



(51) МПК  
**A61K 31/135** (2006.01)  
**A61K 31/343** (2006.01)  
**A61P 5/00** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21), (22) Заявка: 2006121453/14, 19.11.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 19.11.2004

(30) Конвенционный приоритет:  
 19.11.2003 US 60/523,610  
 18.11.2004 US 10/993,496

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2008

(45) Опубликовано: 10.08.2009 Бюл. № 22

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 6333357 B1, 25.12.2001. RU 2161159 C2, 27.12.2000. МХРА 02011554, 25.04.2003. WO 03024456, 27.03.2003. US 20010043957 A1, 22.11.2001. Машковский М.Д. Лекарственные средства, вып.14. - М.: ООО «Новая Волна», издатель С.Б.Дивов, 2001, с.195. РЛС 2002, вып.9, с.981-982.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 19.06.2006

(86) Заявка РСТ:  
 US 2004/038981 (19.11.2004)

(87) Публикация РСТ:  
 WO 2005/051297 (09.06.2005)

Адрес для переписки:  
 103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО  
 "Союзпатент", пат.пов. А.Ю.Соболеву

(72) Автор(ы):  
 СИД Джон С. (US)

(73) Патентообладатель(и):  
 ТЕРАКОС, ИНК. (US)

**(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ**

(57) Реферат:

Данная группа изобретений относится к медицине, в частности к эндокринологии, и касается лечения ожирения. Для этого вводят эффективное количество комбинации или фармацевтической композиции, содержащей один или несколько ингибиторов

холинэстеразы и один или несколько антидепрессантов. Это обеспечивает эффективное снижение веса, а также стабилизацию его на желаемом уровне, без дополнительного введения анорексигенных препаратов. 9 н. и 46 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/135* (2006.01)  
*A61K 31/343* (2006.01)  
*A61P 5/00* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2006121453/14, 19.11.2004**  
 (24) Effective date for property rights:  
**19.11.2004**  
 (30) Priority:  
**19.11.2003 US 60/523,610**  
**18.11.2004 US 10/993,496**  
 (43) Application published: **10.01.2008**  
 (45) Date of publication: **10.08.2009 Bull. 22**  
 (85) Commencement of national phase: **19.06.2006**  
 (86) PCT application:  
**US 2004/038981 (19.11.2004)**  
 (87) PCT publication:  
**WO 2005/051297 (09.06.2005)**  
 Mail address:  
**103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO**  
**"Sojuzpatent", pat.pov. A.Ju.Sobolevu**

(72) Inventor(s):  
**SID Dzhon S. (US)**  
 (73) Proprietor(s):  
**TERAKOS, INK. (US)**

**(54) COMBINED MEDICATION FOR WEIGHT-REDUCING TREATMENT**

(57) Abstract:  
 FIELD: medicine.  
 SUBSTANCE: present group of inventions relates to medicine, particularly to endocrinology and weight-reducing treatment. For this purpose, a sufficient amount of a combination or pharmaceutical composition, containing one or several

cholinesterase inhibitors or one or several antidepressants, is administered.  
 EFFECT: effective weight reduction, as well as its maintenance at the desired level without further administration of anorexigenic agents.  
 55 cl

R U 2 3 6 3 4 5 8 C 2

R U 2 3 6 3 4 5 8 C 2

Данная заявка заявляет права на преимущества предварительной заявки на патент США с номером 60/523610, поданной 19 ноября 2003 г., описание которой включено здесь в качестве ссылки в ее полном виде.

Заявление в отношении прав на изобретения, сделанные в рамках федерально финансируемого исследования и развития разработки, - не применимо.

#### Уровень техники

Ожирение является наиболее обычным связанным с питанием нарушением в Соединенных Штатах и, возможно, во всем развивающемся мире. Многочисленные исследования показывают, что уменьшение избыточного веса тела разительно уменьшает риск в отношении хронических заболеваний, таких как диабет, гипертензия, гиперлипидемия, ишемическая (коронарная) болезнь сердца и костно-мышечные заболевания. Доступные в настоящее время фармакологические терапии в отношении ожирения и потери веса включали в себя введение селективного ингибитора реабсорбции серотонина (SSRI) вместе с анорексикантом, фентермином (см. патент США № 6548551), введение оптически чистых метаболитов сибутрамина (см. патент США № 6538034) и введение резерпина с антидепрессантом, таким как тразодон, бупропион или флуоксетин (см. патент США № 4895845). Другие фармакологические терапии включали в себя введение реактиватора ацетилхолинэстеразы (см. патент США № 5900418), азаиндолилпроизводного (см. Патент США № 65831434) или соединений, которые увеличивают термогенез (теплообразование) и увеличивают липолиз (см. патент США № 6534496).

Проблемы с существующими фармакологическими способами терапии в отношении потери веса и ожирения включают в себя то, что лекарственные средства, прежде всего, не могут помочь многим пациентам достичь потери веса. Те фармакологические схемы введения, которые сначала работают, часто не могут помочь многим пациентам продолжать достигать потери веса или поддерживать стабильный вес. Ясно, что все еще существует потребность в эффективных фармакологических способах терапий для достижения желаемой потери веса и для лечения ожирения. Данное изобретение удовлетворяет эту и другие потребности.

#### Раскрытие изобретения

Данное изобретение обеспечивает способы для лечения ожирения, достижения желаемой потери веса, предотвращения нежелательного увеличения веса, облегчения потери веса, содействия потере веса, способы поддержания стабильного веса и способы уменьшения веса тела у страдающего от ожирения или имеющего избыточный вес индивидуума, способы, обычно предусматривающие введение этому индивидууму эффективного количества комбинации одного или нескольких ингибиторов холинэстеразы и одного или нескольких антидепрессантов. В предпочтительном варианте осуществления эти способы предусматривают введение страдающему ожирением или имеющему избыточный вес индивидууму эффективного количества венлафаксина и ривастигмина. Обычно эти способы проводят на протяжении продолжительного периода времени. Данное изобретение обеспечивает также фармацевтические композиции, состоящие из смеси одного или нескольких ингибиторов холинэстеразы и одного или нескольких антидепрессантов. В предпочтительном варианте осуществления эти фармацевтические композиции включают составы с контролируемым высвобождением.

#### Осуществление изобретения

#### Определения

Термины «тучный» или «ожирение» относятся к индивидууму, который имеет

индекс веса тела (ВМІ) 30 кг/м<sup>2</sup> или более вследствие избытка жировой ткани. Ожирение может быть также определено на основе содержания жира в теле: содержание жира в теле более чем 25% для мужчин или содержание жира в теле более чем 30% для женщин. «Патологически тучный» индивидуум имеет индекс веса тела, 5  
большой, чем 35 кг/м.

Термин «избыточный вес» относится к индивидууму, который имеет индекс веса тела 25 кг/м<sup>2</sup> или более, но менее чем 30 кг/м<sup>2</sup>.

Термин «индекс веса тела» или «ВМІ» относится к измерению отношения веса к 10  
росту, которое определяет, является ли вес индивидуума соответствующим его росту. В данном контексте индекс веса тела рассчитывают следующим образом:

$$\text{ВМІ} = (\text{фунты} \times 700) / (\text{рост в дюймах})^2$$

или

$$\text{ВМІ} = (\text{килограммы}) / (\text{рост в метрах})^2.$$

Термин «начальный вес тела» относится к весу тела, имеющемуся у индивидуума в 15  
начале лечения.

В данном контексте «введение» обозначает пероральное введение, введение в виде 20  
суппозитория, топическое контактирование, внутривенное, внутривенное, внутримышечное введение, введение в повреждение, интраназальное или подкожное введение или имплантацию устройства медленного высвобождения, например, мини-осмотического насоса, субъекту. Введение выполняют любым способом, в том числе парентеральным и трансмукозным (например, пероральным, назальным, 25  
вагинальным, ректальным или трансдермальным). Парентеральное введение включает в себя, например, внутривенное, внутримышечное, интраартериальное, интрадермальное, подкожное, внутривенное, интраартериальное и интракраниальное введение. Другие способы доставки включают в себя, но не ограничиваются ими, использование липосомных форм, внутривенной инфузии, 30  
трансдермальных пластырей и т.д.

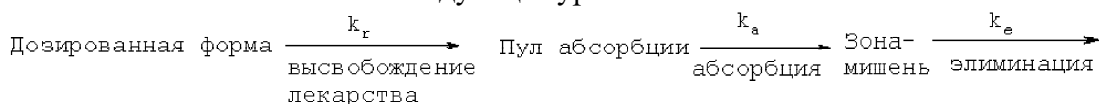
Термины «ингибитор холинэстеразы» и «антихолинэстераза» взаимозаменяемо относятся к фармацевтическому соединению, которое ингибирует активность фермента ацетилхолинэстеразы (AChE). Ингибиторы холинэстеразы обычно 35  
классифицируются как «обратимые», «псевдо-необратимые» или «медленно обратимые» и «необратимые». Обратимые ингибиторы холинэстеразы обычно являются нековалентными ингибиторами. Псевдо-необратимые, псевдо-обратимые или медленно обратимые ингибиторы холинэстеразы взаимодействуют ковалентно или нековалентно с AChE с высокой аффинностью. Псевдо-необратимые ингибиторы холинэстеразы обычно, но не исключительно, имеют связь карбамоилового эфира и гидролизуются AChE, но гораздо более медленно, чем ацетилхолин. Атака серином 40  
активного центра AChE приводит к возникновению карбамоилированного AChE. Продолжительность ингибирования карбамоилирующими антихолинэстеразными агентами может составлять приблизительно 3-4 часа. Период полувыведения таких карбамоилирующих агентов, например, физостигмина, неостигмина и пиродостигмина, может быть приблизительно равен 1-2 часам. Различие между псевдо-необратимыми и обратимыми ингибиторами холинэстеразы обычно отражает 45  
количественные различия в скоростях деацилирования этого ацилфермента. В случае псевдо-необратимых ингибиторов холинэстеразы период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) для гидролиза диметилкарбамоилфермента равен приблизительно 15-30 минутам. 50  
Необратимые ингибиторы холинэстеразы являются обычно фосфорорганическими соединениями. В случае необратимых ингибиторов холинэстеразы активный фермент

может самопроизвольно регенерироваться после нескольких часов или так медленно, что возвращение активности AChE зависит от синтеза нового фермента.

Антихолинэстеразные агенты хорошо известны и обсуждаются подробно, например, в

руководстве Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Chapter 8,  
10<sup>th</sup> Ed., Hardman, Limbrid and Goodman-Gilman, Eds., McGraw-Hill (2001), включенном  
здесь в качестве ссылки.

