

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191589** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.07.26

(22) Дата подачи заявки
2019.11.28

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

**(54) ПЕРОРАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ С РАСТИТЕЛЬНЫМ
АЛКАЛОИДОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАВИСИМОСТЕЙ**

(31) 112910
(32) 2019.04.12

(33) BG

(86) PCT/BG2019/000027

(87) WO 2020/206511 2020.10.15

(71) Заявитель:
СОФАРМА АД (BG)

(72) Изобретатель:
**Алексиев Ангел Алексиев, Даскалов
Веселин Евгениев (BG)**

(74) Представитель:
Рыбина Н.А. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической композиции, которая содержит холинергическое средство, природный растительный алкалоид, в частности, выбранный из группы лобелина, анабазина, цитизина, галантамина или их приемлемых солей, в виде таблеток и капсул. Вспомогательные вещества разработанной пероральной композиции включают порошок целлюлозы, сульфат кальция, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния, причем общее содержание порошка целлюлозы и дигидрата сульфата кальция составляет от 64,5 до 97,5% массы лекарственной формы, и по меньшей мере 90% частиц алкалоида являются ≤ 100 мкм. Пероральная композиция также содержит по меньшей мере одну биологически активную аминокислоту, выбранную из L-карнитина, триптофана или их комбинации. Пероральная композиция согласно настоящему изобретению обеспечивает равномерное распределение активного вещества в композиции, а также стабильность композиции за счет включенных вспомогательных веществ, выбранных так, чтобы минимально реагировать с алкалоидом с образованием качественно и количественно родственных веществ, приемлемых для фармацевтической композиции. Композиция согласно настоящему изобретению пригодна в лечении зависимости и привыкания к никотину, табачным продуктам и алкоголю.

A1

202191589

202191589

A1

ПЕРОРАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ С РАСТИТЕЛЬНЫМ АЛКАЛОИДОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАВИСИМОСТЕЙ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической композиции, которая содержит холинергическое средство, природный растительный алкалоид, в частности, выбранный из группы цитизина, галантамина, лобелина, анабазина или их приемлемых солей, которую используют в лечении зависимости и привыкания к никотину, табачным продуктам и алкоголю.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Алкоголь и никотин, как и все наркотические средства, обладают потенциалом к образованию и сохранению зависимости. В результате их прямого действия на клетки, включая нервные клетки и их системы передачи (так называемые нейромедиаторы – ацетилхолин, допамин, серотонин), из-за системного приема соответствующего вещества возникает состояние, называемое «синдром зависимости» – физический и психический. Центральная и периферическая нервные системы /ЦНС и ПНС/ относятся к таким системам органов, в которых алкоголь и никотин вызывают разный и интенсивный эффект, приводящий к сложным симптомам, которые приводят к значительному снижению работоспособности и/или социальной активности пациента. Физическая зависимость от веществ обусловлена их участием в биохимических процессах в организме, а психологическая – основана на том факте, что курение сигарет и алкоголь в небольших дозах повышают тонус и улучшают настроение путем активации структур мозга, так называемых «путей вознаграждения» (стимуляция нейронов этих структур). Оба компонента зависимости взаимосвязаны, но психическая зависимость остается доминирующей и длится дольше.

Из документа WO2000/038686 известна контролируемая фармацевтическая форма, которая содержит алкалоид гидробромид галантамина в количестве 5-40 мг и водорастворимый полимер в пропорции 1:1, предназначенная для

использования при зависимости от веществ, а также для прекращения употребления и выведения никотина.

Из документа WO9416708 известно трансдермальное, пероральное и парентеральное применение галантамина или его солей в количестве 0,1-50% по массе, в частности, 2-15% по массе, для лечения никотиновой зависимости.

Из документа EP0449247 известно применение галантамина или его солей для изготовления медикамента, который предпочтительно содержит 5-20% массы состава для лечения алкоголизма.

