000
магний	0.05	0.15	414.0	61050	75000	85550	95000
железо	0.008	0.01	2.0	128.0	155.0	230.0	300.0
марганец	0.001	0.003	0.5	50.8	60.0	75.0	99.0
цинк	0.0005	0.001	0.04	320.0	380.0	570.0	770.0
кобальт	0.00006	0.0003	0.4	5.0	9.5	15.2	19.0

Таблица 13

Твердая лекарственная форма с сибутрамином, минеральными веществами и изотопами углерода ^{13}C. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину 0,75

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 33 граммами соли сибутрамина (сибутрамина гидрохлорида моногидрата), изотопами углерода ^{13}C и минеральными веществами, мг/кг						
	29 i	30 i	31 i	32 i	33 i	34 i	35 i
натрий	0.05	0.15	77.0	100000	120000	130000	140000
калий	0.05	0.13	17.0	15000	17000	19000	20000
кальций	0.05	0.16	127.0	40500	50500	60250	67000
магний	0.05	0.15	414.0	61050	75000	85550	95000
железо	0.008	0.01	2.0	128.0	155.0	230.0	300.0
марганец	0.001	0.003	0.5	50.8	60.0	75.0	99.0
цинк	0.0005	0.001	0.04	320.0	380.0	570.0	770.0
кобальт	0.00006	0.0003	0.4	5.0	9.5	15.2	19.0

Таблица 14

Твердая лекарственная форма с сибутрамином, минеральными веществами и изотопами азота ^{15}N. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,1375

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 33 граммами соли сибутрамина (сибутрамина гидрохлорида моногидрата), изотопами азота ^{15}N и минеральными веществами, мг/кг						
	36 i	37 i	38 i	39 i	40 i	41 i	42 i
натрий	0.05	0.15	77.0	100000	120000	130000	140000
калий	0.05	0.13	17.0	15000	17000	19000	20000
кальций	0.05	0.16	127.0	40500	50500	60250	67000
магний	0.05	0.15	414.0	61050	75000	85550	95000
железо	0.008	0.01	2.0	128.0	155.0	230.0	300.0
марганец	0.001	0.003	0.5	50.8	60.0	75.0	99.0
цинк	0.0005	0.001	0.04	320.0	380.0	570.0	770.0
кобальт	0.00006	0.0003	0.4	5.0	9.5	15.2	19.0

Таблица 15

Твердая лекарственная форма с сибутрамином, минеральными веществами, изотопами углерода ^{13}C и изотопами азота ^{15}N. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину 0,75. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,1375

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 33 граммами соли сибутрамина (сибутрамина гидрохлорида моногидрата), изотопами углерода ^{13}C, изотопами азота ^{15}N и минеральными веществами, мг/кг						
	43 i	44 i	45 i	46 i	47 i	48 i	49 i
натрий	0.05	0.15	77.0	100000	120000	130000	140000
калий	0.05	0.13	17.0	15000	17000	19000	20000
кальций	0.05	0.16	127.0	40500	50500	60250	67000
магний	0.05	0.15	414.0	61050	75000	85550	95000
железо	0.008	0.01	2.0	128.0	155.0	230.0	300.0
марганец	0.001	0.003	0.5	50.8	60.0	75.0	99.0
цинк	0.0005	0.001	0.04	320.0	380.0	570.0	770.0
кобальт	0.00006	0.0003	0.4	5.0	9.5	15.2	19.0

Таблица 16

Твердая лекарственная форма с сибутрамином и минеральными веществами

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 655 граммами соли сибутрамина (сибутрамина гидрохлорида моногидрата) и минеральными веществами, мг/кг						
	1 i i	2 I i	3 i i	4 i i	5 i i	6 i i	7 i i
натрий	0.05	0.15	77.0	100000	120000	130000	140000
калий	0.05	0.13	17.0	15000	17000	19000	20000
кальций	0.05	0.16	127.0	40500	50500	60250	67000
магний	0.05	0.15	414.0	61050	75000	85550	95000
железо	0.008	0.01	2.0	128.0	155.0	230.0	300.0
марганец	0.001	0.003	0.5	50.8	60.0	75.0	99.0
цинк	0.0005	0.001	0.04	320.0	380.0	570.0	770.0
кобальт	0.00006	0.0003	0.4	5.0	9.5	15.2	19.0