Термины «контролируемое высвобождение», «замедленное высвобождение», «продолженное высвобождение» и «высвобождение в назначенное время»  
используются взаимозаменяемо и предназначены для любой содержащей  
лекарственное средство формы, в которой лекарственное средство высвобождается не  
сразу, т.е. в случае формы с «регулируемым высвобождением» пероральное введение  
не приводит к немедленному высвобождению лекарственного средства в пул  
абсорбции. Эти термины используются взаимозаменяемо с термином "не-немедленное  
высвобождение", определяемое в Remington: The Science and Practice of Pharmacy,  
21<sup>st</sup> Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003). Как обсуждалось в этом  
руководстве, немедленное и не-немедленное высвобождение могут быть определены  
кинетически со ссылкой на следующее уравнение:



«Пул абсорбции» обозначает раствор лекарственного средства, вводимый в  
конкретном месте абсорбции, а  $k_r$ ,  $k_a$  и  $k_e$  являются константами первого порядка  
для (1) высвобождения лекарственного средства из этой формы, (2) абсорбции и (3)  
элиминации соответственно. Для дозированных форм немедленного высвобождения  
константа скорости для высвобождения лекарственного средства  $k_r$  является гораздо  
большой, чем константа скорости  $k_a$ . Для форм регулируемого высвобождения  
верным является противоположное, т.е.  $k_r \ll k_a$ , так что скорость высвобождения  
лекарственного средства из этой дозированной формы является лимитирующей  
скоростью стадий в доставке лекарственного средства в зону-мишень.

Термины «замедленное высвобождение» и «продолженное высвобождение»  
используются в их обычном смысле для обозначения лекарственной формы, которая  
обеспечивает постепенное высвобождение лекарственного средства на протяжении  
продолжительного времени, например, 12 часов или более, и которая  
предпочтительно, хотя и необязательно, приводит, по существу, к постоянным  
уровням в крови на протяжении продолжительного периода времени.

В данном контексте термин «задержанное высвобождение» относится к  
фармацевтическому препарату, который проходит через желудок в интактном виде и  
растворяется в тонкой кишке.

#### Общее

Данное изобретение обеспечивает эффективное фармакологическое лечение для  
достижения желаемой потери веса у имеющего избыточный вес или ожирение  
индивидуума, и это лечение вызывает непрерывную потерю веса и умение справляться  
с избыточным весом тела на протяжении продолжительного времени. Одновременное  
введение одного или нескольких антихолинэстеразных агентов и одного или  
нескольких антидепрессивных агентов неожиданно обеспечивает устойчивую потерю  
большого количества веса тела, чем это достигается введением любой категории  
лекарственного средства по отдельности, особенно ввиду побочных эффектов  
увеличения веса, обычно связанных с долгосрочным введением антидепрессантов (см.,

например, Masand and Gupta, Ann. Clin. Psych. 14:175 (2002) и Deshmukh and Franco, Cleve. Clin. J. Med. 70:614 (2003).

Подробные варианты осуществления

Способы лечения

5 В одном аспекте данное изобретение обеспечивает способы лечения ожирения. В другом аспекте данное изобретение обеспечивает способы облегчения, содействия и достижения желаемой потери веса в страдающем от ожирения или имеющем избыточный вес индивидууме. В другом аспекте данное изобретение обеспечивает  
10 способы поддержания стабильного веса и предотвращения нежелательного увеличения веса у страдающего от ожирения или имеющего избыточный вес индивидуума. Обычно эти способы предусматривают введение страдающему от ожирения или имеющему избыточный вес индивидууму эффективного количества комбинации одного или нескольких ингибиторов холинэстеразы и одного или  
15 нескольких антидепрессантов в течение периода времени, эффективного для получения и/или поддержания потери веса.

Обычно комбинацию одного или нескольких ингибиторов холинэстеразы и одного или нескольких антидепрессантов вводят индивидууму на протяжении  
20 продолжительного периода времени. Обычно эти способы проводят в течение, по меньшей мере, 20 дней, более часто в течение, по меньшей мере, 40, 60, 80 или 100 дней и обычно в течение, по меньшей мере, 150, 200, 250, 300, 350 дней, 1 года или более продолжительно. Некоторые индивидуумы применяют способы данного лечения в течение периода, большего, чем год, обычно в течение, по меньшей мере, 400, 450,  
25 500, 550, 600, 650, 700, 800, 900, 1000 дней и успешно поддерживают более низкий вес в течение 2 лет, 3 лет, 4 лет или большего периода времени. Важно, что способы данного изобретения поддерживают желаемую потерю веса тела и стабилизацию веса на протяжении продолжительного периода лечения.

30 Эти способы используются в лечении индивидуумов, которые не были диагностированы как имеющие депрессию или не страдают от депрессии, но они также используются в лечении индивидуумов, имеющих диагноз депрессии и страдающих от депрессии.

Обычно антихолинэстераза включает в себя одну или более обратимых или  
35 псевдо-необратимых антихолинэстераз. Примеры обратимых ингибиторов включают в себя такрин, донепезил и галантамин. Примеры псевдо-необратимых ингибиторов включают в себя физостигмин, эптастигмин, пиридостигмин, неостигмин, ганстигмин и ривастигмин. Псевдо-необратимые ингибиторы холинэстеразы включают в себя  
40 также карбаматные инсектициды, в том числе карбарил (Севин), пропоксур (Байгон) и алдикарб (Темик). Обычно псевдо-необратимые антихолинэстеразы содержат карбаматную часть молекулы, например, ривастигмин, эптастигмин, физостигмин, неостигмин, пиридостигмин и ганстигмин. Другие клинически используемые обратимые антихолинэстеразные агенты, применимые в данном изобретении,  
45 включают в себя демекариум, амбенониум и эдрофониум. Дополнительные ингибиторы холинэстеразы, которые могут найти применение в данном изобретении, включают в себя хуперзин А, Т-82, фенсерин, квилостигмин и ТАК-147. В одном предпочтительном варианте осуществления вводят ривастигмин. В одном  
50 предпочтительном варианте осуществления вводят галантамин. В одном предпочтительном варианте осуществления вводят донепезил. Специалистам в данной области будет вполне понятно, что применимы и другие, не перечисленные здесь антихолинэстеразные агенты.

В некоторых вариантах осуществления антихолинэстераза включает в себя один или несколько необратимых антихолинэстеразных агентов. Например, ингибирование холинэстеразной активности может быть достигнуто с использованием фосфорорганического соединения, в том числе органофторфосфата, органоцианофосфата, органоотиофосфата или органоотиоцианофосфата. Примеры необратимых ингибиторов включают в себя зарин, метрифонат, зоман, табун, диизопропилфторфосфат (DFP) и инсектициды паратион, параоксон и малатион. Эти терапевтические агенты ковалентно модифицируют холинэстеразу ацилированием серина активного сайта. Сообщалось, что период полувыведения для действия метрифоната равен приблизительно 15 дням у человека. Необратимое ингибирование может быть привлекательным для улучшения соблюдения режима и схемы лечения пациентом. Если необходимо, действия необратимых ингибиторов холинэстеразы могут быть нейтрализованы предоставлением пациенту атропина и/или пралидоксима. Первый из них является неспецифическим антагонистом мускаринового рецептора ацетилхолина, а последний повторно активирует холинэстеразу обращением ацилирования серина активного сайта.

В некоторых вариантах осуществления антихолинэстераза включает в себя один или несколько ингибиторных агентов холинэстеразы, которые связываются с ацил-карманом активного центра AChE, холиновым подсайтом активного центра AChE или периферическим анионным сайтом AChE. Например, эдрофониум и такрин связываются с холиновым субсайтом вблизи триптофана 86 и глутамата 202 AChE. Донепезил связывается с более высокой аффинностью с активным центром AChE. Пропидий и пептидный токсин фасцикулин связываются с периферическим анионным сайтом на AChE. Это обсуждается в Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics, supra*, на страницах 175-89, включенном здесь путем отсылки.

В некоторых вариантах осуществления антихолинэстераза действует также на никотиновые рецепторы ацетилхолина в качестве аллостерического потенциатора их действия. Примером антихолинэстеразы, которая является также потенциатором никотиновых рецепторов, является галантамин.

Вводимые дозы для антихолинэстеразных агентов и антидепрессантов согласуются с дозами и схемами введения доз, практикуемыми специалистами с квалификацией в данной области. Общее руководство для подходящих доз всех фармакологических агентов, используемых в данных способах, обеспечено в Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics, Chapter 8, 10<sup>th</sup> Ed., Hardman, Limbird and Goodman-Gilman, Eds., McGraw-Hill (2001)* и в *Physicians' Desk Reference (PDR)*, например, в 57-м или 58-м изданиях, *Thompson PDR (2003 или 2004)*, каждый из которых включен здесь путем отсылки. Опубликованные дозы антихолинэстеразных агентов и антидепрессантов являются дозами для показаний, отличающихся от способов лечения для ускорения потери веса или ингибирования увеличения веса. Обычно эффективные дозы антихолинэстеразных агентов и антидепрессантов для применения на практике данного изобретения могут быть равными или меньшими, чем (например, приблизительно 25, 50, 75 или 100%) дозы, опубликованные для других показаний, таких как болезнь Альцгеймера и депрессия соответственно.

Подходящая доза одного или нескольких ингибиторов холинэстеразы будет варьировать в соответствии с выбранным способом введения и формой композиции, среди других факторов, таких как реакция пациента. Эта доза может быть увеличена или уменьшена на протяжении времени в соответствии с требованием

индивидуального пациента. Обычно сначала пациенту дают низкую дозу, которую затем увеличивают до эффективной дозы, переносимой пациентом. Например, эффективные парентеральные дозы неостигмина равны приблизительно 0,5 мг - приблизительно 2,0 мг на дозу, а эквивалентные пероральные дозы равны  
5 приблизительно 15 мг - приблизительно 30 мг на дозу или более. Подходящие пероральные дозы хлорида эдрофониума равны приблизительно 2 мг - приблизительно 10 мг в день, а пероральные дозы амбенониума равны приблизительно 2,5 мг - приблизительно 5 мг в день. Пиридостигмин может вводиться  
10 в препаратах немедленного высвобождения в дозах 30 - 60 мг и в формах задержанного высвобождения приблизительно 180 мг. Для применения в проведении данных способов ривастигмин может вводиться в количестве приблизительно 0,4 мг - приблизительно 6,0 мг на дозу и обычно при приблизительно 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 4,5 мг на дозу и до 12,0 мг/день. В данных способах галантамин может вводиться в дозах  
15 приблизительно 2-12 мг в день и обычно приблизительно 4, 6, 8 или 10 мг в день. Донепезил может вводиться в дозах приблизительно 1-10 мг в день, предпочтительно приблизительно 5 или 10 мг в день.