Также известны продукты на основе растительных экстрактов, гомеопатические средства, на основе эфирных масел и комплексов (в виде жевательных резинок, сигареты, таблеток, конфет и пр.) – «Коррида» (RU 2134585), «Колдунок» (RU 2125883), «Антиникотин» (RU 2157704). Устройства на основе витаминов и аминокислот также используются (US7094787, US 2008103111).

Также существует популярная альтернатива традиционным сигаретам в виде замещающих никотин содержащих цитизин жидких продуктов для электронных сигарет (RU 2593362) или интраназальных спреев (RU 2593585).

Антиникотиновые устройства на основе никотина и алкалоидов с подобным никотину эффектом широко известны, т.е. «Табекс», «Лобезил», «Гамибазин», «Никоретте», «Никотинелл» и пр. Они доступны в различных формах – таблетки, жевательные резинки, сигарета, трансдермальные системы и пр.

Также известен медицинский продукт против курения в виде таблеток с пленочной оболочкой (EP 1586320 B1), причем каждая таблетка содержит 1,5 мг цитизина и вспомогательные вещества: микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, тальк, стеарат магния и пленочное покрытие, используемый при никотиновой зависимости.

Из документа RU 2571720 известно сложное антиникотиновое устройство, которое содержит алкалоид с подобным никотину эффектом, выбранный из: гидрохлорида никотина в количестве 1-1,5 мг на дозу, лобелина 1-1,5 мг, гидрохлорида анабазина 1-2 мг и цитизина 0,5-1 мг, а также теанина и триптофана, в виде таблеток (для жевания или рассасывания), жевательных резинок и жевательных конфет. Описанная таблетка содержит вспомогательные вещества маннит, микрокристаллическую целлюлозу, повидон, метилцеллюлозу, стеарат

магния, ароматизатор, аспартам, причем активное вещество добавляется в массу таблетки на этапе гранулирования.

Этой композиции массы таблетки сложно обеспечивать необходимую однородность содержания алкалоида, а также маскирование горького вкуса таблетки при рассасывании, и также равномерность и растворение алкалоида во рту, и она скрывает риск передозировки.

Конкретная проблема, возникающая с твердыми формами, представляет расслоение участвующих веществ, что позднее приводит к различию в распределении веществ в композиции твердой формы. Расслоение еще более неприемлемо, когда используют холинергическое средство, т.е. алкалоид, в качестве активного вещества. В таких случаях, когда активное вещество представляет алкалоид, его концентрация ниже, поскольку при более высоких дозах он токсичен; надлежащее и равномерное распределение частиц активного вещества в композиции, так называемая однородность содержания активного вещества, является важным вместе с обеспечением требуемого уровня растворения алкалоида из лекарственной формы и ее дезинтеграцией, что является важным предварительным условием для обеспечения хорошей или улучшенной биодоступности.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Согласно настоящему изобретению получается пероральная композиция, которая содержит холинергическое средство, природный растительный алкалоид, в частности, выбранный из группы: лобелина, анабазина, цитизина, галантамина или их приемлемых солей, в количестве мг на дозу, т.е.: цитизин от 1,5 до 3,0; галантамин от 5 до 20; лобелин от 1,5 до 2,0; анабазин от 1,5 до 3,0 или их приемлемые соли, и вспомогательные вещества, которые включают: порошок целлюлозы, сульфат кальция, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния, причем общее содержание порошка целлюлозы и сульфата кальция составляет от 64,5 до 97,5% массы лекарственной формы, и по меньшей мере 90% частиц алкалоида являются ≤ 100 мкм.

Вспомогательные вещества пероральной композиции настоящего изобретения находятся в следующем количестве в пересчете на массовые проценты: порошок целлюлозы от 5,0 до 92,5%, дигидрат сульфата кальция от 5,0

до 92,5%, безводный коллоидный диоксид кремния от 0,5 до 3,0% и стеарат магния в количестве от 0,5 до 3,0%.

Другой вариант настоящего изобретения дополнительно содержит по меньшей мере одну биологически активную аминокислоту, выбранную из: L-карнитина, триптофана или их комбинации в количествах в мг: для L-карнитина 0,2-0,4 и триптофана от 5 до 55.