Таблица 17

Твердая лекарственная форма с сибутрамином, минеральными веществами и изотопами углерода ^{13}C. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину 0,003

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 655 граммами соли сибутрамина (сибутрамина гидрохлорида моногидрата), изотопами углерода ^{13}C и минеральными веществами, мг/кг						
	8 i i	9 i i	10 i i	11 i i	12 i i	13 i i	14 i i
натрий	0.05	0.15	77.0	100000	120000	130000	140000
калий	0.05	0.13	17.0	15000	17000	19000	20000
кальций	0.05	0.16	127.0	40500	50500	60250	67000
магний	0.05	0.15	414.0	61050	75000	85550	95000
железо	0.008	0.01	2.0	128.0	155.0	230.0	300.0
марганец	0.001	0.003	0.5	50.8	60.0	75.0	99.0
цинк	0.0005	0.001	0.04	320.0	380.0	570.0	770.0
кобальт	0.00006	0.0003	0.4	5.0	9.5	15.2	19.0

Таблица 18

Твердая лекарственная форма с сибутрамином, минеральными веществами и изотопами азота ^{15}N. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,0001

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 655 граммами соли сибутрамина (сибутрамина гидрохлорида моногидрата), изотопами азота ^{15}N и минеральными веществами, мг/кг						
	15 i i	16 i i	17 i i	18 i i	19 i i	20 i i	21 i i
натрий	0.05	0.15	77.0	100000	120000	130000	140000
калий	0.05	0.13	17.0	15000	17000	19000	20000
кальций	0.05	0.16	127.0	40500	50500	60250	67000
магний	0.05	0.15	414.0	61050	75000	85550	95000
железо	0.008	0.01	2.0	128.0	155.0	230.0	300.0
марганец	0.001	0.003	0.5	50.8	60.0	75.0	99.0
цинк	0.0005	0.001	0.04	320.0	380.0	570.0	770.0
кобальт	0.00006	0.0003	0.4	5.0	9.5	15.2	19.0

Таблица 19

Твердая лекарственная форма с сибутрамином, минеральными веществами, изотопами углерода ^{13}C и изотопами азота ^{15}N. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину 0,003. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,0001

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 655 граммами соли сибутрамина (сибутрамина гидрохлорида моногидрата), изотопами углерода ^{13}C, изотопами азота ^{15}N и минеральными веществами, мг/кг						
	22 i i	23 i i	24 i i	25 i i	26 i i	27 i i	28 i i
натрий	0.05	0.15	77.0	100000	120000	130000	140000
калий	0.05	0.13	17.0	15000	17000	19000	20000
кальций	0.05	0.16	127.0	40500	50500	60250	67000
магний	0.05	0.15	414.0	61050	75000	85550	95000
железо	0.008	0.01	2.0	128.0	155.0	230.0	300.0
марганец	0.001	0.003	0.5	50.8	60.0	75.0	99.0
цинк	0.0005	0.001	0.04	320.0	380.0	570.0	770.0
кобальт	0.00006	0.0003	0.4	5.0	9.5	15.2	19.0

Таблица 20

Твердая лекарственная форма с сибутрамином, минеральными веществами и изотопами углерода ^{13}C. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину 0,75

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 655 граммами соли сибутрамина (сибутрамина гидрохлорида моногидрата), изотопами углерода ^{13}C и минеральными веществами, мг/кг						
	29 i i	30 i i	31 i i	32 i i	33 i i	34 i i	35 i i
натрий	0.05	0.15	77.0	100000	120000	130000	140000
калий	0.05	0.13	17.0	15000	17000	19000	20000
кальций	0.05	0.16	127.0	40500	50500	60250	67000
магний	0.05	0.15	414.0	61050	75000	85550	95000
железо	0.008	0.01	2.0	128.0	155.0	230.0	300.0
марганец	0.001	0.003	0.5	50.8	60.0	75.0	99.0
цинк	0.0005	0.001	0.04	320.0	380.0	570.0	770.0
кобальт	0.00006	0.0003	0.4	5.0	9.5	15.2	19.0