Для приведения неограничивающих примеров начальная доза ривастигмина может  
20 быть 1,25 мг два раза в день, например, один раз перед завтраком и один раз перед ужином (см. PDR, 57<sup>th</sup> Ed., 2003 (supra)). Если пациент теряет вес при этой дозе, доза не увеличивается. Если вес не уменьшается, доза, принимаемая перед ужином, может быть увеличена до 2,5 мг. В случае некоторых пациентов главной проблемой является еда во время вечера, т.е. после ужина. В этом случае следующим шагом может быть  
25 доза 1,25 мг, вводимая два-три раза после дозы перед ужином, вместо увеличения дозы перед ужином до 2,5 мг, с получением общей суточной дозы 4,5 мг. Максимальная суточная доза равна обычно 12 мг в день. Эта общая суточная доза может быть распределена для пациента среди трех интервалов (утро, ужин и вечер) в соответствии  
30 с потребностями пациента. Если пациент прекращает прием лекарственного средства на неделю или более, лечение может быть начато повторно с малой дозы, и эта доза может быть относительно быстро увеличена. Ривастигмин имеет очень малые взаимодействия с другими лекарственными средствами, так как он не метаболизируется цитохромом P450. Побочные действия являются обычно  
35 желудочно-кишечными, и с ними можно справиться коррекцией дозы. Если необходимо, может быть использован ингибитор протонного насоса (например, лансопразол, омепразол). В качестве другого примера начальная доза галантамина может быть 4 мг два раза в день, принимаемая с завтраком и ужином. Если это не  
40 является эффективным, эта доза может быть увеличена до 8 мг два раза в день. Максимальная доза обычно равна 12 мг два раза в день. Для обеспечения дополнительного примера донепезил обычно принимается только один раз в день вследствие его продолжительного периода действия. Начальная доза может быть равна 5 мг, а наивысшая доза обычно равна 10 мг. Если пациент не может переносить  
45 полную дозу конкретного ингибитора холинэстеразы, может вводиться второй ингибитор холинэстеразы вместе с ингибитором холинэстеразы, который не переносится хорошо, например, малая доза донепезила плюс ривастигмин.

Для некоторых пациентов эти способы проводят с использованием сначала  
50 введения антихолинэстеразы и затем антидепрессанта. Для некоторых пациентов эти способы проводят введением сначала только антидепрессанта, а затем последовательно совместным введением антихолинэстеразы и антидепрессанта. Пациенту может сначала даваться либо антидепрессант, либо антихолинэстераза

отдельно в течение 3, 5, 7, 10, 14, 20 или 30 дней перед началом введения как антихолинэстеразы, так и антидепрессанта. В качестве неограничивающего примера пациенту дают только венлафаксин в течение недели (7 дней) или 10 дней и затем дают как венлафаксин, так и ривастигмин.

5 Антидепрессивные агенты для применения в данном изобретении не ограничиваются по их механизму, и применим любой класс антидепрессантов. Например, трициклические антидепрессанты (ТСА) и их аналоги, ингибиторы реабсорбции серотонина, ингибиторы моноаминоксидазы (МАОI), агонисты  
10 серотонина и их пролекарства, ингибиторы реабсорбции норэпинефрина, ингибиторы реабсорбции допамина и ускорители реабсорбции серотонина - все могут вводиться в комбинации с одним или несколькими антихолинэстеразными агентами для вызывания потери веса, или стабилизации веса, или предотвращения увеличения веса тела. Ингибиторы реабсорбции серотонина включают в себя как селективные  
15 ингибиторы реабсорбции серотонина (SSRI), так и ингибиторы реабсорбции серотонина-норэпинефрина (SNRI). Ингибиторы реабсорбции норэпинефрина включают в себя как специфические ингибиторы реабсорбции норэпинефрина, так и смешанные ингибиторы норэпинефрина-допамина (NDRI). Ингибиторы реабсорбции  
20 серотонина-норэпинефрина-допамина, или «тройные ингибиторы реабсорбции», также находят применение в данном изобретении.

Трициклические антидепрессанты для применения в данном изобретении включают в себя аминептин, амитриптилин, кломипрамин, дезипрамин, доксепин, дотиепин, имипрамин, нортриптилин, протриптилин, тримипрамин, амоксапин,  
25 тетрациклический мапротилин и миорелаксант циклобензаприн. Могут быть также использованы другие неперечисленные трициклические антидепрессанты и их аналоги.

В одном предпочтительном варианте осуществления эффективное количество одного или нескольких антихолинэстеразных агентов вводят совместно с  
30 эффективным количеством селективного ингибитора реабсорбции серотонина. Примеры селективных ингибиторов реабсорбции серотонина включают в себя циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин, хотя применимы и неперечисленные SSRI. В одном предпочтительном варианте осуществления циталопрам вводят одновременно с одним или несколькими  
35 антихолинэстеразными агентами. В следующем предпочтительном варианте осуществления эффективное количество галантамина вводят одновременно с эффективным количеством циталопрама. В следующем предпочтительном варианте осуществления эффективное количество донепезила вводят одновременно с  
40 эффективным количеством сертралина.

В одном предпочтительном варианте осуществления эффективное количество одного или нескольких ингибиторов реабсорбции серотонина-норэпинефрина вводят одновременно с одним или несколькими ингибиторами холинэстеразы. Примеры ингибиторов реабсорбции серотонина-норэпинефрина включают в себя милнаципран,  
45 миртазапин, венлафаксин, дулоксетин, (-)-1-(1-диметиламинометл-5-метоксибензоциклобутан-1-ил)циклогексанол (S33005), DVS-233 (дезвенлафаксин), DVS-233 SR и сибутрамин, хотя применимы также и неперечисленные SNRI. В одном варианте осуществления венлафаксин вводят  
50 одновременно с одним или несколькими антихолинэстеразными агентами. В следующем предпочтительном варианте осуществления эффективное количество венлафаксина вводят одновременно с эффективным количеством ривастигмина. В одном предпочтительном варианте осуществления эффективное количество

дулоксетина вводят одновременно с эффективным количеством одного или нескольких антихолинэстеразных агентов.

В других вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких селективных ингибиторов реабсорбции норэпинефрина вводят одновременно с одним или несколькими ингибиторами холинэстеразы. Примеры селективных ингибиторов реабсорбции норэпинефрина включают в себя ребоксетин и атомоксетин.

В одном предпочтительном варианте осуществления эффективное количество одного или нескольких ингибиторов реабсорбции норэпинефрина-допамина вводят одновременно с одним или несколькими ингибиторами холинэстеразы. Примеры ингибиторов реабсорбции норэпинефрина-допамина включают в себя аминептин, GW353162 и бупропион. В случае бупропиона считается, что метаболиты являются ответственными за норадренергическую блокаду реабсорбции.

В одном предпочтительном варианте осуществления эффективное количество одного или нескольких тройных ингибиторов реабсорбции (серотонина-норэпинефрина-допамина) вводят одновременно с одним или несколькими ингибиторами холинэстеразы. Примеры тройных ингибиторов реабсорбции включают в себя SEP-225289, DOV 216303 и гидрохлорид (+)-1-(3,4-дихлорфенил)-3-азабицикло-[3.1.0]гексана (DOV 21947).

Ингибиторы моноаминоксидазы для использования в данном изобретении включают в себя бифлоксатон, брофаромин, депренил, изокарбоксазид, моклобемид, паргилин, фенелзин, селегилин и транилципромин вместе с их формами замедленной доставки и трансдермальной доставки.

Другие антидепрессанты, которые могут одновременно вводиться с антихолинэстеразным агентом для вызывания потери веса, или стабилизации, или предотвращения увеличения веса, включают в себя мапротилин, тианептин, нефазодон и тразодон.

Подходящие дозы для антидепрессантов будут зависеть от выбранного способа введения и формы композиции среди других факторов. Например, трициклические антидепрессанты вводят в дозе приблизительно 25 - приблизительно 600 мг/день и обычно в дозе приблизительно 75 - приблизительно 300 мг/день. Ингибиторы реабсорбции серотонина вводят в дозе приблизительно 5 - приблизительно 400 мг/день и обычно вводят в дозе приблизительно 20 - приблизительно 250 мг/день. В частности, в применении на практике данных способов венлафаксин может быть введен в дозе приблизительно 9 - приблизительно 225 мг/день и обычно его вводят в дозе приблизительно 37,5, 75, 150 или 225 мг на дозу. Венлафаксин вводят обычно в дозе приблизительно 25-550 мг/день и обычно в дозе приблизительно 37,5-375 мг/день, более часто в дозе приблизительно 75-225 мг/день и наиболее часто в дозе приблизительно 37,5, 75, 150, 225 или 300 мг/день. В зависимости от индивидуального пациента суточные дозы венлатоксина могут быть разделены и введены один раз, два раза, три раза, четыре или более раз в день. При проведении данных способов циталопрам вводят один раз в день, например, при приблизительно 10, 20 или 30 мг/день. Обычно циталопрам вводят один раз в день, например, утром или вечером. Однако некоторым пациентам вводят дозы циталопрама два раза или более раз в день. Атипичные антидепрессанты, в том числе бупропион, нефазодон и тразодон, вводят в дозе приблизительно 50-600 мг/день и обычно в дозе 150-400 мг/день. Ингибиторы моноаминоксидазы обычно вводят в дозе приблизительно 5-90 мг/день и обычно в дозе приблизительно 10-60 мг/день.

В качестве неограничивающих конкретных примеров обычная доза для SSRI

циталопрама равна 20 мг в день. Она может приниматься один раз в день, обычно утром. Она расслабляет пациента и делает уменьшение приема пищи более переносимым. Вредные взаимодействия между циталопрамом и холинэстеразой неизвестны. Циталопрам может быть использован вместе с венлафоксином. Эта доза может быть в диапазоне 5-60 мг в день. В качестве другого примера венлафоксин потенцирует эффекты ингибиторов холинэстеразы. Венлафоксин может сначала вводиться по 30-40 мг в день с постепенным увеличением дозы до 100-150 мг в день в течение недели или двух недель перед одновременным введением одного или нескольких ингибиторов холинэстеразы. Если побочные эффекты мешают применению большей дозы одного или нескольких ингибиторов холинэстеразы, увеличение дозы венлафоксина может увеличивать потерю веса тела. Для патологического ожирения может быть использована доза 375 мг в день. Венлафоксин предпочтительно принимают одновременно с ингибиторами холинэстеразы. Присутствие пищи не влияет на абсорбцию венлафоксина. В дозах, превышающих 300 мг в день, может наблюдаться слабое увеличение кровяного давления у 15% пациентов. Это легко компенсируется введением диуретика, действующего и в петле Генле, ингибитора ангиотензи-превращающего фермента (АСЕ) или ингибитора рецептора типа 1 ангиотензина-II или другого понижающего кровяное давление агента. Более высокие дозы венлафоксина могут также вызывать увеличение частоты сердечных сокращений. Если это является проблемой, доза венлафоксина должна быть понижена. Применение бета-блокатора способно препятствовать терапевтическим эффектам венлафоксина. Венлафоксин обладает очень небольшим действием на метаболизм других лекарственных средств, и другие лекарственные средства имеют лишь малое действие на метаболизм венлафоксина.

