

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро

(43) Дата международной публикации
15 июня 2023 (15.06.2023)



(10) Номер международной публикации
WO 2023/106959 A1

(51) Международная патентная классификация:

A61K 31/4045 (2006.01) A61K 47/58 (2017.01)
A61K 31/165 (2006.01) A61K 9/22 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 9/52 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2021/000567

(22) Дата международной подачи:
10 декабря 2021 (10.12.2021)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(71) Заявитель: **ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "НОВАМЕДИКА" (NOVOMEDICA LIMITED LIABILITY COMPANY)** [RU/RU]; ул. 2-я Брестская, 8 Москва, 125196, Moscow (RU).

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Изобретатели: **ИКСАНОВ, Рустам Мунирович (IXANOV, Rustam Munirovich)**; ул. Академика Пилюгина, 6, кв. 166 Москва, 117393, Moscow (RU). **ЛИТВИНОВА, Елена Юрьевна (LITVINOVA, Elena Yurievna)**; ул. Новая Басманная, 28, корп. 1, кв. 10 Москва, 125080, Moscow (RU). **ЛЕЙКИН, Захар Наумович (LEYKIN, Zakhar Naumovich)**; ул. Вильнюсская, 7, корп. 2, кв. 552 Москва, 117574, Moscow (RU). **КУЗНЕЦОВА, Ирина Геннадьевна (KUZNETSOVA, Irina Gennadievna)**; ул. 2-я Институтская, 1/12, кв. 11 Москва, 109428, Moscow (RU). **САЛАХЕТДИНОВ, Дамир Хизбуллаевич (SALAKHETDINOV, Damir Khizbullaevich)**; 2-й Лесной пер., 4/6, корп. 2, кв. 9 Москва, 127055, Moscow (RU). **РОГОЖКИНА, Елена Алексеевна (ROGOZHKINA, Elena Alekseevna)**; ул. Кирова, (116 кв-л), корпус 12, кв. 117 Люберецкий р-н, Московская обл., г. Люберцы, 140002, Luberetskiy r-n, Moscovskaya obl., g. Lubertsy (RU).

Опубликована:

- с отчётом о международном поиске (статья 21.3)
- с изменённой формулой изобретения (статья 19(1))

(74) Агент: **ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ ПАТЕНТНО-ПРАВОВАЯ ФИРМА "ЮС" (PATENT & LAW FIRM "YUS", LIMITED LIABILITY COMPANY)**; Проспект Мира, 6 Москва, 129090, Moscow (RU).

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING MELATONIN AND DIPHENHYDRAMINE OR ITS PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT

(54) Название изобретения: ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ МЕЛАТОНИН И ДИФЕНГИДРАМИН ИЛИ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМУЮ СОЛЬ

(57) Abstract: Claimed are a pharmaceutical composition and dosage forms containing melatonin and diphenhydramine or its pharmaceutically acceptable salt, as well as methods for producing and using said compositions and dosage forms for regulating circadian fluctuations in locomotor activity, body temperature and a person's biological sleep-wake rhythm, improving nighttime sleep, reducing or preventing histamine-induced smooth muscle spasms and enhancing the thought and memory functions of the brain, as well as emotional wellbeing.

(57) Реферат: Заявлены фармацевтическая композиция и лекарственные формы, включающие мелатонин и дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль, а также, способы получения и применения таких композиций и лекарственных форм для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования, нормализации ночного сна, уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния.



WO 2023/106959 A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ МЕЛАТОНИН И ДИФЕНГИДРАМИН ИЛИ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМУЮ СОЛЬ

5

10

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Предлагаемые изобретения относятся к области фармацевтики и касаются фармацевтических композиций, включающих мелатонин, а также лекарственных форм, изготовленных на основе мелатонина, способов получения и применения таких композиций и лекарственных форм, используемых, преимущественно, для регулирования суточных ритмов сна и бодрствования, а также для облегчения симптомов эпизодической и острой бессонницы.

15

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Актуальным направлением фармацевтики является создание эффективных лекарственных форм, используемых, преимущественно, для регулирования суточных ритмов сна и бодрствования, для облегчения симптомов эпизодической и острой бессонницы.

20

Так, все чаще появляются на рынке фармацевтических препаратов различные фармацевтические композиции и лекарственные препараты, содержащие мелатонин, поскольку, если на человеческий организм оказывают неблагоприятное влияние многочисленные стрессы, происходит сбой ритмов сна и бодрствования, то гормон сна - мелатонин не может вырабатываться полноценно, что приводит к ряду серьезных нарушений.

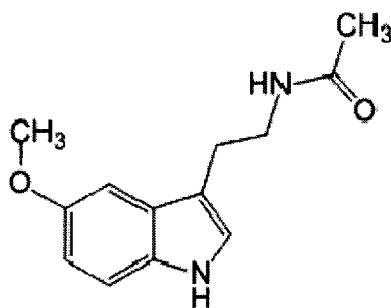
25

Для того, чтобы обеспечить ритмичное чередования сна и бодрствования или устранить бессонницу, иногда используют снотворное – «Мелатонин», которое является достаточно распространенным препаратом. Мелатонин предназначен для людей, имеющих

30

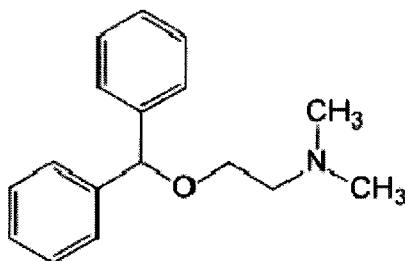
следующие проблемы: бессонница различной природы. Снотворное действие средства основывается на увеличении количества вырабатываемого меланина гипофизом, которые помогает уснуть, избавиться от периодических нарушений суточных ритмов сна и бодрствования. Препарат помогает адаптироваться и контролирует биоритмы, а также в случае нервного перенапряжения указанное средство способствует торможению процессов нервной системы, давая расслабление.

Мелатонин, или N-[2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)этил]этанамид, или N-ацетил-5-метокситриптамин – вещество с антиоксидантным, адаптогенным, снотворным действием. Тормозит секрецию гонадотропинов, в меньшей степени – других гормонов аденогипофиза – кортикотропина, тиреотропина, соматотропина. Нормализует циркадные ритмы. Увеличивает концентрацию гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в ЦНС и серотонина в среднем мозге и гипоталамусе, изменяет активность пиридоксалькиназы, участвующей в синтезе ГАМК, дофамина и серотонина. Регулирует цикл сон – бодрствование, суточные изменения локомоторной активности и температуры тела, положительно влияет на интеллектуально-мнестические функции мозга, эмоционально-личностную сферу. Способствует организации биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна.