Природная аминокислота – карнитин и его сложные эфиры (выбранные из гидрохлорида L-карнитина, тартрата карнитина, основания L-карнитина, ацетил-L-карнитина) – увеличивает метаболизм жиров, в частности, при лечении никотиновой зависимости у индивидуумов со склонностью к набору веса путем защиты их от быстрого увеличения массы тела, поскольку прекращение курения приводит к задержке метаболизма.

Триптофан включает 1-триптофан, 5-гидрокситриптофан и другие биологически активные формы и производные вещества. Предпочтительно триптофан должен быть в количестве от 20 до 40 мг.

Пероральная композиция согласно настоящему изобретению может использоваться в твердой лекарственной форме, предназначенной для перорального введения в виде таблеток и капсул.

Соединения алкалоидов можно использовать в виде солей (например, в виде хлорида, сульфата, тартрата, фумарата, цитрата, малеата, лактата, гидробромида или аспартата).

Пероральная композиция согласно настоящему изобретению обеспечивает равномерное распределение активного вещества в композиции – тесты таблеток и капсул без покрытия не показывали никаких отклонений в содержании алкалоида за пределами $\pm 5,0\%$ от среднего содержания алкалоида. Обеспечиваемая стабильность композиции обусловлена включенными новыми вспомогательными веществами – сульфатом кальция и порошком целлюлозы, а также соответствующим выбором всех вспомогательных веществ и их количеств. Включенные вспомогательные вещества были выбраны таким образом, чтобы минимально реагировать с алкалоидом и образовывать качественно и количественно родственные вещества, допустимые для фармацевтической композиции. Полученная пероральная композиция (таблетки, капсулы) имеет уровень растворения алкалоида не менее чем 75% через 45 минут и хорошую дезинтеграцию /таблицы 1-5/. Композиция также обеспечивает высокий уровень

растворения активного вещества, а также сохранение низких уровней одной примеси алкалоида при хранении.

Готовые таблетки/капсулы соответствуют требованиям фармакопеи. Исключение двух вспомогательных веществ – МКЦ и лактозы – также приводит к экономическому эффекту – снижению стоимости производства.

Карнитин, добавленный в пероральную композицию согласно настоящему изобретению, повышает эффективность продукта путем защиты пациента от быстрого увеличения его массы тела. Ацетил-L-карнитин, в частности, является предшественником ацетилхолина с нейротропным и антиоксидантным действием; он успешно улучшает настроение у взрослых и обеспечивает положительный эффект в отношении подавления депрессивных состояний.

Добавленная биологически активная аминокислота триптофан также повышает эффективность продукта путем поддержания и корректировки состояния при психических расстройствах при абстинентном синдроме и снижает риск побочных эффектов при абстиненции, повышает настроение, чувство счастья, снижает чувство тревожности и страха, а также потребность в никотине и алкоголе.

Используемые природные растительные алкалоиды находятся в эффективной форме и количестве, чтобы показать их потенциал.

Равномерное распределение алкалоида обеспечивает его относительно постоянную концентрацию в теле пациента на уровне, достаточном для активации рецепторов ацетилхолина (никотина), отвечающих за терапевтический эффект, а также обеспечивающем достаточную активность алкалоида (агониста), отвечающего за активацию соответствующих нейронов, которые индуцируют секрецию подходящих нейромедиаторов.

Обеспечиваемый терапевтический эффект пероральной композиции согласно настоящему изобретению выражается в лечении зависимости и привыкания к никотину, табачным продуктам и алкоголю.