Комбинированное лечение данного изобретения может быть использовано профилактически для предотвращения нежелательного увеличения веса или поддержания стабильного веса или терапевтически для достижения желательной потери веса и поддержания такой потери веса в течение продолжительного периода времени. Обычно в практике данных способов эффективные количества одного или нескольких антихолинэстеразных агентов, вводимых одновременно с одним или несколькими антидепрессантами, могут вводиться вместе или отдельно, одновременно или в разные моменты времени. Антихолинэстеразные агенты и антидепрессанты независимо могут вводиться один раз, два раза, три раза, четыре раза в день или более или менее часто, по мере необходимости. Предпочтительно один или несколько антихолинэстеразных агентов или один или несколько антидепрессантов вводят один раз в день и одновременно, например, в виде смеси. Предпочтительно комбинацию одного или нескольких антихолинэстеразных агентов и одного или нескольких антидепрессантов вводят в виде состава с замедленным высвобождением.

Обычно субъекты, получающие лечение в соответствии с данным изобретением, могут потерять, по меньшей мере, приблизительно 10, 15-20 фунтов после приблизительно 50, 60-70 дней лечения, по меньшей мере, приблизительно 20, 25, 30-35 фунтов после приблизительно 80, 90, 100-110 дней лечения и, по меньшей мере, приблизительно 35, 45, 50-55 фунтов после приблизительно 200, 300, 350-400 дней лечения. Обычно индивидуумы, получающее лечение в соответствии с данным изобретением, могут потерять, по меньшей мере, приблизительно 5% и более часто, по меньшей мере, приблизительно 10, 15 или 20% их начального веса тела и стабильно поддерживать эту желаемую потерю веса проведением программы лечения в

течение 100, 150, 200, 250, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 700, 800, 900, 1000 дней или более. Важно то, что введение эффективного количества одного или нескольких антихолинэстеразных агентов и одного или нескольких антидепрессантов на протяжении продолжительного периода времени облечает статус стабильного веса и предотвращение нежелательного увеличения веса на протяжении пролонгированного периода лечения. Это комбинированное лечение данного изобретения особенно пригодно для страдающих от ожирения и имеющих избыточный вес индивидуумов, но также может применяться к любому индивидууму, который желает потерять вес, поддерживать стабильный вес или предупредить нежелательное увеличение веса.

В некоторых вариантах осуществления дополнительно вводят анорексиант. Примеры анорексиантов включают в себя, без ограничения, амфетамин, метамфетамин, декстроамфетамин, фентермин, бензфетамин, фендиметразин, фенметразин, диэтилпропион, мазиндол, фенфлурамин и фенилпропаноламин. Могут дополнительно вводиться мягкие стимуляторы. Примеры стимуляторов включают в себя псевдоэфедрин, метилфенидат и модафинил.

Фармацевтические композиции/способы введения

Данное изобретение обеспечивает, кроме того, фармацевтическую композицию, содержащую смесь эффективного количества одного или нескольких ингибиторов холинэстеразы и одного или нескольких антидепрессантов. Обычно эти фармацевтические композиции содержат антихолинэстеразный агент, выбранный из группы, состоящей из обратимого ингибитора, псевдо-необратимого ингибитора и необратимого ингибитора AChE. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат один или несколько ингибиторов холинэстеразы, которые содержат карбаматную часть молекулы. В одном варианте осуществления эта фармацевтическая композиция содержит один или несколько антихолинэстеразных агентов, выбранных из группы, состоящей из ривастигмина, галантамина и донепезила.

В некоторых вариантах осуществления эти фармацевтические композиции содержат один или несколько антидепрессантов, которые являются селективным ингибитором реабсорбции серотонина (SSRI), ингибитором реабсорбции серотонина-норэпинефрина (SNRI), ингибитором реабсорбции норэпинефрина, ингибитором реабсорбции допамина, ингибитором реабсорбции норэпинефрина-допамина (NDRI), ингибитором реабсорбции серотонина-эпинефрина-допамина, ускорителем реабсорбции серотонина, агонистом серотонина и их пролекарствами. В одном варианте осуществления эта фармацевтическая композиция содержит один или несколько антидепрессантов, выбранных из группы, состоящей из венлафаксина, дулоксетина, флуоксетина, циталопрама, эциталопрама, флувоксамина, пароксетина, S33005, DVS-233 (дезвенлафаксина), DVS-233 SR, бупропиона, GW353162 и сертралина.

В одном предпочтительном варианте осуществления эта фармацевтическая композиция содержит эффективные количества ривастигмина и венлафаксина. В одном предпочтительном варианте осуществления эта фармацевтическая композиция содержит эффективные количества галантамина и циталопрама. В одном предпочтительном варианте осуществления эта фармацевтическая композиция содержит эффективные количества донепезила и сертралина. В одном предпочтительном варианте осуществления эта фармацевтическая композиция содержит эффективные количества галантамина и пароксетина. В одном предпочтительном варианте осуществления эта фармацевтическая композиция

содержит эффективные количества галантамина и дулоксетина.

Комбинация одного или нескольких антихолинэстеразных агентов и одного или нескольких антидепрессантов может быть введена субъекту, например, пациенту-человеку, домашнему животному, такому как кошка или собака, независимо или вместе в форме их фармацевтически приемлемых солей или в форме фармацевтической композиции, где эти соединения смешаны с подходящими носителями или эксципиентом (эксципиентами) в терапевтически эффективном количестве, например, в дозах, эффективных для вызывания желательной потери или поддержания веса, или предотвращения нежелательного прибавления веса.

Комбинация антихолинэстеразы-антидепрессанта данного изобретения может быть включена в разнообразные формы для терапевтического введения. Более конкретно, комбинация данного изобретения может быть приготовлена в виде фармацевтических композиций, вместе или по отдельности, приготовлением с подходящими фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, или может быть приготовлена в виде препаратов в виде твердых, полутвердых, жидких или газообразных форм, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки, гранулы, драже, гели, суспензии, мази, растворы, суппозитории, инъекционные растворы, ингалируемые препараты и аэрозоли. Как таковое, введение комбинации антихолинэстеразы-антидепрессанта может достигаться различными путями, в том числе пероральным, буккальным, парентеральным, внутривенным, интрадермальным (например, подкожным, внутримышечным), трансдермальным и т.д. введением. Кроме того, это соединение может быть введено локально, а не системно, например, в виде депо-препарата или формы пролонгированного высвобождения. В предпочтительном варианте осуществления данное изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, состоящую из, по меньшей мере, одного антихолинэстеразного агента и, по меньшей мере, одного антидепрессанта.

Подходящие составы для использования в данном изобретении можно найти в руководстве Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003), которое включено здесь путем отсылки. Описанные здесь фармацевтические композиции могут быть приготовлены способами, известными специалистам в данной области, т.е. посредством процессов общепринятого смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, заключения или лиофилизации. Следующие способы и эксципиенты являются лишь примерами и никоим образом не являются ограничивающими.

В одном предпочтительном варианте осуществления комбинацию антихолинэстеразы-антидепрессанта готовят для доставки в форме состава замедленного высвобождения, контролируемого высвобождения, пролонгированного высвобождения, высвобождения в определенный момент или задержанного высвобождения, например, в полупроницаемых матриксах твердых гидрофобных полимеров, содержащих терапевтический агент. Различные типы материалов поддерживаемого высвобождения были установлены и хорошо известны специалистам с квалификацией в данной области. Существующие формы пролонгированного высвобождения включают в себя покрытые пленкой таблетки, системы мультчастиц или осадков, матриксные способы, использующие гидрофильные или липофильные материалы, и таблетки на основе воска с порообразующими эксципиентами (см., например, Huang, et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 29: 79 (2003); Pearnchob, et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 29:925 (2003); Maggi, et al., Eur. J. Pharm.

Biopharm. 55:99 (2003); Khanvilkar, et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 228:601 (2002) и Schmidt, et al., Int. J. Pharm. 216:9 (2001). Системы замедленного высвобождения могут, в зависимости от их конструкции, высвобождать соединения на протяжении часов или дней, например, на протяжении 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 часов или более. Обычно  
5 составы замедленного высвобождения могут быть приготовлены с использованием природно встречающихся или синтетических полимеров, например, полимерных винилпирролидонов, таких как поливинилпирролидон (PVP); карбоксивиниловые гидрофильные полимеры; гидрофобные и/или гидрофильные гидроколлоиды, такие  
10 как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза; и карбоксиполиметилен.

Составы замедленного или пролонгированного высвобождения могут быть приготовлены с использованием природных ингредиентов, таких как неорганические соединения, в том числе диоксид титана, диоксид кремния, оксид цинка и глина (см.  
15 патент США 6638521, включенный здесь в качестве ссылки). Примеры составов пролонгированного высвобождения, которые могут быть использованы в доставке комбинации антихолинэстеразы-антидепрессанта данного изобретения, включают в себя составы пролонгированного высвобождения, описанные в патентах США с  
20 номерами 6635680, 6624200, 6613361, 6613358, 6596308, 6589563, 6562374, 6548084, 6541020, 6537579, 6528080 и 6524621, каждый из которых включен здесь путем отсылки. Конкретные, представляющие особый интерес составы контролируемого высвобождения включают в себя составы контролируемого высвобождения,  
описанные в патентах США с номерами 6607751, 6599529, 6569463, 6565883,  
25 6482440, 6403597, 6319919, 6510354, 6080736, 5672356, 5472704, 5445829, 5312817 и 5296483, каждый из которых включен здесь путем отсылки. Специалистам в данной области будут известны и другие применимые составы замедленного высвобождения.

Для перорального введения комбинация антихолинэстеразы-антидепрессанта  
30 может быть легко приготовлена объединением с фармацевтически приемлемыми носителями, которые хорошо известны в данной области. Такие носители позволяют составлять эти соединения в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, эмульсий, липофильных и гидрофильных суспензий, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т.п., для перорального приема внутрь проходящим лечение пациентом.  
35 Фармацевтические препараты для перорального использования могут быть получены смешиванием этих соединений с твердым эксципиентом, необязательным измельчением полученной смеси и обработкой этой смеси для получения гранул, после добавления подходящих вспомогательных веществ, если желательно, для получения  
40 сердцевинных частей таблеток или драже. Подходящими эксципиентами являются, в частности, наполнители, такие как сахара, в том числе лактоза, сахароза, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза  
45 и/или поливинилпирролидон (PVP). Если желательно, могут быть добавлены дезинтегрирующие агенты, такие как сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

Фармацевтические препараты, которые могут быть использованы перорально,  
50 включают в себя «пуш-фит»-капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие, герметичные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Пуш-фит-капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связывающими веществами, такими как

крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные кислоты, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы. Все составы для перорального введения должны быть в дозах, подходящих для такого введения.