Дифенгидрамин (Димедрол), или 2-(дифенилметокси)-N,N-диметилэтанамин, – противоаллергическое, местноанестезирующее, антигистаминное, противорвотное, холинолитическое, снотворное, седативное средство. Блокирует гистаминовые H₁-рецепторы и устраняет эффекты гистамина, опосредуемые через этот тип рецепторов. Уменьшает или предупреждает вызываемые гистамином спазмы гладкой мускулатуры, повышение проницаемости капилляров, отек тканей, зуд и

гиперемии; подавляет кашлевой рефлекс путем непосредственного действия на кашлевой центр в продолговатом мозге



Известно, например, изобретение [1] по патенту РФ № 2485949 (опубликован
5 27.06.2013), который раскрывает твердую лекарственную форму для сублингвального
или трансбуккального введения гормона, имеющую растворимость в воде от низкой до
недостаточной, содержащую гормон, выбранный из группы, состоящей из мелатонина,
эстрогенов, прогестерона, тестостерона и дигидрокситестостерона, в растворенном
состоянии, причем указанный растворенный гормон ассоциирован с фармацевтически
10 приемлемым носителем, где указанный гормон представлен в растворенном состоянии
в конечной лекарственной форме.

Патент [1] раскрывает также:

- способ изготовления фармацевтической композиции по п.1, включающий
стадии растворения указанного гормона в фармацевтически приемлемом растворителе
15 с образованием раствора лекарственного средства, смешивания раствора
лекарственного средства с частицами фармацевтически приемлемого носителя с
образованием покрытия из указанного раствора на частицах носителя, адсорбцией или
абсорбцией указанного раствора на частицах носителя;

- способ обеспечения пациента гормональной терапией, включающий
20 изготовление лекарственной формы по п.1 и введение указанной лекарственной формы
сублингвальным или трансбуккальным способом пациенту, нуждающемуся в
указанной терапии.

Твердая лекарственная форма согласно патенту [1] обеспечивает быстрое (в
течение времени, не превышающего 15 минут) высвобождение мелатонина и быстрое
25 обеспечение терапевтического эффекта. Однако в ряде случаев может быть

необходимо замедленное (пролонгированное) высвобождение мелатонина из лекарственной формы.

Кроме того, известно изобретение [2] по патенту РФ № 2560840 (опубликован 20.08.2015) относящееся к применению мелатонина перорально в композиции с замедленным высвобождением в производстве лекарственного средства для лечения субъективно оцененного нересторативного сна у пациентов, страдающих первичной бессонницей, по определению выпускаемого Американской психиатрической ассоциацией Диагностического и статического руководства IV издания (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV), by the American Psychiatric Association. - Washington, D.C., APA, 1994, 873 pp.). Согласно патенту [2], мелатонин является единственным терапевтически активным агентом указанного лекарственного средства, причем указанное лекарственное средство включает также по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, консервант, антиоксидант, растворитель, эмульгатор, адъювант или носитель, причем указанный мелатонин присутствует в указанном лекарственном средстве в эффективном количестве в пределах от 0,0025 до 50 мг.

Патент охраняет также лекарственное средство для лечения субъективно оцененного нересторативного сна у пациентов, страдающих первичной бессонницей, по определению DSM-IV, содержащее мелатонин в эффективных количествах в пределах от 0,0025 до 50 мг, перорально в композиции с замедленным высвобождением, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, консервант, антиоксидант, растворитель, эмульгатор, адъювант или носитель, в котором мелатонин является единственным терапевтически активным агентом в лекарственном средстве.

В ряде случаев, однако, оказывается необходимым сочетать мелатонин с другими терапевтически активными веществами для достижения или усиления терапевтического эффекта.

Известна также твердая фармацевтическая лекарственная форма для перорального введения, содержащая ядро (сердцевину), покрытое по меньшей мере одним пленочным покрытием, в которой указанная сердцевина содержит по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, при этом органолептически

неприятные ощущения, вызываемые одним или более активным фармацевтическим ингредиентом или одним или более неактивным компонентом твердой фармацевтической лекарственной формы, ослабляются благодаря содержанию компонентов, обеспечивающих указанное пленочное покрытие, данные компоненты содержат, по меньшей мере, один пленкообразующий полимер и, по меньшей мере, одну вкусовую добавку или, по меньшей мере, один подсластитель и не содержат никотина (заявка РФ на изобретение №2015156033, опубликована 13.07.2017, далее – [3]). В частном воплощении изобретения [3], активный фармацевтический ингредиент указанной твердой фармацевтической лекарственной формы может представлять собой дифенгидрамин.

Указанное по меньшей мере одно пленочное покрытие твердой фармацевтической лекарственной формы [3] содержит вкусовую добавку или подсластитель, что придает указанной твердой фармацевтической лекарственной форме привлекательные органолептические свойства, что является в ряде случаев нежелательным, поскольку может привести к несанкционированному употреблению указанной лекарственной формы детьми.

Кроме того, известна фармацевтическая композиция для инициации и поддержания процесса сна и профилактики у животных и человека состояний, которые сопровождаются нарушениями сна различной природы, характеризующаяся тем, что включает комбинацию активных агентов, состоящую из доксиламина сукцината в количестве 0,5-45 мг и мелатонина пролонгированного высвобождения в количестве 0,1-20 мг (патент РФ на изобретение № 2620855, опубликован 30.05.2017 [4]).

Фармацевтическая композиция [4] в качестве одного из активных ингредиентов содержит доксиламина сукцинат, являющийся препаратом рецептурного отпуска, что ограничивает доступность такой фармацевтической композиции для пациентов, страдающих нарушениями сна различной природы. При наличии на мировом фармацевтическом рынке различного количества лекарственных препаратов с использованием мелатонина, тем не менее, возникла необходимость создать фармацевтическую композицию и предложить такую лекарственную форму на основе созданной фармацевтической композиции, которая повысила бы терапевтическую активность заявленного количественного и качественного состава ингредиентов,

эффективного при введении его в заявленной лекарственной форме для борьбы с бессонницей, нервным напряжением, депрессией и другими симптомами аналогичного характера, вызываемыми недостаточной выработкой гормона сна – мелатонина.