Примеры

Пероральная композиция показана, но не ограничена следующими примерами, где количества веществ на дозу представлены в мг:

Примеры 1-9

№ примера/композиция	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Цитизин	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Галантамина HBr	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Анабазина HCl	-	-	-	-	-	-	-	-	.
Лобелина HCl	-	-	-	-	-	-	-	-	-
L-карнитин	-	-	-	-	0,3	0,2	-	-	-
Триптофан	-	-	-	-	-	25,0	30,0	-	-
Порошок целлюлозы	5,0	5,0	5,0	5,0	92,2	59,8	60,0	84,5	61,5
Дигидрат сульфата кальция	92,5	90,0	90,0	87,5	5,0	5,0	5,0	8,0	35,0
Стеарат магния	0,5	0,5	3,0	3,0	0,5	0,5	3,0	3,0	1,0
Безводный коллоидный диоксид кремния	0,5	3,0	0,5	3,0	0,5	3,0	0,5	3,0	1,0
Общая масса	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Пленочное покрытие	2,0	3,0	-	4,0	5,0	-	2,0	-	3,0

Примеры 10-18

№ примера/композиция	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Цитизин	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Галантамина HBr	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Анабазина HCl	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Лобелина HCl	-	-	-	-	--	-	-	-	-
L-карнитин	-	-	-	-	-	0,3	0,2	-	-
Триптофан	-	-	-	-	-	-	10	-	-
Порошок целлюлозы	5,0	5,0	5,0	5,0	91,0	88,2	78,3	175,0	10,0
Дигидрат сульфата кальция	91,0	88,5	88,5	86,0	5,0	5,0	5,0	10,0	180,0
Стеарат магния	0,5	0,5	3,0	3,0	0,5	0,5	3,0	6,0	1,0
Безводный коллоидный диоксид кремния	0,5	3,0	0,5	3,0	0,5	3,0	0,5	6,0	6,0
Общая масса	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	200,0	200,0
Пленочное покрытие	-	3,0	4,0	-	5,0	2,0	-	4,0	-

Примеры 19-27

№ примера/композиция	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Цитизин	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Галантамина HBr	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Анабазина HCl	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Лобелина HCl	-	-	-	-	--	-	-	-	-
L-карнитин	-	-	-	-	0,3	0,2	-	-	-
Триптофан	-	-	-	-	--	10,0	-	-	-
Порошок целлюлозы	5,0	5,0	5,0	5,0	88,7	76,3	86,5	84,0	47,0
Дигидрат сульфата кальция	89,0	86,5	86,5	84,0	5,0	5,0	5,0	5,0	45,0
Стеарат магния	0,5	0,5	3,0	3,0	0,5	0,5	3,0	3,0	1,5
Безводный коллоидный диоксид кремния	0,5	3,0	0,5	3,0	0,5	3,0	0,5	3,0	1,5
Общая масса	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Пленочное покрытие	-	3,0	4,0	-	5,0	2,0	-	4,0	-

Примеры 27-36

№ примера/композиция	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Цитизин	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Галантамина НВг	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	20,0
Анабазина НСІ	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Лобелина НСІ	-	-	-	-	--	-	-	-	-
L-карнитин	-	-	-	-	0,3	0,2	-	-	-
Триптофан	-	-	-	-	--	5,0	-	-	-
Порошок целлюлозы	5,0	5,0	5,0	5,0	83,7	76,3	81,5	79,0	22,0
Дигидрат сульфата кальция	84,0	81,5	81,5	79,0	5,0	5,0	5,0	5,0	55,0
Стеарат магния	0,5	0,5	3,0	3,0	0,5	0,5	3,0	3,0	1,5
Безводный коллоидный диоксид кремния	0,5	3,0	0,5	3,0	0,5	3,0	0,5	3,0	1,5
Общая масса	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Пленочное покрытие	2,0	3,0	-	4,0	5,0	-	2,0	-	3,0