Сердцевинные части драже обеспечивают подходящим покрытием. Для этой цели могут быть использованы концентрированные сахарные растворы, которые могут необязательно содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопол, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лака и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены к покрытиям таблеток или драже для идентификации или для характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

Эти соединения могут быть приготовлены для парентерального введения инъекцией, например, болюсной инъекцией, или непрерывной инфузией. Для инъекции антихолинэстераза-антидепрессант могут быть составлены в виде препаратов растворением, суспендированием или эмульгированием их в водном или неводном растворителе, таком как растительные или другие подходящие масла, синтетические глицериды алифатических кислот, эфиры высших алифатических кислот или пропиленгликоль; и, если желательно, с общепринятыми добавками, такими как солюбилизаторы, изотонические агенты, суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, стабилизаторы и консерванты. Предпочтительно, комбинация данного изобретения может быть приготовлена в водных растворах, предпочтительно в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хенкса, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. Составы для инъекций могут быть представлены в единичной дозированной форме, например, в ампулах или многодозовых контейнерах, с добавленным консервантом. Эти композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать облегчающие приготовление агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты.

Фармацевтические составы для парентерального введения включают в себя водные растворы активных соединений в водорастворимой форме. Кроме того, суспензии активных соединений могут быть приготовлены в виде подходящих масляных инъекционных суспензий. Подходящие липофильные растворители или носители включают в себя жирные кислоты, такие как кунжутное масло, или синтетические эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран. Необязательно эта суспензия может также содержать подходящие стабилизаторы или агенты, которые увеличивают растворимость этих соединений, что делает возможным приготовление высококонцентрированных растворов. Альтернативно активный ингредиент может быть в форме порошка для восстановления с подходящим носителем, например, стерильной апиrogenной воды, перед использованием.

Системное введение может выполняться также трансмукозным или трансдермальным способом. Для трансмукозного или трансдермального введения в этой форме используют пенетранты, подходящие для барьера, через который они должны проникать. Для топического введения эти агенты готовят в виде мазей, кремов, целебных мазей, порошков и гелей. В одном варианте осуществления агентом

трансдермальной доставки может быть ДМСО. Системы трансдермальной доставки могут включать в себя, например, пластыри. Для трансмукозного введения в этой форме используют пенетранты, подходящие для барьера, через который они должны проникать. Такие пенетранты обычно известны в данной области. Примеры составов для трансдермальной доставки, которые могут найти применение в данном изобретении, включают в себя составы для трансдермальной доставки, описанные в патентах США с номерами 6589549, 6544548, 6517864, 6512010, 6465006, 6379696, 6312717 и 6310177, каждый из которых включен здесь путем отсылки.

Для буккального введения эти соединения могут быть в форме таблеток или пастилок, приготовленных обычным образом.

Кроме описанных выше составов комбинация антихолинэстераз-антидепрессант может быть также приготовлена в виде депо-препарата. Такие длительно действующие составы могут вводиться имплантацией (например, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекцией. Так, например, соединения могут быть приготовлены с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле), или ионообменными смолами, или в виде слабодиссолирующих производных, таких как слабодиссолирующая соль.

Фармацевтические композиции могут также содержать подходящие твердофазные или представленные гелевой фазой носители или эксципиенты. Примеры таких носителей или эксципиентов включают в себя, но не ограничиваются ими, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

Фармацевтические композиции, подходящие для применения в данном изобретении, включают в себя композиции, в которых активные ингредиенты содержатся в терапевтически эффективном количестве. Количество вводимой композиции будет, конечно, зависеть от проходящего лечение субъекта, от веса субъекта, тяжести состояния, способа введения и оценки предписывающего программу лечения врача. Определение эффективного количества находится в пределах компетенции специалистов в данной области, особенно в свете приведенного здесь подробного описания. Обычно действенное или эффективное количество комбинации одного или нескольких антихолинэстеразных агентов и одного или нескольких антидепрессантов определяется сначала введением низкой дозы или малого количества одного антихолинэстеразного агента, одного антидепрессанта или комбинации антихолинэстеразного агента и антидепрессанта и затем возрастающим увеличением вводимых дозы или доз, с добавлением второго лекарственного средства, если необходимо, пока не наблюдается желаемый эффект потери или стабильности веса или предотвращения прибавления веса в проходящем лечение субъекте, с минимальными токсичными побочными действиями или без токсичных побочных действий.

Применимые способы для определения подходящей дозы и схемы приема доз для введения комбинации данного изобретения описаны, например, в руководствах Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Chapter 8, 10<sup>th</sup> Ed., Hardman, Limbrid and Goodman-Gilman, Eds., McGraw-Hill (2001) и в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003), оба из которых включены здесь путем отсылки.

Величина дозы и интервал могут быть скорректированы индивидуально для обеспечения уровней в плазме активных соединений, которые являются достаточными для поддержания терапевтического эффекта. Предпочтительно, терапевтически эффективные уровни в сыворотке будут достигаться введением единичных суточных

доз, но в данное изобретение включены эффективные схемы введения множественных суточных доз. В случаях местного введения или селективного поглощения эффективная локальная концентрация лекарственного средства может быть не связана с концентрацией в плазме. Специалист в данной области сможет оптимизировать терапевтически эффективные локальные дозы без чрезмерного экспериментирования.

Фармацевтические композиции данного изобретения могут быть обеспечены в наборе. В некоторых вариантах осуществления набор данного изобретения содержит один или несколько антихолинэстеразных агентов и один или несколько антидепрессантов в отдельных композициях. В некоторых вариантах осуществления эти наборы содержат один или несколько антихолинэстеразных агентов и один или несколько антидепрессантов в одной и той же композиции. В некоторых вариантах осуществления эти наборы обеспечивают один или несколько антихолинэстеразных агентов и один или несколько антидепрессантов в однородных дозовых композициях на протяжении всего хода лечения. В некоторых вариантах осуществления эти наборы обеспечивают один или несколько антихолинэстеразных агентов и один или несколько антидепрессантов в градуированных дозах на протяжении хода лечения либо увеличивающихся, либо уменьшающихся, но обычно увеличивающихся до эффективного уровня дозы, в соответствии с потребностями индивидуума.

В одном варианте осуществления эти наборы содержат одну или несколько композиций, содержащих один или несколько антихолинэстеразных агентов, выбранных из группы, состоящей из обратимого ингибитора, псевдо-необратимого ингибитора и необратимого ингибитора. В одном варианте осуществления эти наборы содержат одну или несколько фармацевтических композиций, содержащих один или несколько антихолинэстеразных агентов, выбранных из группы, состоящей из ривастигмина, галантамина и донепезила.

В некоторых вариантах осуществления эти наборы содержат один или несколько антидепрессантов, выбранных из группы, состоящей из селективного ингибитора реабсорбции серотонина (SSRI), ингибитора реабсорбции серотонина-норэпинефрина (SNRI), ингибитора реабсорбции эпинефрина, ингибитора реабсорбции допамина, ингибитора реабсорбции норэпинефрина-допамина (NDRI), ингибитора реабсорбции серотонина-норэпинефрина-допамина и их смесей. В одном варианте осуществления эти наборы содержат одну или несколько фармацевтических композиций, содержащих один или несколько антидепрессантов, выбранных из группы, состоящей из венлафаксина, дулоксетина, пароксетина, циталопрама, эсциталопрама, флувоксамина, S33005, DVS-233 (дезвенлафаксина), DVS-233 SR, бупропиона, GW353162 и сертралина.

В одном предпочтительном варианте осуществления эти наборы содержат одну или несколько фармацевтических композиций, содержащих эффективные количества ривастигмина и венлафаксина. В одном предпочтительном варианте осуществления эти наборы содержат одну или несколько фармацевтических композиций, содержащих эффективные количества галантамина и циталопрама. В одном предпочтительном варианте осуществления эти наборы содержат одну или несколько фармацевтических композиций, содержащих эффективные количества донепезила и сертралина. В одном предпочтительном варианте осуществления эти наборы содержат одну или несколько фармацевтических композиций, содержащих эффективные количества галантамина и пароксетина. В одном предпочтительном варианте осуществления эти наборы содержат одну или несколько фармацевтических композиций, содержащих

эффективные количества галантамина и дулоксетина.

5 Все публикации и заявки на патент, цитируемые в этом описании, включены здесь  
путем отсылки, как если бы каждая отдельная публикация или заявка на патент была  
особо и отдельно указана как включенная путем отсылки. Хотя предыдущее  
10 изобретение было описано в некоторых деталях посредством иллюстрации и примера  
с целью облегчения понимания, для средних специалистов в данной области будет  
очевидно в свете описаний данного изобретения, что могут быть произведены  
определенные изменения и модификации в нем без отклонения от идеи или объема  
15 прилагаемой формулы изобретения. Далее данное изобретение будет описано более  
детально посредством конкретных примеров.

#### Примеры

15 Следующие примеры иллюстрируют примеры схем лечения и полученных  
синергических эффектов в достижении долгосрочной стабильной потери веса  
одновременным введением индивидууму антихолинэстеразного агента и  
антидепрессанта. Каждому пациенту присвоено буквенно-цифровое обозначение.

20

25

30

35

40

45

50

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50

Пациент А1	Масса	Изм. массы	Дни	Циталограм			Галантамин			Тразадон		Диэтилпропион	Примечания
				завтрак	ланч	перед сном	завтрак	ланч	ужин	до полудня	после полудня		
Рост	63.00	0.0	0			20mg	4mg						
Индекс массы тела	29.6	1.7	18										
Пол	М	8.5	30			20	4.0						
Дата рождения	07-24-51	10.5	44			20	4.0						
Возраст в начале	51	14.5	65			20	4.0						
Нач. информ. Кров. давл.	120/78	15.0	93			20	4.0						
Пульс	64	14.3	109			20	4.0			4.0			
Леч. гиперт.	нет		116				Ривастигмин			1.5			
		14.8	123				0			0			
Общ. холест.	212	13.5	135			75mg	1.5			1.5			
HDL	63	14.0	137			0	1.5			1.5			
TRG.	55	15.3	151			75	1.5			1.5			
Леч. по поводу холест.	нет	16.8	165			75	1.5			1.5			
Athero.	нет		172			75	1.5			1.5			
		14.3	179			0	1.5			1.5			
		16.0	186			0	1.5			1.5			
Диабет	нет	18.0	221			75	0			0			
Леч. диаб.	нет	16.8	242			75	1.5			1.5			
		16.5	249			75 XR	0.75			0.75			
Депрессия	нет	15.0	270			75	0.75			0.75			
Леч. депр.	нет	11.0	341										
Лекарства													
Против аллергии													
Против псориаза													
													Не принимает IR