Технические результаты, достигаемые в настоящем изобретении, включают в себя, во-первых, повышение терапевтической активности заявляемого количественного и качественного состава ингредиентов за счет мгновенного начала действия и последующего эффективного и продолжительного действия фармацевтической композиции и лекарственной формы, во-вторых, упрощение схемы воздействия на суточные ритмы сна и бодрствования, а также облегчения симптомов эпизодической и острой бессонницы, и, в-третьих, расширение ассортиментного перечня лекарственных препаратов, предназначенных для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, а также для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, обеспечивающих улучшение состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния.

Технические результаты достигаются в настоящем изобретении путем обеспечения:

- фармацевтической композиции, которая повысила бы терапевтическую активность заявленного количественного и качественного состава ингредиентов за счет мгновенного начала действия и за счет эффективного и продолжительного действия состава ингредиентов,

- лекарственной формы, посредством которой было бы обеспечено, при введении указанного фармацевтического состава, упрощение схемы воздействия заявляемого качественного и количественного состава ингредиентов для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, обеспечивающих улучшение состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния,

- а также способа получения указанной лекарственной формы на основе предлагаемой фармацевтической композиции, предназначенной для регулирования

суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, обеспечивающих улучшение состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Технический результат настоящего изобретения достигается за счет предложенной в настоящем изобретении **фармацевтической композиции**, предназначенной для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, обеспечивающей улучшение состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, включающей дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 20 до 60 мг и мелатонин в количестве от 1,5 до 6,0 мг, а также **лекарственной формы, изготовленной на основе вышеуказанной фармацевтической композиции**, которая представляет собой твердую желатиновую капсулу с модифицированным высвобождением, содержащую порошок с дифенгидрамином или его фармацевтически приемлемой солью и гранулы с дифенгидрамином или его фармацевтически приемлемой солью с немедленным высвобождением в количестве от 20 до 60 мг и таблетку (микротаблетку), содержащую от 1,5 до 6,0 мг мелатонина с пролонгированным высвобождением. Также технический результат достигается за счет предложенного в настоящем изобретении **способа получения лекарственной формы, изготовленной на основе вышеуказанной фармацевтической композиции**, где указанный способ включает в себя получение гранул и порошка дифенгидрамина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от 20 до 60 мг и получение микротаблеток мелатонина в количестве от 1,5 до 6,0 мг, размещение указанных действующих веществ в твердой желатиновой капсуле с модифицированным высвобождением.

В наиболее предпочтительном (неограничивающем) варианте осуществления изобретения, фармацевтически приемлемая соль дифенгидрамина представляет собой дифенгидрамина гидрохлорид. В других частных, также неограничивающих, вариантах осуществления изобретения, фармацевтически приемлемая соль дифенгидрамина может
5 быть выбрана из гидрохлорида дифенгидрамина, гидробромида дифенгидрамина, гидройодида дифенгидрамина, перхлората дифенгидрамина, фумарата дифенгидрамина, глутарата дифенгидрамина, нитрата дифенгидрамина, фосфата дифенгидрамина, сукцината дифенгидрамина, сульфата дифенгидрамина, тартрата дифенгидрамина, малоната дифенгидрамина, малеата дифенгидрамина, малата дифенгидрамина, оксалата
10 дифенгидрамина, салицилата дифенгидрамина, танната дифенгидрамина, ацетата дифенгидрамина, безилата (бензолсульфоната) дифенгидрамина, бензоата дифенгидрамина, цитрата дифенгидрамина и гидроксиэтансульфоната дифенгидрамина. Указанный перечень фармацевтически приемлемых солей дифенгидрамина приведен в иллюстративных целях и является неограничивающим. Специалисту понятно, что для
15 целей настоящего изобретения могут также использоваться и иные фармацевтически приемлемые соли дифенгидрамина, явным образом не указанные в настоящем описании.

Технический результат достигается также тем, что предложена **фармацевтическая композиция**, обеспечивающая повышение терапевтической активности заявленного количественного и качественного состава ингредиентов,
20 эффективного для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, обеспечивающая улучшение состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния,
25 включающая порошок и гранулы, содержащие дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 20 до 60 мг, и микротаблетки, содержащие мелатонин в количестве от 1,5 до 6,0 мг, объединенные с фармацевтически приемлемыми вспомогательными компонентами.

30 Содержание порошка и гранул дифенгидрамина или его фармацевтически приемлемой соли в одной капсуле составляет от 20 до 60 мг. Процентное содержание

дифенгидрамина или его фармацевтически приемлемой соли в указанной капсуле составляет от 4,37 до 20,92 мас. %. Состав порошка и гранул дифенгидрамина или его фармацевтически приемлемой соли на одну капсулу представлен в Таблице 1. Количества дифенгидрамина гидрохлорида и вспомогательных компонентов приведены в Таблице 1 в виде: минимальное значение – максимальное значение.

Предпочтительное содержание лактозы моногидрата составляет 152,16 мг (47,59 мас. %); предпочтительное содержание поливинилпирролидона составляет 7,76 мг (2,41 мас. %); предпочтительное содержание крахмала прежелатинизированного составляет 5,82 мг (1,81 мас. %); предпочтительное содержание коллоидного диоксида кремния составляет 0,97 мг (0,30 мас. %); предпочтительное содержание стеарата магния составляет 1,94 мг (0,59 мас. %).

Примеры составов (порошка и гранул) дифенгидрамина гидрохлорида в расчете на одну капсулу, мас. % представлены в Таблице 2. Капсулы содержат от 20 до 60 мг дифенгидрамина гидрохлорида (в процентном выражении, от 4,37 до 20,92 мас. мас. %). Количества вспомогательных компонентов приведены в Таблице 2 в виде: минимальное значение – максимальное значение.

Предпочтительное содержание лактозы моногидрата в соответствии с данным вариантом осуществления изобретения составляет 152,16 мг (47,59 мас. %); предпочтительное содержание поливинилпирролидона составляет 7,76 мг (2,41 мас. %); предпочтительное содержание крахмала прежелатинизированного составляет 5,82 мг (1,81 мас. %); предпочтительное содержание коллоидного диоксида кремния составляет 0,97 мг (0,30 мас. %); предпочтительное содержание стеарата магния составляет 1,94 мг (0,59 мас. %).