Таблица 21

Твердая лекарственная форма с сибутрамином, минеральными веществами и изотопами азота ^{15}N. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,1375

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 655 граммами соли сибутрамина (сибутрамина гидрохлорида моногидрата), изотопами азота ^{15}N и минеральными веществами, мг/кг						
	36 i i	37 i i	38 i i	39 i i	40 i i	41 i i	42 i i
натрий	0.05	0.15	77.0	100000	120000	130000	140000
калий	0.05	0.13	17.0	15000	17000	19000	20000
кальций	0.05	0.16	127.0	40500	50500	60250	67000
магний	0.05	0.15	414.0	61050	75000	85550	95000
железо	0.008	0.01	2.0	128.0	155.0	230.0	300.0
марганец	0.001	0.003	0.5	50.8	60.0	75.0	99.0
цинк	0.0005	0.001	0.04	320.0	380.0	570.0	770.0
кобальт	0.00006	0.0003	0.4	5.0	9.5	15.2	19.0

Таблица 22

Твердая лекарственная форма с сибутрамином, минеральными веществами, изотопами углерода ^{13}C и изотопами азота ^{15}N. Отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину 0,75. Отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину 0,1375

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 655 граммами соли сибутрамина (сибутрамина гидрохлорида моногидрата), изотопами углерода ^{13}C, изотопами азота ^{15}N и минеральными веществами, мг/кг						
	43 i i	44 i i	45 i i	46 i i	47 i i	48 i i	49 i i
натрий	0.05	0.15	77.0	100000	120000	130000	140000
калий	0.05	0.13	17.0	15000	17000	19000	20000
кальций	0.05	0.16	127.0	40500	50500	60250	67000
магний	0.05	0.15	414.0	61050	75000	85550	95000
железо	0.008	0.01	2.0	128.0	155.0	230.0	300.0
марганец	0.001	0.003	0.5	50.8	60.0	75.0	99.0
цинк	0.0005	0.001	0.04	320.0	380.0	570.0	770.0
кобальт	0.00006	0.0003	0.4	5.0	9.5	15.2	19.0

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий – 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0.

2. Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий – 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0,

и изотопы углерода ^{13}C при отношении количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме от 0.003 до 0.75.

3. Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий – 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0,

и изотопы азота ^{15}N при отношении количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме от 0.0001 до 0.1375.

4. Твердая лекарственная форма, обладающая анорексигенным действием, содержащая сибутрамина гидрохлорида моногидрат, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/кг:

сибутрамина гидрохлорида моногидрат – $1 \cdot 10^3$ – $655 \cdot 10^3$;

натрий – 0.15 – 100000.0;

калий – 0.13 – 15000.0;

кальций – 0.16 – 40500.0;

магний – 15.0 – 61050.0;

железо – 0.01 – 128.0;

марганец – 0.003 – 50.8;

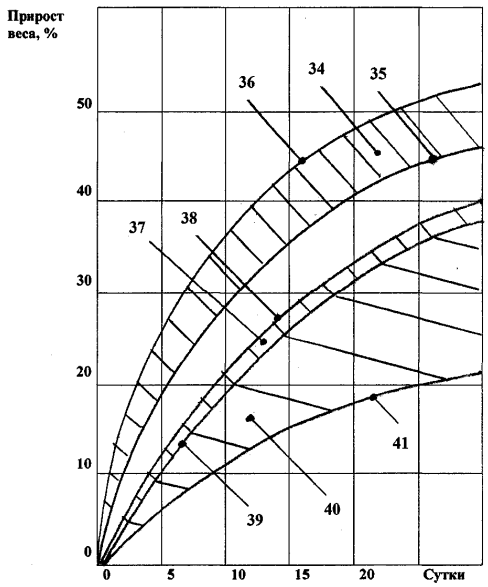
цинк – 0.001 – 320.0;