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50

Пациент В1	Масса	Изм. массы	Дни	Венлафаксин		Ривастигмин			Тразадон		Диэтилпропион	Примечания
				завтрак	ужин	завтрак	ланч	ужин	до полудня	после полудня		
Height	65.75	0.0	-125									
Индекс массы тела	42.7	-13.5	-36									
Пол	Ж	-14.0	-15									
Дата рождения	01-12-40	0.0	0	150mg	150mg	3mg		3mg				
Возраст в начале	63	6.7	23	225	225	4.5		4.5				
Нач. информ. Кров. давл.	124/70	8.2	37	225	225	4.5		4.5				
Пульс	60	9.0	79	225	225	4.5		4.5				Потение и ошупение дискомфорта в желудке до полудня
Леч. гипертензии		257.0	100	150	150	4.5		4.5				
Общ. холес.	181	254.5	163	0	0	0.0		0.0				
HDL	49	267.2	351		0	0.0		0.0				
TGR	123	263.25	372		200	3.0		3.0				
Леч. по поводу холест.	нет	265.25	393		200	3.0		3.0				
Athero.	да	263.5	420		75	1.5		1.5				
Диабет 2	да	260.5	436		0	0.0		0.0				
Леч. диаб.	нет	262.5	463		0	0.0		0.0				
Леч. депр.	нет											
Леч. депр.												
Лекарства												
HCTZ												
Атенолол												
Гидралазин												
Лизиноприл												
Резинглитазон												
Аторвастатин												
Лезогирокин												
Доксазозин												
Метформин												Метформин вызывает диарею
Алпразолам												
Кандезартан												

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50

Пациент В2	Масса	Изм. массы	Дни	Венлафаксин			Ривастигмин			Тразадон		Диэтилпропион	Примечания
				завтрак	ланч	ужин	завтрак	ланч	ужин	до полудня	после полудня		
Рост	205.0	0.0	0										Лечение по телефону
Индекс массы тела	200.0	5.0	14	75mg		75mg	1.5mg						
Пол	193.0	12.0	42	75		75	1.5						
Дата рождения	185.0	20.0	56	75		75	1.5						
Возраст в начале	184.0	21.0	70	75		75	1.5						
Нач. инфо.	175.0	30.0	78	75		75	1.5						
Кров. давл.	171.0	34.0	98	75		75	3.0						
Пульс	169.0	36.0	112	75		75	3.0						
Леч. гиперт.	166.0	39.0	126	75		8/75/10	3.0						
Общ. холес.	173.0	32.0	140	75		75	3.0						
HDL			154	75		75	3.0						
TRG													
Леч. по поводу холест. Athero.													
Диабет 2													
Леч. диаб.													
Депрессия													
Леч. депр.													
Лекарства													
Цитромакс													Потерял интерес

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50

Пациент ВЗ	Рост	Масса	Изм. массы	Дни	Велифаксин		Ривастигмин		Тразадон		Диэтилпропион	Примечание
					завтрак	ланч	ужин	завтрак	ланч	ужин		
71		239.75	0.0	0								
Индекс массы тела	33.5	227.75	12.0	14	75mg							
Пол	M	224.25	15.5	27	75			1.5mg				
Дата рождения	05-06-24	222.75	17.0	42				1.5			?	
Возраст в начале	78	223.50	16.3	56				1.5				
Нач. информ.		224.50	15.3	70	75			3.0				Эпигастральный дискомфорт, без рвоты
Кров. давл.	116/62	218.25	21.5	84				1.5				
Пульс	70	216.25	23.5	126	75			1.5				Кишечник немного неплотный
Леч. гиперг.	да.	217.25	22.5	140	75			3.0				
		220.00	19.8	161	75			3.0				
Общ. холес.	138	213.75	26.0	175	75			3.0			25 лет	Рвота после ривастигмина во время ужина
HDL	44	213.75	26.0	189	75			3.0				Диэтилпропион вызывал рвоту дважды, общий холестерин 125
TRG.	76	213.25	26.5	231	75			3.0				
Леч. по поводу холес.	да	215.75	24.0	245	150			6.0				
Athero.	да	223.50	16.3	259	0			0				
		218.25	21.5	264	75			3.0				
		223.00	16.8	273	75			3.0				
Диабет 2	да	220.00	19.8	277		75		1.5mg				
Леч. диаб.	да	217.75	22.0	301		75		1.5				
		222.25	17.5	315		0		0				
Депрессия		223.00	16.8	329		75		1.5				
Леч. депр.	да?	221.00	18.8	357		75		1.5				
		225.25	14.5	371.		75		3.0				
Лекарства		225.25	14.5	385		75		3.0				
Метформин		225.50	14.3	399		75		3.0	50			
Пиоглитазон		222.25	17.5	416		75		3.0	50			
НСТЗ		225.50	14.3	441		75		3.0				
Атенолол		225.25	14.5	455		75		3.0				
Лансопрозол		222.75	17.0	469		75		3.0				сложал запястье
								3.0				Донепезил 5
Розувастатин		226.20	13.55	483		75		3.0				Донепезил 5
Фенофибрат		225.80	13.95	485		75		3.0				Низкая гликемия
		213.00	26.75	511		75		3.0				Метформин 4000mg
		215.20	24.55	539		75		3.0				День рождения
		213.20	26.55	553		75		3.0				
		208.80	30.95	567		75		3.0				
		209.00	30.75	581		75		3.0				
		209.50	30.25	595		75		3.0				
		207.50	32.25	609		75		3.0				
		203.50	36.25	623		75		3.0				

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50

Пациент В4	Изм. массы	Дни	Веллифаксин			Ривастигмин			Тразадон		Диэтилпропион	Примечание
			завтрак	ланч	ужин	завтрак	ланч	ужин	до полудня	после полудня		
Рост	264.5	0										
Индекс массы тела	254.5	30	75mg		75mg /			1.5mg				
Пол	259.8	44	75		75			1.5				
Дата рождения	247.8	58	75		150			3.0				
Возраст в начале	242.5	72	75		150			3.0	50			
Нач. информ.	238.3	86	75		150			3.0	50			
Кров. давл.	243.25	98	75		150			3.0	50			
Пульс	245.25	114	75	75	150			4.5	50			0
Леч. гиперт.	236.75	127	75	75	150			3.0	50			0
Общ. холес.												
HDL												
TRG.												
Леч. по поводу холес.												
Athero.												
Диабет 2												
Леч. диаб.												
Депрессия												
Леч. депр.												
Лекарства												
Силденафил												
Галоперидол												
Ниадин												
Дизиноприл												
Спрей для носа												





5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Пациент К1	Масса	Изм. массы	дни	Венлафаксин			Ривастигмин			Тразадон		Дистилпропион	Примечания
				завтрак	ланч	ужин	завтрак	ланч	ужин	до полудня	после полудня		
Рост	72.0		0										Розаглитазон, 4-11-99
Индекс массы тела	33.6	0.0	22	150mg		150mg	3.0mg						
Пол	М	2.5	27	150		150	3.0						
Дата рождения	10-16-46	11.3	56	150		150	3.0						
Возраст в начале	56	15.5	71	150		150	3.0						
Нач. информ.	134/80	19.8	93	150		150	3.0						
Кров. давл.	84	23.8	240	150		150	3.0						
Пульс	да	247	247	100		100	4.5						
Леч. гиперт.	да	269	269	100		100	4.5						А1С ниже 6.0
Общ. холес.	144												
HDL	39												
TRG.	264												
Леч. по поводу холес.	да												
Athero.	да												
Диабет 2	да												
Леч. диаб.	?												
Депрессия													
Леч. депр.													
Лекарства													
Метморфин													
Розиглитазон													
глибурид													
Силденафил													
Ниастан													
Аторвастатин													
Лизиноприл													
Гидралазин													
Пемиллум													
Ниацин													
Виagra													
Бацитрацин													

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Пациент К2	Масса	Изм. массы	дни	Венлафаксин				Ривастигмин				Тразадон		Диэтилпропион	Примечания	
				завтрак	ланч	ужин	завтрак	ланч	ужин	до полудня	после полудня					
Рост	145.5	0.0	0													
Индекс массы тела	27.1		14	37.5mg	37.5mg	37.5mg	1.5mg	1.5mg	1.5mg	1.5mg						
Пол	Ж	13.5	19	37.5	37.5	37.5	1.5	1.5	1.5	1.5						
Дата рождения	10-29-63	8.5	78	37.5	37.5	37.5	1.5	1.5	1.5	1.5						
Возраст в начале	39			75	75	75	3.0	3.0	3.0	3.0						
Нач. информ.																
Кров. давл.	108/78															
Пульс	78															
Леч. гиперт.	нет															
Общ. холес.	210															
HDL	68															
TRG.	83															
Леч. по поводу холес.	нет															
Athero.																
Диабет 2	нет															
Леч. диаб.																
Депрессия	нет															
Леч. депр.																
Лекарства																
Левотироксин																
Ривастигмин																
Венлафаксин																
Рыбий жир																
Пиколонат хрома																
Льняное масло																
Гель метронидазола																

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50

Пациент МІ	Рост	Индекс массы тела	Пол	Дата рождения	Возраст в начале	Масса	Изм. массы	Дни	венлафаксин			Ривастигмин			Тразадон	Диэтилпропион	Примечания
									завтрак	ланч	ужин	завтрак	ланч	ужин			
	69,25					326.0	0.0	0									март 93 - 248, нет данных до ноября 200-312
	48.0							7	75mg			1.5mg					Никогда ниже 300 до июня 2003
	М					318.5	7.5	13	75		75mg	1.5					Пропускает вечернюю дозу, если аппетит слабый
	11-03-57					314.5	11.5	28	75		75	1.5					
	45					312.5	13.5	42	75		75	1.5					
						311.8	14.3	56	75		75	1.5					
						312.3	13.8	70	75		150	1.5					
						310.5	15.5	85	150		150	4.5					
						305.0	21.0	104	150		150	6.0					
						305.0	21.0	125	150		150	6.0					
						297.8	28.2	153	150		150	6.0					
						298.0	28.0	167	150		150	6.0					
						293.5	32.5	181	150		150	6.0					
						289.5	36.5	197	150		150	6.0					
						293.0	33.0	279	75	15	75	6.0					
						289.25	36.8	311	75	75	75	6.0					
						284.75	41.3	315	75	75	75	6.0					
						287.75	38.3	336	75	75	75	6.0					
						287.50	38.5	363	150	0	150	6.0					
						281.75	44.3	376	150	0	150	6.0					
						272.0	54.0	405	150		150/75	6.0					
						280.5	45.5	419	150		150/75	6.0					
						278.5	47.5	433	150		150/75	6.0					
						279.5	46.5	454	150		150/75	7.5					
						279.0	47.0	468	150		150/75	7.5					
						280.0	46.0	482	150		150/75	6.0					
						276.0	50.0	498	150		150/75	6.0					
						273.8	52.2	510	150		150/75	6.0					
						272.8	53.2	530	150	150	150/75	6.0					
						273.5	52.5	558	150	150	150/75	6.0					
						272.8	53.2	579	150	150	150/75	6.0					
									150	225/0	6.0						