Содержание мелатонина в одной капсуле составляет от 1,5 до 6,0 мг. Процентное содержание мелатонина в указанной капсуле составляет 0,32-24,76 мас. %. Примеры составов микропланкетки мелатонина, представлены в Таблице 3. Количества мелатонина и вспомогательных компонентов даны в Таблице 3 в виде: минимальное значение – оптимальные значения – максимальное значение.

Содержание мелатонина в одной капсуле составляет от 1,5 до 6,0 мг. Процентное содержание мелатонина в указанной фармацевтической композиции составляет 0,32-24,76 мас. %. Примеры составов микропланкетки мелатонина представлены в Таблице 4.

Количества мелатонина и вспомогательных компонентов микротаблеток даны в Таблице 4 в виде: минимальное значение – максимальное значение. Предпочтительное содержание мелатонина составляет 3,00 мг (7,95 мас. %); предпочтительное содержание целлюлозы микрокристаллической – 34,95 мг (12,5 мас. %); предпочтительное содержание смеси поливинилпирролидона с поливинилацетатом – 23,38 мг (8,34%); предпочтительное содержание магния стеарата – 0,20 мг (0,87 мас. %); предпочтительное содержание пленочной оболочки – 0,80 мг (3,38 мас. %). Предпочтительное соотношение поливинилпирролидона и поливинилацетата (мас./мас.) в смеси поливинилпирролидона с поливинилацетатом составляет 80,81/19,19.

10

Таблица 1. Состав порошка и гранул дифенгидрамина гидрохлорида на одну капсулу (вариант осуществления I)

Наименование компонентов	Содержание в мас. %	Содержание в мг/капсула
Дифенгидрамина гидрохлорид	4,37-20,92	20,00-60,00
Лактозы моногидрат	16,16 -83,14	51,67- 265,83
Поливинилпирролидон (Повидон)	1,39-2,58	4,00-8,25
Крахмал прежелатинизированный	1,05-1,93	3,00-6,19
Кремния диоксид коллоидный	0,17-0,32	0,50-1,03
Магния стеарат	0,35-0,64	1,00-2,06

15

Таблица 2. Примеры состава порошка и гранул дифенгидрамина гидрохлорида на одну капсулу (вариант осуществления II)

Наименование компонентов	Содержание в мас. %	Содержание в мг/капсула
Дифенгидрамина гидрохлорид	4,37 -20,92	20,00-60,00
Лактозы моногидрат	16,16 -83,14	51,67-265,83
Поливинилпирролидон (Повидон)	1,39-2,58	4,00-8,25
Крахмал прежелатинизированный	1,05-1,93	3,00-6,19
Кремния диоксид коллоидный	0,17-0,32	0,50-1,03
Магния стеарат	0,35-0,64	1,00-2,06

20

Таблица 3. Состав микротаблетки мелатонина на одну капсулу (вариант осуществления III)

Наименованиекомпонентов	Содержание в мас. %	Содержание в мг/капсула

Мелатонин	0,32-24,76	1,5-6,0
Целлюлоза микрокристаллическая	3,77-16,9	10,54-47,25
Смесь Поливинилацетата с поливинилпирролидоном	2,09-14,83	5,86-41,58
Магния стеарат	0,07-1,01	0,19-0,21
Пленочная оболочка	0,28-4,13	0,78-0,82

Таблица 4. Состав микротаблетки мелатонина на одну капсулу (вариант осуществления IV)

Наименование компонентов	Содержание в мас. %	Содержание в мг/капсула
Мелатонин	0,32-24,76	1,5-6,0
Целлюлоза микрокристаллическая	3,77-16,9	10,54-47,25
Смесь Поливинилацетата с поливинилпирролидоном	2,09-14,83	5,86-41,58
Магния стеарат	0,07-1,01	0,19-0,21
Пленочная оболочка	0,28-4,13	0,78-0,82

5

Также технический результат достигается предложенной в настоящем изобретении фармацевтической композицией, обеспечивающей повышение терапевтической активности заявленного количественного и качественного состава ингредиентов, эффективного для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, а также обеспечивающей улучшение состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, включающей дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 20 до 60 мг и мелатонин в количестве от 1,5 до 6,0 мг, при следующем составе ингредиентов, мг:

Дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемая соль	20,00-60,00
Лактозы моногидрат	51,67- 265,83
Поливинилпирролидон (Повидон)	4,00-8,25
Крахмал прежелатинизированный	3,00-6,19

12

Кремния диоксид коллоидный	0,50-1,03
Магния стеарат	1,00-2,06
Мелатонин	1,5-6,0
Целлюлоза микрокристаллическая	10,54-47,25
Смесь Поливинилацетата с поливинилпирролидоном	5,86-41,58
Магния стеарат	0,19-0,21
Пленочная оболочка	0,78-0,82

Предпочтительно (без ограничения), в данном варианте осуществления изобретения фармацевтически приемлемая соль дифенгидрамина представляет собой дифенгидрамина гидрохлорид.

- 5 Также предпочтительно (без ограничения), соотношение поливинилпирролидона и поливинилацетата (мас./мас.) в смеси поливинилпирролидона с поливинилацетатом составляет 80,81/19,19.

- 10 Также указанные технические результаты достигаются предложенной в настоящем изобретении фармацевтической композицией, обеспечивающей повышение терапевтической активности заявленного количественного и качественного состава ингредиентов, эффективного для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов
- 15 гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, а также обеспечивающей улучшение состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, включающей дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 20 до 60 мг и мелатонин в количестве от 1,5 до 6,0 мг, при следующем составе ингредиентов, мас. %:

Дифенгидрамина	или	его	4,37-20,92
фармацевтически приемлемая соль			
Лактозы моногидрат			16,16 - 83,14
Поливинилпирролидон (Повидон)			1,39-2,58

Крахмал прежелатинизированный	0,32-1,93
Кремния диоксид коллоидный	0,17-0,32
Магния стеарат	0,35-0,64
Мелатонин	0,32-24,76
Целлюлоза микрокристаллическая	3,77-16,9
Смесь поливинилацетата с поливинилпирролидоном	2,09-14,83
Магния стеарат	0,07-1,01
Пленочная оболочка	0,28-4,13