Примеры 37-45

№ примера/композиция	37	38	39	40	41	42	43	44	45
Цитизин	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Галантамина НВг	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Анабазина НСІ	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Лобелина НСІ	-	-	-	-	--	-	-	-	-
L-карнитин	-	-	-	-	0,3	0,2	-	-	-
Триптофан	-	-	-	-	--	30,0	-	-	-
Порошок целлюлозы	10,0	10,0	10,0	10,0	167,7	132,8	163,0	158,0	10,0
Дигидрат сульфата кальция	168,0	163,0	163,0	158,0	10,0	10,0	10,0	10,0	168,0
Стеарат магния	1,0	1,0	6,0	6,0	1,0	1,0	6,0	6,0	1,0
Безводный коллоидный диоксид кремния	1,0	6,0	1,0	6,0	1,0	6,0	1,0	6,0	1,0
Общая масса	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0
Пленочное покрытие	-	3,0	4,0	-	5,0	2,0	-	4,0	-

Примеры 46-54

№ примера/композиция	46	47	48	49	50	51	52	53	54
Цитизин	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Галантамина НВг	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Анабазина НСІ	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Лобелина НСІ	-	-	-	-	--	-	-	-	-
L-карнитин	-	-	-	-	-	0,3	0,2	-	-
Триптофан	-	-	-	-	-	-	30	30,0	-
Порошок целлюлозы	5,0	5,0	5,0	5,0	92,0	89,2	59,3	146,0	10,0
Дигидрат сульфата кальция	92,0	89,5	89,5	87,0	5,0	5,0	5,0	10,0	181,0
Стеарат магния	0,5	0,5	3,0	3,0	0,5	0,5	3,0	6,0	1,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5	3,0	0,5	3,0	0,5	3,0	0,5	6,0	6,0
Общая масса	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	200,0	200,0
Пленочное покрытие	-	3,0	4,0	-	5,0	2,0	-	4,0	-

Примеры 54-63

№ примера/композиция	55	56	57	58	59	60	61	62	63
Цитизин	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Галантамина НВг	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Анабазина НСІ	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Лобелина НСІ	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Л-карнитин	-	-	-	-	-	0,3	0,2	-	-
Триптофан	-	-	-	-	-	-	30	-	-
Порошок целлюлозы	5,0	5,0	5,0	5,0	91,0	88,5	84,5	175,0	10,0
Дигидрат сульфата кальция	91,0	88,5	88,5	86,0	5,0	5,0	9,0	10,0	180,0
Стеарат магния	0,5	0,5	3,0	3,0	0,5	0,5	3,0	6,0	1,0
Безводный коллоидный диоксид кремния	0,5	3,0	0,5	3,0	0,5	3,0	0,5	6,0	6,0
Общая масса	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	200,0	200,0
Пленочное покрытие	-	3,0	4,0	-	5,0	2,0	-	4,0	-

Природные алкалоиды, используемые в примерах выше, выделены из соответствующих видов растений, т.е.: анабазин – выделенный из *Anabasis aphylla* L., лобелин – из *Lobelia inflata*, цитизин – из семян *Cytisus laburnum* L., *Golden chain* или *Thermopsis lanceolata* R.Br, и галантамин – выделенный из *Leucojum aestivum* L или *Narcissus Carlon* cv.

Согласно примерам фармацевтическая смесь для пероральной фармацевтической композиции получается классическим способом, описанное количество алкалоида смешивается с необходимым количеством порошка целлюлозы, затем добавляется в смеситель с соответствующим количеством дигидрата сульфата кальция, коллоидного диоксида кремния и стеарата магния и гомогенизируется. В некоторых случаях добавляется необходимое количество Л-карнитина и/или триптофана. Полученная смесь подходит для дозирования в твердые капсулы, используя автомат для наполнения капсул, или таблетирования в таблеточном прессе, причем полученные ядра таблеток подвергают нанесению пленочного покрытия.