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50

Пациент OI	Масса	Изм. массы	Дни	Венлафаксин				Ривастигмин			Тразадон		Диэтилпропион	Примечания
				завтрак	ланч	ужин	завтрак	ланч	ужин	до полудня	после полудня			
Рост	209.5	0.0	0											
Индекс массы тела	193.3	16.3	73	75mg		75mg	1.5mg							
Пол	188.8	20.8	94	75		75	1.5							
Дата рождения	176.5	33.0	121	75	75	75	1.5	1.5						
Возраст в начале	179.5	30.0	135	75	75	75	1.5	1.5						
Нач. информ.			149	75	75	75	1.5	1.5						
Кров. давл.	182.0	27.5	167	75	75	75	1.5	1.5						
Пульс			171	75	75	75	1.5	1.5						
Леч. гиперт.	180.0	29.5	222	75	75	75	3.0	3.0						
Общ. холлес.	177.5	32.0	235	75	75	75	1.5	1.5						
HDL														
TRG.														
Леч. по поводу холест.														
Athero..														
Диабет 2														
Леч. диаб.														
Депрессия														
Леч. депр.														
Лекарства														
HCIZ														
Лизиноприл														
Амлодипин														
Викодин														

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50

Пациент RI	Рост	Масса	Изм. массы	Дни	Венлафаксин				Ривастигмин			Тразадон	Диэтилпропион	Примечания	
					завтрак	ланч	ужин	ужин	завтрак	ланч	ужин				до полу дня
	71.25	288.8	0.0	0					1.5mg						Недостаточность белка "С" и "S", подагра Максимальная масса 334 в 10-16-97, низкая масса 266 в 5-21-99; самая низкая с 1985 года
Индекс массы тела	40.1	288.0	0.8	2	75mg		75mg	1.5mg							
Пол	M	284.0	4.8	21	75		75	1.5							Летаргия Ортостатическая гипертензия
Дата рождения	12-17-46	276.8	12.0	34	75		75	1.5							
Возраст в начале	56	273.5	15.3	48	75		75	1.5							
Нач. информ.		275.5	13.3	68	75		75	1.5							с 3/03
Кров. давл.	114/74	270.5	18.3	83	75		75	3.0							
Пульс	60	269.25	19.6	99	75		75	3.0							Франция Лекарства позднее днем
Леч. гиперт.	нет	264.25	24.6	111	75	75	75	3.0	3.0	3.0					
		260.50	28.3	125	75	75	75	3.0	3.0	3.0					
Общ. холес.	164	270.0	18.8	139	75	75	75	3.0	3.0	3.0					
HDL	51	260.5	28.3	153	75	75	75	3.0	3.0	3.0					
TRG	70	261.5	27.3	167	75	75	75	3.0	3.0	3.0					
Леч. по поводу холест.	да	261.75	27.1	181	75	75	75	3.0	3.0	3.0					
		257.25	31.6	195											
Athero. .		263.25	25.6	210											
Диабет 2	да	260.5	28.3	223	75	P75	P75	3.0	P3.0	P3.0					
Леч. диаб.	да	255.0	33.8	237	75	75	P150	3.0	P3.0	P4.5					
		256.2	32.6	251	75	P75	P150	3.0	P3.0	P4.5					
		254.5	34.3	272	75	P75	P150	3.0	P3.0	P4.5					
Депрессия		257.0	31.8	286	75	P75	P150	3.0	P3.0	P4.5					
Леч. депр.		256.5	32.3	300	75	P75	P150	3.0	P3.0	P4.5					
		257.0	31.8	314	75	P75	P150	3.0	P3.0	P6.0					
Лекарства		259.5	29.3	328	75	P75	P150	3.0	P3.0	P6.0					
Варфарин		253.8	35.0	342	75	P150	P150	3.0	P3.0	P6.0					
Метформин															
Пиоглитазон															
Аллуринол															
Колхицин															
Правастатин															
Низалин															
Вакцина от гриппа															



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50

Пациент П	Масса	Изм. массы	Дни	Венлафаксин			Ривастигмин			Тразадон		Дизитипропион	Примечания
				завтрак	ланч	ужин	завтрак	ланч	ужин	до полудня	после полудня		
Рост	140.0	0.0	0										
Индекс массы тела	139.0	1.0	5										
Пол	138.0	2.0	19										
Дата рождения	140.2	-0.2	30										
Возраст в начале	136.5	3.5	41										
<b>Нач. инфор.</b>													
Кров. давл.													
Пульс													
Леч. гиперт.													
Общ. холес.													
HDL													
TRG.													
Леч. по поводу холест.													
Athero.													
Диабет 2													
Леч. диаб.													
Депрессия													
Леч. депр.													
<b>Лекарства</b>													

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Пациент T2	Изм. массы	Дни	Венлафаксин			Ривастигмин			Тразадон		Диэтилпропион	Примечания
			завтрак	ланч	ужин	завтрак	ланч	ужин	до полудня	после полудня		
Рост	210.0	0										
Инд. массы тела	190.5	63										Был на тразодоне и пароксетине
Пол	187.8	92	75mg		75mg	1.5mg						Потерял интерес
День рождения	180.0	240	75		75	1.5						
Возр. в начале												
Нач. информ.												
Кров. давл.												
Пульс												
Леч. гиперт.												
Общ. холес.												
HDL												
TRG												
Леч. по поводу холес.												
Athero.												
Диабет 2												
Леч. диаб.												
Депрессия												
Леч. депр.												
Лекарства												



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50

Пациент 6/B-G	Изм. массы	Дни	Венлафаксин			Ривастигмин			Тразадон		Диэтилпропион	Примечания
			завтрак	ланч	ужин	завтрак	ланч	ужин	до полудня	после полудня		
Рост	259.2	0										
Инд. массы тела	242.5	13			150mg					1.5		
Пол	241.5	20			150					1.5		
День рождения	237.5	28			150					1.5		
Возр. в начале	237.5	42			150					1.5		
<b>Нач. информ.</b>	235.0	56			150					1.5		
Кров. давл.					150					3.0		
Пульс					225					4.5		
Леч. гиперт.												
Общ. холес.												
HDL												
TRG												
Леч. по поводу холес.												
Athero..												
Диабет 2												
Леч. диаб.												
Депрессия												
Леч. депр.												
<b>Лекарства</b>												

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Пациент 8/Р-В	Изм. массы	Дни	Веллафаксин			Ривастигмин			Тразадон		Дизепириптон	Примечания
			завтрак	ланч	ужин	завтрак	ланч	ужин	до полудня	после полудня		
Рост	251.5	0										
Инд. массы тела	246.5	14			75mg			1.5mg				
Пол	241.8	28										
День рождения	241.8	42			75			1.5				
Возр. в начале	241.8	56						1.5				
<b>Нач. информ.</b>	243.8	70			75			1.5				
Кров. давл.	240.8	84		75	150			1.5				
Пульс												
Леч. гиперт.												
Общ. холес.												
HDL												
TRG												
Леч. по поводу холес.												
Athero...												
Диабет 2												
Леч. диаб.												
Депрессия												
Леч. депр.												
<b>Лекарства</b>												

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Пациент 11/A-S	Масса	Изм. массы	Дни	Венлафаксин			Ривастигмин			Тразадон		Дизитилпропион	Примечания
				завтрак	ланч	ужин	завтрак	ланч	ужин	до полудня	после полудня		
Рост	165.0	0.0	0										Только по телефону
Индекс массы тела	159.0	6.0	14	9mg		9mg	0.4mg						
Пол	155.0	10.0	28	18		18	0.8						
Дата рождения	155.0	10.0	41	9		9	0.8						
Возраст в начале	154.0	11.0	56	11		11	1.5						
Нач. информ.	156.0	9.0	87	19		19	1.5						
Кров. давл.	154.0	11.0	97	75		75	1.5						
Пульс	151.0	14.0	116	75		75	1.5						
Леч. гиперг.	150.0	15.0	126	75		75	1.5						
Общ. холес.				75		75	3.0						Удаление миндалин
HDL													
TRG.													
Леч. по поводу холест.													
Athero..													
Диабет 2													
Леч. диаб.													
Депрессия													
Леч. депр.													
Лекарства													
HCYZ													
Лизиноприл													
Нисолдепин													
Метпролол													
Правастатин													
Силденафил													
Бацитрацин													
Адералл													

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Пациент I3/L-V	Масса	Изм. массы	Дни	Венлафаксин			Ривастигмин			Тразадон		Дретилипратион	Примечания
				завтрак	ланч	ужин	завтрак	ланч	ужин	до полудня	после полудня		
Рост	274.8	0.0	0										
Индекс массы тела	268.2	6.6	14			75 XR							
Пол	264.0	10.8	21			75 IR							
Дата рождения	262.0	12.8	32			75							
Возраст в начале	265.5	9.3	39			75							
Нач. информ.	263.2	11.6	53			75							
Кров. давл.	260.8	14.0	68			75							
Пульс	263.5	11.3	81			75							
Леч. гиперт.	254.0	20.8	95			150							
Общ. холес.	258.0	16.8	109			150							
HDL	252.0	22.8	123			150							
TRG.													
Леч. по поводу холест.													
Атеро..													
Диабет 2													
Леч. диаб.													
Депрессия													
Леч. депр.													
Лекарства													
Лизиноприл													
Атенолол													
Пиоглитазон													
Правастатин													
Верапамид													

Формула изобретения

1. Способ лечения ожирения, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации одного или нескольких

ингибиторов холинэстеразы и одного или нескольких антидепрессантов без введения анорексиканта, посредством чего лечится ожирение.

2. Способ по п.1, где указанные один или несколько ингибиторов ожирения выбирают из группы, состоящей из обратимого ингибитора холинэстеразы, псевдонеобратимого ингибитора холинэстеразы, необратимого ингибитора холинэстеразы и их смесей.

3. Способ по п.2, где указанные один или несколько обратимых ингибиторов холинэстеразы выбирают из группы, состоящей из такрина, донепезила, эдрофониума, галантамина и их смесей.

4. Способ по п.2, где указанные один или несколько псевдонеобратимых ингибиторов холинэстеразы выбирают из группы, состоящей из физостигмина, эптастигмина, пиридостигмина, неостигмина, ганстигмина, ривастигмина, деменкариума, амбенониума и их смесей.

5. Способ по п.2, где указанные один или несколько необратимых ингибиторов холинэстеразы включают фосфорорганическое соединение.