Предпочтительно (без ограничения), в данном варианте осуществления изобретения фармацевтически приемлемая соль дифенгидрамина представляет собой дифенгидрамина гидрохлорид. В других частных, также неограничивающих, вариантах осуществления изобретения, фармацевтически приемлемая соль дифенгидрамина может быть выбрана из гидрохлорида дифенгидрамина, гидробромида дифенгидрамина, гидройодида дифенгидрамина, перхлората дифенгидрамина, фумарата дифенгидрамина, глутарата дифенгидрамина, нитрата дифенгидрамина, фосфата дифенгидрамина, сукцината дифенгидрамина, сульфата дифенгидрамина, тартрата дифенгидрамина, малоната дифенгидрамина, малеата дифенгидрамина, малата дифенгидрамина, оксалата дифенгидрамина, салицилата дифенгидрамина, танната дифенгидрамина, ацетата дифенгидрамина, безилата (бензолсульфоната) дифенгидрамина, бензоата дифенгидрамина, цитрата дифенгидрамина и гидроксиэтансульфоната дифенгидрамина и иных фармацевтически приемлемых солей дифенгидрамина, известных специалисту в данной области.

Также предпочтительно (без ограничения), соотношение поливинилпирролидона и поливинилацетата (мас./мас.) в смеси поливинилпирролидона с поливинилацетатом в данном варианте осуществления изобретения составляет 80,81/19,19.

Содержание порошка и гранул дифенгидрамина гидрохлорида в одной капсуле составляет от 20 до 60 мг. Процентное содержание дифенгидрамина гидрохлорида в указанной фармацевтической композиции составляет 4,37 - 20,92 мас. %. Состав согласно данному варианту осуществления изобретения представлен в Таблице 1.

Другой частный вариант осуществления изобретения, характеризующийся процентным содержанием дифенгидрамина гидрохлорида, составляющим 4,37-20,92 мас. % и содержанием дифенгидрамина гидрохлорида (мг), составляющим от 20 до 60 мг, представлен в Таблице 2.

5 Третий частный вариант осуществления изобретения, характеризующийся содержанием мелатонина на одну капсулу, составляющим 1,5 – 6,0 мг и процентным содержанием мелатонина, составляющим 0,32-24,76 мас. %, представлен в Таблице 3.

10 Четвертый частный вариант осуществления изобретения, характеризующийся содержанием мелатонина на одну капсулу, составляющим – в интервале значений 1,5-6,0 мг и процентным содержанием мелатонина, составляющим 0,32-24,76 мас. %, представлен в Таблице 4.

Вышеуказанные технические результаты в настоящем изобретении достигаются также тем, что на основе вышеуказанной фармацевтической композиции предложена **лекарственная форма**, предназначенная для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, обеспечивающих улучшение состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющая собой твердую желатиновую капсулу с модифицированным высвобождением, содержащую порошок и гранулы, содержащие дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 20 до 60 мг совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными компонентами, включая лактозы моногидрат, поливинилпирролидон, крахмал прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный и магния стеарат, и микротаблетку, содержащую мелатонин в количестве от 1,5 до 6,0 мг совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными компонентами, включая целлюлозу микрокристаллическую, смесь поливинилацетата с поливинилпирролидоном, магния стеарат и пленочную оболочку, при следующем соотношении ингредиентов, мас. %:

Дифенгидрамин	или	его	4,37-20,92
фармацевтически приемлемая соль			
Лактозы моногидрат			16,16 - 83,14

15

Поливинилпирролидон	1,39-2,58
Крахмал прежелатинизированный	0,32-1,93
Кремния диоксид коллоидный	0,17-0,32
Магния стеарат	0,35-0,64
Мелатонин	0,32-24,76
Целлюлоза микрокристаллическая	3,77-16,9
Смесь Поливинилацетата с поливинилпирролидоном	2,09-14,83
Магния стеарат	0,07-1,01
Пленочная оболочка	0,28-4,13

Предпочтительно (без ограничения), в данном варианте осуществления изобретения фармацевтически приемлемая соль дифенгидрамина представляет собой

5 дифенгидрамина гидрохлорид. В других частных, также неограничивающих, вариантах осуществления изобретения, фармацевтически приемлемая соль дифенгидрамина может быть выбрана из гидрохлорида дифенгидрамина, гидробромида дифенгидрамина, гидройодида дифенгидрамина, перхлората дифенгидрамина, фумарата дифенгидрамина, глутарата дифенгидрамина, нитрата дифенгидрамина, фосфата дифенгидрамина,

10 сукцината дифенгидрамина, сульфата дифенгидрамина, тартрата дифенгидрамина, малоната дифенгидрамина, малеата дифенгидрамина, малата дифенгидрамина, оксалата дифенгидрамина, салицилата дифенгидрамина, танната дифенгидрамина, ацетата дифенгидрамина, безилата (бензолсульфоната) дифенгидрамина, бензоата дифенгидрамина, цитрата дифенгидрамина и гидроксиэтансульфоната дифенгидрамина и

15 иных фармацевтически приемлемых солей дифенгидрамина, известных специалисту в данной области.

Также предпочтительно (без ограничения), соотношение поливинилпирролидона и поливинилацетата (мас./мас.) в смеси поливинилпирролидона с поливинилацетатом в данном варианте осуществления изобретения составляет 80,81/19,19.

20

Состав порошка и гранул дифенгидрамина гидрохлорида согласно первому варианту осуществления изобретения представлен в Таблице 1.

Примеры порошка и гранул дифенгидрамина гидрохлорида согласно второму варианту осуществления изобретения представлены в Таблице 2.

5 Состав таблеток (микроtableтoк) мелатонина согласно третьему варианту осуществления изобретения, содержащих от 1,5 до 6,0 мг (от 0,32 до 24,76 мас. %) мелатонина, представлен в Таблице 3.

10 Примеры таблеток (микроtableтoк) согласно четвертому варианту осуществления изобретения, содержащих от 1,5 до 6,0 мг (от 0,32 до 24,76%) мелатонина, представлены в Таблице 4.