кобальт – 0.0003 – 5.0,

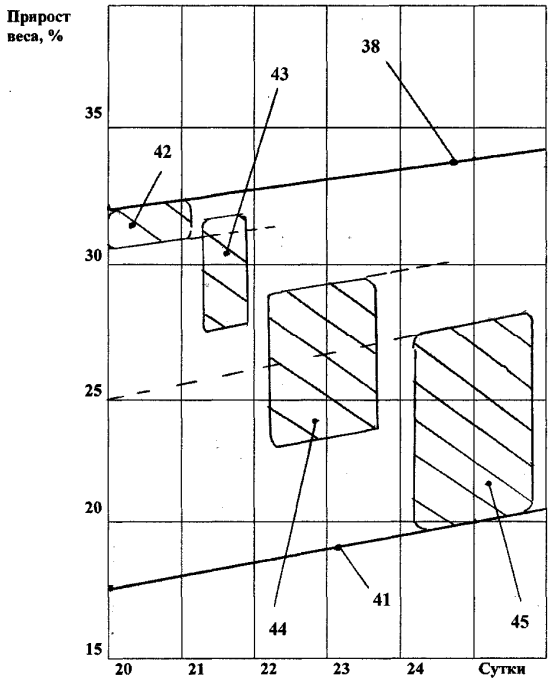
изотопы углерода ^{13}C при отношении количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме от 0.003 до 0.75;

и изотопы азота ^{15}N при отношении количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме от 0.0001 до 0.1375.

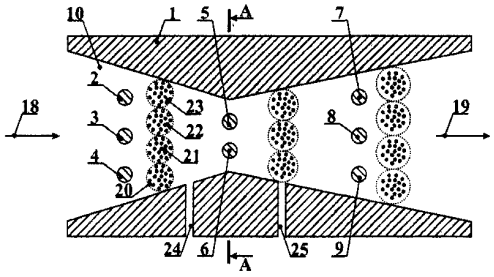
5. Твердая лекарственная форма по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что выполнена в виде таблетки или капсулы.



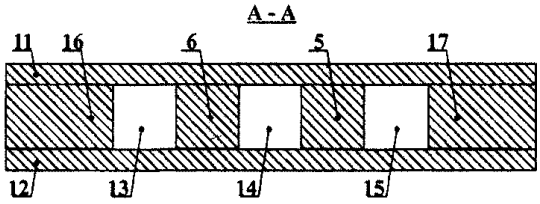
Фиг. 1



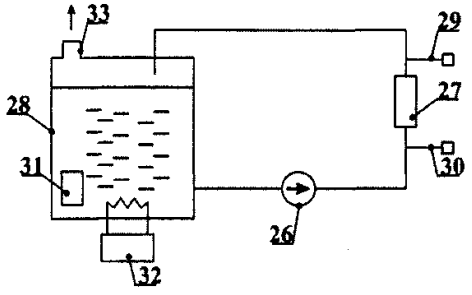
Фиг. 2



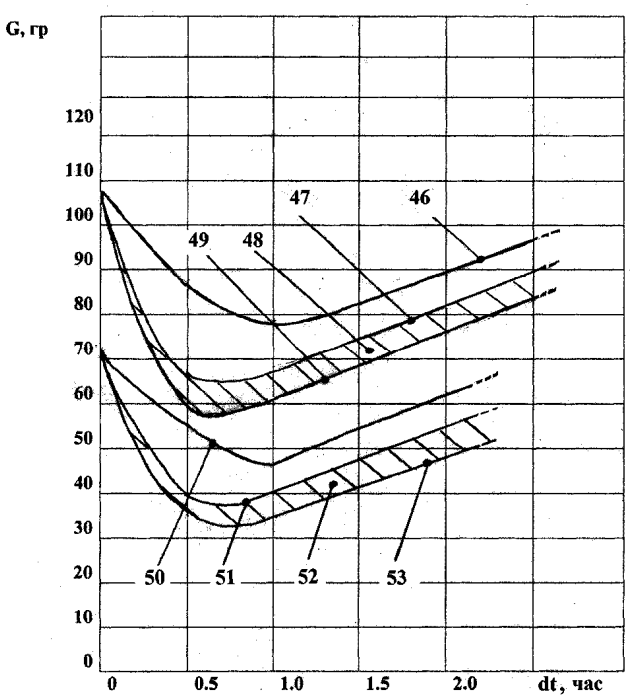
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5


G, гр
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
47
46
49
48
50
51
52
53
0
0.5
1.0
1.5
2.0
dt, час

Фиг. 6