Таблица №1

Продукт: 1,5 мг покрытые пленкой таблетки цитизина, полученные согласно примеру 3

Партия №E14P5S 10713

Условия хранения: Температура: $(25 \pm 2)^{\circ}\text{C}$; Относительная влажность: $(60 \pm 5)\%$

№	Тестируемые изделия	Спецификации и стандарты	0 месяцев	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
1.	Внешний вид	Круглые, двояковыпуклые таблетки с пленочным покрытием, диаметр 6 мм	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2.	Цвет	Бежевый	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
3.	Дезинтеграция, мин, не более чем	30	2	2	2	2	2	2	2
4.	Растворение цитизина, процент заявленного содержания - через 45 мин, не менее чем	Q=75,0	95,4	92,5	96,5	95,8	93,1	94,6	90,8
5.	Родственные вещества, процент, не более чем:								
	- N-формилцитизин	0,5	НПО	0,06	0,06	0,08	0,11	0,15	0,16
	- любая примесь	0,2	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,10	0,08
	- все примеси	1,5	0,08	0,14	0,14	0,16	0,19	0,28	0,26
6.	Анализ цитизина в одной таблетке с пленочным покрытием, мг	От 1,425 до 1,575	1,470	1,448	1,456	1,445	1,440	1,410	1,417
7.	Микробиологическое качество	Соответствие тесту	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует

НПО - ниже предела обнаружения

Таблица №2

Продукт: 3,0 мг таблетки цитизина с пленочным покрытием, полученные согласно примеру 14

Партия №E14P5S 20713

Условия хранения: Температура: $(25 \pm 2)^{\circ}\text{C}$; Относительная влажность: $(60 \pm 5)\%$

№	Тестируемые изделия	Спецификации и стандарты	0 месяцев	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
1.	Внешний вид	Круглые, двояковыпуклые таблетки с пленочным покрытием, диаметр 6 мм	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2.	Цвет	Бежевый	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
3.	Дезинтеграция, мин, не более чем	30	2	2	2	2	3	3	2
4.	Растворение цитизина, процент заявленного содержания - через 45 мин, не менее чем	Q=75,0	94,4	98,9	94,8	93,6	92,9	95,8	94,5
5.	Родственные вещества, процент, не более чем:								
	- N-формилцитизин	0,5	НПО	0,05	0,07	0,09	0,11	0,16	0,16
	- любая примесь	0,2	НПО	НПО	НПО	0,07	0,06	0,09	0,08
	- все примеси	1,5	0	0,05	0,07	0,16	0,17	0,26	0,25
6.	Анализ цитизина в одной таблетке с пленочным покрытием, мг	От 2,850 до 3,150	2,969	2,972	2,940	2,950	2,950	2,912	2,936
7.	Микробиологическое качество	Соответствие тесту	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует

НПО - ниже предела обнаружения

Таблица №3**Композиция с гидробромидом галантамина 10 мг таблетки, полученные согласно примеру 34**

Контролируемая партия: 10312

Условия хранения: $(25 \pm 2)^{\circ}\text{C}/(60 \pm 5)\% \text{ ОВ}$

Упаковка: Блистер - зеленый, полупрозрачный ПВХ и алюминиевая фольга

Тестируемые изделия	Стандарт	0 месяце в	3 месяца	6 месяце в	9 месяце в	12 месяце в	18 месяце в	24 месяце в	36 месяце в	48 месяце в	60 месяце в
1. Дезинтеграция, мин, не более чем	15	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2. Растворение гидробромида галантамина, % заявленного содержания											
– за 30 мин, не менее чем	75 (Q)	98,8	102,1	98,0	102,1	96,8	106,0	103,4	97,1	103,6	95,8
3. Родственные вещества, %, не более чем:											
- примесь Е (N-десметилгалантамин)	0,6	0,22	0,20	0,23	0,25	0,23	0,22	0,23	0,20	0,24	0,24
- неопределенная примесь	0,2	0,05	0,05	0,07; 0,05	0,07; 0,05	0,05	0,06	0,07; 0,05	0,05	0,06; 0,07	0,06; 0,07
- все примеси	1,5	0,27	0,25	0,35	0,37	0,28	0,28	0,35	0,25	0,37	0,37
Анализ галантамина в одной таблетке с пленочным покрытием, мг	от 9,5 до 10,5	9,962	9,972	9,975	9,850	9,750	9,880	9,798	9,890	9,880	9,820