Кроме того, вышеуказанные технические результаты достигаются также предложенной в настоящем изобретении лекарственной формой, предназначенной для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, обеспечивающих улучшение состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющей собой твердую желатиновую капсулу с модифицированным высвобождением активных веществ, содержащую порошок и гранулы, содержащие дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 20 до 60 мг и микроtableтoчку, содержащую мелатонин в количестве от 1,5 до 6,0 мг, при следующем соотношении ингредиентов, мг.:

Дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемая соль	20,00-60,00
Лактозы моногидрат	51,67- 265,83
Поливинилпирролидон (Повидон)	4,00-8,25
Крахмал прежелатинизированный	3,00-6,19
Кремния диоксид коллоидный	0,50-1,03
Магния стеарат	1,00-2,06
Мелатонин	1,5-6,0

Целлюлоза микрокристаллическая	10,54-47,25
Смесь Поливинилацетата с поливинилпирролидоном	5,86-41,58
Магния стеарат	0,19-0,21
Пленочная оболочка	0,78-0,82

Предпочтительно (без ограничения), в данном варианте осуществления изобретения фармацевтически приемлемая соль дифенгидрамина представляет собой дифенгидрамина гидрохлорид.

5 Также предпочтительно (без ограничения), соотношение поливинилпирролидона и поливинилацетата (мас./мас.) в смеси поливинилпирролидона с поливинилацетатом в данном варианте осуществления изобретения составляет 80,81/19,19.

Иллюстративный (неограничивающий) пример состава порошка и гранул, содержащих 20-60 мг (4,37-20,92 мас. %) дифенгидрамина или его фармацевтически приемлемой соли – гидрохлорида – на одну капсулу согласно данному варианту осуществления изобретения представлен в Таблице 1.

10 Другой иллюстративный (неограничивающий) пример состава порошка и гранул, содержащих 20-60 мг (4,37-20,92 мас. %) дифенгидрамина или его фармацевтически приемлемой соли – гидрохлорида – на одну капсулу согласно другому варианту осуществления изобретения представлен в Таблице 2.

Иллюстративный (неограничивающий) пример состава микротаблеток, содержащих 1,5-6,0 мг (0,32-24,76 мас. %) мелатонина на одну капсулу согласно одному из наиболее предпочтительных вариантов осуществления изобретения представлен в Таблице 3.

20 Еще один иллюстративный (неограничивающий) пример состава микротаблеток, содержащих 1,5-6,0 мг (0,32-24,76 мас. %) мелатонина на одну капсулу согласно другому из наиболее предпочтительных вариантов осуществления изобретения представлен в Таблице 4.

25 Вышеуказанные технические результаты достигаются в настоящем изобретении также тем, что предложен **способ получения лекарственной формы с**

модифицированным высвобождением активного вещества, предназначенной для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для
5 уменьшения отека тканей, обеспечивающих улучшение состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, при котором получают гранулы с дифенгидраминам или его фармацевтически приемлемой солью, получают микротаблетку мелатонина, компонуют гранулы и таблетки в твердую желатиновую капсулу, содержащую порошок и гранулы с дифенгидраминам гидрохлорида
10 от 20 до 60 мг и микротаблетку мелатонина от 1,5 до 6,0 мг, полученные любым доступным способом компоненты фасуют, используют для фасовки количественные и качественные критерии состава твердой желатиновой капсулы, содержащей порошок и гранулы с модифицированным высвобождением активного вещества, где указанный порошок и указанные гранулы содержат в качестве активного вещества дифенгидрамин или его
15 фармацевтически приемлемую соль в количестве от 20 до 60 мг, и микротаблетку, содержащую от 1,5 до 6,0 мг мелатонина.

Процесс получение порошка и гранул фармацевтически приемлемой соли дифенгидрамина – дифенгидрамина гидрохлорида.

20 На первом этапе для получения порошка и гранул дифенгидрамина гидрохлорида ингредиенты лекарственной формы, такие как дифенгидрамина гидрохлорид, лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный и кремния диоксид коллоидный просеивают через сита с диаметром отверстий от 0,25 до 1,00 мм, в том числе, на Вибросите CISA RP 200 N.

25 Далее готовят раствор увлажнителя, состоящего, преимущественно, из поливинилпирролидона. Используют концентрацию его в растворе в интервале 20-45 мас. %.

В том числе, например, в качестве увлажнителя готовят 40 мас. % раствор Повидона.

30 Далее в смесителе, например, лопастном, с движущимися лопастями или другом, аналогичном, смешивают дифенгидрамина гидрохлорид, лактозы моногидрат, крахмал

прежелатинизированный и кремния диоксид коллоидный при соблюдении следующих условий:

- скорость перемешивания от 10 до 55 об/мин,
- время перемешивания 1-15 минут.

5 Затем, не останавливая вращения смесителя, вносят раствор увлажнителя, состоящего, преимущественно, из поливинилпирролидона с концентрацией 20-45 мас. %.

При этом:

- увеличивают скорость вращения смесителя до 30-400 об/мин.
- время смешивания/перемешивания составляет от 2 до 8 минут.

10 После этого снижают скорость смесителя до 10-30 об/мин и добавляют в смеситель магния стеарат для осуществления процесса опудривания смеси.

Продолжают перемешивание еще 2-6 минут.

Процесс получение таблеток мелатонина.

15 На первом этапе получения таблеток мелатонина в смеситель загружают мелатонин и часть целлюлозы микрокристаллической в соотношении от 1:1 до 1:1,35 и осуществляют перемешивание компонентов до однородного состояния при соблюдений, как правило, следующих условий:

- скорость перемешивания от 10 до 55 об/мин
- и время перемешивания 1-15 минут.

20

Затем добавляют оставшуюся часть целлюлозы микрокристаллической, продолжают перемешивание при тех же условиях еще от 10 до 20 минут.

После этого к получившейся смеси добавляют готовую смесь поливинилацетата с поливинилпирролидоном и проводят перемешивание компонентов до однородного

25 состояния при соблюдении, как правило, следующих условий:

- скорость перемешивания от 10 до 55 об/мин,
- время перемешивания 1-15 минут.

Далее снижают скорость смесителя до 10-30 об/мин и добавляют в смеситель магния стеарат для осуществления процесса опудривания смеси.

30

Продолжают перемешивание еще 2-6 минут.

Полученную смесь подвергают прессованию на таблеточной прессе с получением таблеток диаметром 3 мм и следующими критериями

- твердость – 40-50-70 Н;
- истираемость – не более 0,5%;

5 Полученные таблетки покрывают пленочной оболочкой, состоящей из смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, лактозы моногидрата, полиэтиленгликоля 4000 и титана диоксида.