6. Способ по п.1, где указанные один или несколько антидепрессантов выбирают из группы, состоящей из трициклических антидепрессантов и их аналогов, ингибиторов реабсорбции серотонина, ингибиторов реабсорбции серотонина-норэпинефрина, ингибиторов реабсорбции норэпинефрина, ингибиторов реабсорбции допамина, ингибиторов реабсорбции норэпинефрина-допамина, ингибиторов реабсорбции серотонина-норэпинефрина-допамина, ускорителей реабсорбции серотонина, агонистов серотонина и их пролекарств, ингибиторов моноаминоксидазы и их смесей.

7. Способ по п.6, где указанные трициклические антидепрессанты и их аналоги выбирают из группы, состоящей из аминептина, амитриптилина, кломипрамина, дезипрамина, доксепина, дотиепина, имипрамина, нортриптилина, протриптилина, тримипрамина, амоксапина, мапротилина, циклобензаприна и их смесей.

8. Способ по п.6, где указанные ингибиторы реабсорбции серотонина являются селективными ингибиторами реабсорбции серотонина, выбранными из группы, состоящей из циталопрама, эсциталопрама, флуоксетина, флувоксамина, пароксетина, сертралина и их смесей.

9. Способ по п.6, где указанные ингибиторы реабсорбции серотонина-норэпинефрина выбирают из группы, состоящей из милнаципрана, миртазапина, венлафаксина, дулоксетина, S33005, DVS-233 (дезвенлафаксина), DVS-233 SR, и их смесей.

10. Способ по п.6, где указанные ингибиторы реабсорбции норэпинефрина являются селективными ингибиторами реабсорбции норэпинефрина, выбранными из группы, состоящей из ребоксетина, атомоксетина и их смесей.

11. Способ по п.6, где указанные ингибиторы реабсорбции норэпинефрина-допамина выбирают из группы, состоящей из аминептина, бупропиона, GW353162 и их смесей.

12. Способ по п.6, где указанные ингибиторы моноаминоксидазы выбирают из группы, состоящей из бифлоксатона, брофаромина, депренила, изокарбоксазида, моклобемида, паргилина, фенелзина, селегилина, транилципромина и их смесей.

13. Способ по п.1, предусматривающий введение комбинации эффективных количеств ингибитора холинэстеразы и селективного ингибитора реабсорбции серотонина.

14. Способ по п.13, где указанная комбинация содержит эффективные количества галантамина и циталопрама.

15. Способ по п.14, где указанный галантамин вводят в количестве 4 мг на дозу, а указанный циталопрам вводят в количестве 20 мг на дозу.

16. Способ по п.14, где указанный галантамин и указанный циталопрам вводят один раз в день.

17. Способ по п.13, где указанная комбинация содержит эффективные количества донепезила и сертралина.

18. Способ по п.1, предусматривающий введение комбинации эффективных количеств ингибитора холинэстеразы и ингибитора реабсорбции серотонина-норэпинефрина.

19. Способ по п.18, где указанная комбинация содержит эффективные количества ривастигмина и венлафаксина.

20. Способ по п.19, где указанный ривастигмин вводят в количестве 0,4-6,0 мг на дозу, а указанный венлафаксин вводят в количестве 37,5-225 мг на дозу.

21. Способ по п.19, где указанный ривастигмин и указанный венлафаксин вводят два раза в день.

22. Способ по п.1, где указанный ингибитор холинэстеразы выбирают из группы, состоящей из ривастигмина, галантамина и донезила, а указанный антидепрессант выбирают из группы, состоящей из венлафаксина, циталопрама, эсциталопрама, флувоксамина, пароксетина, дулоксетина, сертралина, бупропиона, GW353162, S33005, DVS-233 (дезвенлафаксина), DVS-233 SR и их смесей.

23. Способ по п.1, где указанный ингибитор холинэстеразы и указанный антидепрессант вводят одновременно.

24. Способ по п.1, где указанную комбинацию вводят в состав с регулируемым высвобождением.

25. Способ по п.1, где указанный ингибитор холинэстеразы и указанный антидепрессант вводят в разное время.

26. Способ по п.1, где указанный субъект теряет, по меньшей мере, приблизительно 15 фунтов после приблизительно 70 дней лечения.

27. Способ по п.1, где указанный субъект теряет, по меньшей мере, приблизительно 20 фунтов после приблизительно 100 дней лечения.

28. Способ достижения желаемой потери веса, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации одного или нескольких ингибиторов холинэстеразы и одного или нескольких антидепрессантов без введения анорексиканта, посредством чего указанный субъект теряет желаемое количество веса.

29. Способ по п.28, где указанный субъект имеет избыточный вес.

30. Способ по п.28, где указанный субъект страдает от ожирения.

31. Способ предупреждения нежелательного прибавления веса, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации одного или нескольких ингибиторов холинэстеразы и одного или нескольких антидепрессантов, без введения анорексиканта, посредством чего предотвращается нежелательное прибавление веса указанным субъектом.

32. Способ по п.31, где указанный субъект имеет избыточный вес.

33. Способ по п.31, где указанный субъект страдает от ожирения.

34. Способ облегчения потери веса индивидуумом, не страдающим от депрессии, предусматривающий введение указанному индивидууму количества комбинации одного или нескольких ингибиторов холинэстеразы и одного или нескольких антидепрессантов, достаточного для вызывания потери веса, без введения

анорексианта.

35. Способ способствования потере веса индивидуумом, нуждающимся в этом, предусматривающий введение указанному индивидууму на протяжении продолжительного периода времени количества комбинации одного или нескольких ингибиторов холинэстеразы и одного или нескольких антидепрессантов, достаточного для способствования потере веса, без введения анорексианта.

36. Способ поддержания стабильного веса индивидуума, предусматривающий введение указанному индивидууму эффективного количества комбинации одного или нескольких ингибиторов холинэстеразы и одного или нескольких антидепрессантов без введения анорексианта, посредством чего указанный индивидуум поддерживает стабильный вес.

37. Способ по п.36, где указанный индивидуум страдает от ожирения.

38. Способ уменьшения веса тела индивидуума, нуждающегося в этом, предусматривающий введение указанному индивидууму на протяжении продолжительного периода времени количества комбинации одного или нескольких ингибиторов холинэстеразы и одного или нескольких антидепрессантов, достаточного для вызывания уменьшения веса тела указанного индивидуума, без введения анорексианта.

39. Фармацевтическая композиция, содержащая смесь эффективных количеств одного или нескольких ингибиторов холинэстеразы и одного или нескольких антидепрессантов в отсутствие анорексианта.

40. Фармацевтическая композиция по п.39, где указанные один или несколько ингибиторов холинэстеразы выбраны из группы, состоящей из обратимого ингибитора холинэстеразы, псевдонеобратимого ингибитора холинэстеразы, необратимого ингибитора холинэстеразы и их смесей.

41. Фармацевтическая композиция по п.39, где указанные один или несколько обратимых ингибиторов холинэстеразы выбраны из группы, состоящей из такрина, донепезила, эдрофониума, галантамина и их смесей.

42. Фармацевтическая композиция по п.39, где указанные один или несколько псевдонеобратимых ингибиторов холинэстеразы выбраны из группы, состоящей из физостигмина, эптастигмина, пиридостигмина, неостигмина, ганстигмина, ривастигмина, демекариума, амбенониума и их смесей.

43. Фармацевтическая композиция по п.39, где указанные один или несколько необратимых ингибиторов холинэстеразы включают фосфорорганическое соединение.

44. Фармацевтическая композиция по п.39, где указанные один или несколько антидепрессантов выбраны из группы, состоящей из трициклических антидепрессантов и их аналогов, ингибиторов реабсорбции серотонина, ингибиторов реабсорбции серотонина-норэпинефрина, ингибиторов реабсорбции норэпинефрина, ингибиторов реабсорбции допамина, ингибиторов реабсорбции норэпинефрина-допамина, ингибиторов реабсорбции серотонина-норэпинефрина-допамина, ускорителей реабсорбции серотонина, агонистов серотонина и их пролекарств и их смесей.

45. Фармацевтическая композиция по п.39, где указанные один или несколько ингибиторов холинэстеразы выбраны из группы, состоящей из ривастигмина, галантамина и донепезила, а указанные один или несколько антидепрессантов выбраны из группы, состоящей из венлафаксина, циталопрама, эсциталопрама, флувоксамина, пароксетина, дулоксетина, сертралина, бупропиона, S33005, DVS-233 (дезвенлафаксина), DVS-233 SR и их смесей.

46. Фармацевтическая композиция по п.39, где указанные один или несколько ингибиторов холинэстеразы включают ривастигмин, а указанные один или несколько антидепрессантов включают венлафаксин.

5 47. Фармацевтическая композиция по п.39, где указанные один или несколько ингибиторов холинэстеразы включают галантамин, а указанные один или несколько антидепрессантов включают циталопрам.

10 48. Фармацевтическая композиция по п.39, где указанные один или несколько ингибиторов холинэстеразы включают донепезил, а указанные один или несколько антидепрессантов включают сертралин.

49. Фармацевтическая композиция по п.39, где указанные один или несколько ингибиторов холинэстеразы включают галантамин, а указанные один или несколько антидепрессантов включают дулоксетин.

15 50. Фармацевтическая композиция по п.39, где указанные один или несколько ингибиторов холинэстеразы включают галантамин, а указанные один или несколько антидепрессантов включают пароксетин.

51. Фармацевтическая композиция по п.39, где указанная композиция является композицией с регулируемым высвобождением.

20 52. Набор для лечения ожирения, включающий одну или более фармацевтических композиций, содержащих смесь эффективных количеств одного или нескольких ингибиторов холинэстеразы и одного или нескольких антидепрессантов в отсутствие анорексиканта.

25 53. Набор по п.52, где указанные один или несколько ингибиторов холинэстеразы выбраны из группы, состоящей из обратимого ингибитора холинэстеразы, псевдонеобратимого ингибитора холинэстеразы, необратимого ингибитора холинэстеразы и их смесей.

30 54. Набор по п.52, где указанные один или несколько антидепрессантов выбраны из группы, состоящей из трициклических антидепрессантов и их аналогов, ингибиторов реабсорбции серотонина, ингибиторов реабсорбции серотонина-норэпинефрина, ингибиторов реабсорбции норэпинефрина, ингибиторов реабсорбции допамина, ингибиторов реабсорбции норэпинефрина-допамина, ингибиторов реабсорбции серотонина-норэпинефрина-допамина, ускорителей реабсорбции серотонина,  
35 агонистов серотонина и их пролекарств и их смесей.

40 55. Набор по п.52, где указанные один или несколько ингибиторов холинэстеразы выбраны из группы, состоящей из ривастигмина, галантамина и донепезила, а указанные один или несколько антидепрессантов выбраны из группы, состоящей из венлафаксина, циталопрама, эсциталопрама, флувоксамина, пароксетина, дулоксетина, сертралина, бупропиона, GW353162, S33005, DVS-233 (дезвенлафаксина), DVS-233 SR и их смесей.

45

50