Таблица №4**Композиция с гидробромидом галантамина 10 мг капсулы, согласно примеру 31**

Контролируемая партия: 10312

Условия хранения: $(40\pm 2)^{\circ}\text{C}/(75\pm 5)\% \text{ ОВ}$

Упаковка: желейные капсулы

Тестируемые изделия	Стандарт	0 месяцев	3 месяца	6 месяцев
1. Дезинтеграция, мин, не более чем	15	1	3	1
2. Растворение гидробромид галантамина, % заявленного содержания				
– за 30 мин, не менее чем	75 (Q)	98,8	105,1	102,8
3. Родственные вещества, %, не более чем:				
- примесь Е (N-десметилгалантамин)	0,6	0,21	0,20	0,27
- неопределенная примесь	0,2	0,05	0,05	0,05
- все примеси	1,5	0,27	0,25	0,32
Анализ галантамина в одной таблетке с пленочным покрытием, мг	От 9,5 до 10,5	9,972	9,890	9,835

Таблица №5**Композиция с гидробромидом галантамина 20 мг таблетки, полученные согласно примеру 42**

Контролируемая партия: 10315

Условия хранения: $(25 \pm 2)^\circ\text{C} / (60 \pm 5)\% \text{ ОВ}$

Упаковка: Блистер - зеленый, полупрозрачный ПВХ и алюминиевая фольга

Тестируемые изделия	Стандарт	0 месяцев	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
1. Дезинтеграция, мин, не более чем	15	1	1	1	1
2. Растворение гидробромид галантамина, % заявленного содержания					
– за 30 мин, не менее чем	75 (Q)	98,8	102,5	105,0	100,0
3. Родственные вещества, %, не более чем:					
- примесь Е (N-десметилгалантамин)	0,6	0,22	0,17	0,23	0,25
- неопределенная примесь	0,2	0,05	0,05	0,07; 0,05	0,07; 0,05
- все примеси	1,5	0,27	0,22	0,35	0,37
Анализ галантамина в одной таблетке с пленочным покрытием, мг	От 19,0 до 21,0	19,982	19,860	19,865	19,955

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральная фармацевтическая композиция, содержащая в одной лекарственной форме терапевтически эффективное количество холинергического средства – природного растительного алкалоида, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и в определенном случае по меньшей мере одну биологически активную аминокислоту, причем композиция **отличается тем, что:**

природный алкалоид выбран из группы цитизина, галантамина, лобелина, анабазина или их приемлемых солей в количестве мг на дозу, т.е.: цитизин от 1,5 до 3,0; галантамин от 5 до 20; лобелин от 1,5 до 2,0; анабазин от 1,5 до 3,0 или их соли, и вспомогательные вещества включают: порошок целлюлозы, сульфат кальция, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния, причем пределы общего содержания порошка целлюлозы и сульфата кальция составляют от 64,5 до 97,5% лекарственной формы, где по меньшей мере 90% частиц алкалоида являются ≤ 100 мкм.

2. Пероральная фармацевтическая композиция по п. 1, **отличающаяся тем, что** массовый процент вспомогательных веществ относительно массы композиции является следующим: порошок целлюлозы от 5,0 до 92,5, дигидрат сульфата кальция от 5,0 до 92,5, безводный коллоидный диоксид кремния от 0,5 до 3,0 и стеарат магния в количестве от 0,5 до 3,0.

3. Пероральная фармацевтическая композиция по пп. 1-2, **отличающаяся тем, что** она находится в виде таблеток или твердых капсул.

4. Пероральная фармацевтическая композиция по п. 1, **отличающаяся тем, что** лекарственная форма также содержит по меньшей мере одну биологически активную аминокислоту, выбранную из: L-карнитина, триптофана или их комбинации в количествах в мг, соответственно: для L-карнитина 0,2-0,4 и триптофана от 5 до 55.

5. Применение пероральной фармацевтической композиции по пп. 1-4 для лечения зависимости и привыкания к никотину, табачным продуктам и алкоголю.