Нанесение оболочки проводят в устройствах, работающих по принципу псевдооживленного слоя при температуре нанесения от 27 до 37°C.

10

Полученный гранулят и микропланкты подвергают фасовке в твердые желатиновые капсулы.

Состав порошка и гранул дифенгидрамина гидрохлорида на одну капсулу – в интервале значений 20-60 мг, а его процентное содержание: 4,37-20,92 мас. % в указанной фармацевтической композиции представлен в Таблице 1.

15

Примеры порошка и гранул дифенгидрамина гидрохлорида на одну капсулу – в интервале значений 20-60 мг, а его процентное содержание: 4,37-20,92 мас. % в указанной фармацевтической композиции представлен в Таблице 2.

Состав микропланктов мелатонина на одну капсулу – в интервале значений 1,5 до 6,0 мг, а процентное содержание: 0,32-24,76 мас. % в указанной фармацевтической композиции представлен в Таблице 3.

20

Примеры микропланктов мелатонина на одну капсулу – в интервале значений 1,5 до 6,0 мг, а процентное содержание: 0,32-24,76 мас. % в указанной фармацевтической композиции представлен в Таблице 4.

25

Кроме того, технический результат достигается тем, что **предложен способ получения лекарственной формы**, предназначенной для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, обеспечивающих улучшение состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и

30

эмоционально-личностного состояния, представляющей собой твердую желатиновую капсулу, содержащую порошок и гранулы с дифенгидрамина гидрохлорида от 20 до 60 мг и микротаблетку мелатонина от 1,5 до 6,0 мг, при котором получают порошок и гранулы с дифенгидрамина гидрохлорида, получают микротаблетку мелатонина, компонуя гранулы и таблетки в твердую желатиновую капсулу, содержащую порошок и гранулы с дифенгидрамина гидрохлорида от 20 до 60 мг и микротаблетку мелатонина от 1,5 до 6,0 мг, полученные, в том числе, любым доступным способом вышеописанные гранулы и микротаблетки фасуют, используют для фасовки количественные и качественные критерии состава твердой желатиновой капсулы, содержащей гранулы с дифенгидрамина гидрохлорида от 20 до 60 мг и микротаблетку мелатонина от 1,5 до 6,0 мг, при следующем соотношении ингредиентов, мас. %:

Дифенгидрамина гидрохлорид	4,37-20,92
Лактозы моногидрат	16,16 - 83,14
Поливинилпирролидон	1,39-2,58
Крахмал прежелатинизированный	0,32-1,93
Кремния диоксид коллоидный	0,17-0,32
Магния стеарат	0,35-0,64
Мелатонин	0,32-24,76
Целлюлоза микрокристаллическая	3,77-16,9
Смесь Поливинилацетата с поливинилпирролидоном	2,09-14,83
Магния стеарат	0,07-1,01
Пленочная оболочка	0,28-4,13

Иллюстративный (неограничивающий) пример состава порошка и гранул, содержащих 20 – 60 мг (4,37 – 20,92 мас. %) дифенгидрамина или его фармацевтически приемлемой соли – гидрохлорида – на одну капсулу согласно данному варианту осуществления изобретения представлен в Таблице 1.

Другой иллюстративный (неограничивающий) пример состава порошка и гранул, содержащих 20 – 60 мг (4,37 – 20,92 мас. %) дифенгидрамина или его фармацевтически

приемлемой соли – гидрохлорида – на одну капсулу согласно другому варианту осуществления изобретения представлен в Таблице 2.

Иллюстративный (неограничивающий) пример состава микроtableток, содержащих 1,5 – 6,0 мг (0,32 – 24,76 мас. %) мелатонина на одну капсулу согласно одному из наиболее предпочтительных вариантов осуществления изобретения представлен в Таблице 3.

Еще один иллюстративный (неограничивающий) пример состава микроtableток, содержащих 1,5 – 6,0 мг (0,32 – 24,76 мас. %) мелатонина на одну капсулу согласно другому из наиболее предпочтительных вариантов осуществления изобретения представлен в Таблице 4.

Кроме того, предложен способ получения лекарственной формы, предназначенной для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, обеспечивающих улучшение состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющей собой твердую желатиновую капсулу, содержащую порошок и гранулы с дифенгидрамина гидрохлорида от 20 до 60 мг и микроtableтку мелатонина от 1,5 до 6,0 мг, компонуют гранулы и таблетки в твердую желатиновую капсулу и фасуют, используют для фасовки количественные и качественные критерии состава твердой желатиновой капсулы, при следующем соотношении ингредиентов, мг:

Дифенгидрамина гидрохлорид	20,00-60,00
Лактозы моногидрат	51,67- 265,83
Поливинилпирролидон (Повидон)	4,00-8,25
Крахмал прежелатинизированный	3,00-6,19
Кремния диоксид коллоидный	0,50-1,03
Магния стеарат	1,00-2,06
Мелатонин	1,5-6,0
Целлюлоза микрокристаллическая	10,54-47,25

Смесь Поливинилацетата с поливинилпирролидоном	5,86-41,58
Магния стеарат	0,19-0,21
Пленочная оболочка	0,78-0,82

Состав порошка и гранул дифенгидрамина гидрохлорида на одну капсулу – в интервале значений 20-60 мг, а его процентное содержание: 4,37 - 20,92 мас. % в указанной фармацевтической композиции представлен в Таблице 1.

5 Примеры порошка и гранул дифенгидрамина гидрохлорида на одну капсулу – в интервале значений 20-60 мг, а его процентное содержание: 4,37 - 20,92 мас. % в указанной фармацевтической композиции представлен в Таблице 2.

10 Состав микроtableтток мелатонина на одну капсулу – в интервале значений 1,5 до 6,0 мг, а процентное содержание: 0,32-24,76 мас. % в указанной фармацевтической композиции представлен в Таблице 3.

 Примеры микроtableтток мелатонина на одну капсулу – в интервале значений 1,5 до 6,0 мг, а процентное содержание: 0,32-24,76 мас. % в указанной фармацевтической композиции представлен в Таблице 4.

15 Технический результат достигается также тем, что предложена **лекарственная форма** с модифицированным высвобождением, предназначенная для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, обеспечивающая улучшение состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющая собой твердую желатиновую капсулу, содержащую **дифенгидрамин или фармацевтически приемлемую соль дифенгидрамина (например, гидрохлорид) в количестве 25 мг с немедленным высвобождением и мелатонина в количестве 3 мг с пролонгированным высвобождением на одну капсулу**, при котором смесь для капсулирования выполнена в виде гранул, содержащих в качестве фармацевтической субстанции дифенгидрамина гидрохлорид, диспергированный в наполнителе, в качестве связующий компонент, дезинтегрант, глйдант и лубрикант. Предпочтительно (без ограничения), наполнитель

20

25

представляет собой лактозы моногидрат. Также предпочтительно (без ограничения), связующий компонент представляет собой поливинилпирролидон, дезинтегрант – крахмал прежелатинизированный, глидант – кремния диоксид коллоидный, а лубрикант – магния стеарат. Специалисту при этом понятно, что в альтернативных вариантах осуществления изобретения могут также использоваться другие наполнители, связующие компоненты, дезинтегранты, глиданты и лубриканты, используемые в данной области техники. Например, в качестве наполнителя могут быть использованы крахмал, глюкоза, сахароза, лактоза (молочный сахар) магния карбонат основной, магния окись, натрия хлорид, натрия гидрокарбонат, желатин, метилцеллюлоза (МЦ), натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na КМЦ), кальция карбонат, кальция фосфат двузамещенный, глицин, декстрин, амилопектин, ультраамилопектин, сорбит, маннит, пектин; в качестве связующих веществ могут использоваться вода очищенная, спирт этиловый, крахмальный клейстер, сахарный сироп, растворы: карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), оксиэтил целлюлозы (ОЭЦ), окипропилметилцеллюлозы (ОПМЦ); поливинилового спирта (ПВС), поливинилпирролидон (ПВП), альгиновая кислота, натрия альгикат, желатин; в качестве глидантов – крахмал, тальк, полиэтиленоксид-4000; в качестве смазывающего вещества (лубриканта) – стеариновая кислота и ее фармацевтически приемлемые соли: кальция стеарат и магния стеарат.

Также технический результат в настоящем изобретении достигается тем, что предложены таблетки, покрытые оболочкой, содержащие в качестве фармацевтической субстанции мелатонин, в качестве наполнителя – целлюлозу микрокристаллическую, а также компонент, оказывающий пролонгированное или модифицированное действие, содержащий: поливинилацетат – 80 мас. %, повидон – 19 мас. %, натрия лаурилсульфат – 0,8 мас. %, кремния диоксид в качестве лубриканта – 0,2 мас. % магния стеарат, пленочную оболочку, включающую гипромеллозу, оксид железа желтый, лактозы моногидрат и триацетин, при следующем соотношении ингредиентов на 1 капсулу, мас. %:

Дифенгидрамина гидрохлорид	8,72
Лактозы моногидрат	47,59
Поливинилпирролидон	1,39
Крахмал прежелатинизированный	0,32

Кремния диоксид коллоидный	0,17
Магния стеарат	0,35
Мелатонин	0,32
Целлюлоза микрокристаллическая	3,77
Поливинилацетат (80 мас. %), повидон (19 мас. %), натрия лаурилсульфат (0,8 мас. %), кремния диоксид (0,2 мас. %)	2,09
Магния стеарат	0,07
Пленочная оболочка (Гипромеллоза, Оксид железа желтый, Лактозы моногидрат, Триацетин)	0,28

Технический результат в настоящем изобретении достигается также тем, что предложена **лекарственная форма с модифицированным высвобождением**, предназначенная для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, обеспечивающая улучшение состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющая собой твердую желатиновую капсулу с модифицированным высвобождением **активных веществ, содержащую в качестве активных веществ дифенгидрамина или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 25 мг с немедленным высвобождением и мелатонин в количестве 3 мг с пролонгированным высвобождением на одну капсулу**, содержащую смесь для капсулирования в виде гранул, содержащих в качестве фармацевтической субстанции дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве наполнителя лактозы моногидрат, в качестве связующего компонента - поливинилпирролидон, в качестве дезинтегранта - крахмал прежелатинизированный, в качестве глиданта- кремния диоксид коллоидный, в качестве лубриканта- магния стеарат, и микротаблеток, покрытых оболочкой, содержащих в качестве фармацевтической субстанции мелатонин, в качестве наполнителя целлюлозу микрокристаллическую, компонент, оказывающий пролонгированное или модифицированное действие состав которого содержит: поливинилацетат – 80 мас. %, повидон – 19 мас. %, натрия лаурилсульфат – 0,8 мас. %, кремния диоксид – 0,2 мас. %, в

качестве лубриканта – магния стеарат, пленочную оболочку, включающую гипромеллозу, оксид железа желтый, лактозы моногидрат и триацетин, при следующем соотношении ингредиентов на 1 капсулу, мг:

Дифенгидрамина гидрохлорид	25,00
Лактозы моногидрат	136,50
Поливинилпирролидон	4,00
Крахмал прежелатинизированный	3,00
Кремния диоксид коллоидный	0,50
Магния стеарат	1,00
Мелатонин	3,00
Целлюлоза микрокристаллическая	10,80
Поливинилацетат (80 мас. %), повидон (19 мас. %), натрия лаурилсульфат (0,8 мас. %), кремния диоксид (0,2 мас. %)	6,00
Магния стеарат	0,20
Пленочная оболочка (Гипромеллоза, Оксид железа желтый, Лактозы моногидрат, Триацетин)	0,80

5

Примеры состава твердых желатиновых капсул с модифицированным высвобождением, содержащих дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 25 мг и мелатонин в количестве 3 мг на одну капсулу приведены в Таблице 5.

10 Таблица 5. Состав твердых желатиновых капсул с модифицированным высвобождением, содержащих дифенгидрамина гидрохлорид (25 мг) и мелатонин (3 мг)

Наименование компонентов	Содержание в %	Содержание в мг/кап	Назначение
<i>Дифенгидрамин (смесь для капсулирования)</i>			
Дифенгидрамина гидрохлорид	8,72	25,00	Фармацевтическая субстанция
Лактозы моногидрат	47,59	136,50	Наполнитель
Поливинилпирролидон	1,39	4,00	Связующее
Крахмал прежелатинизированный	1,05	3,00	Дезинтегрант

Кремния диоксид коллоидный	0,17	0,50	Глидант
Магния стеарат	0,35	1,00	Лубрикант
Итого смеси для капсулирования:		170,00	-
<i>Мелатонин (таблетки, покрытые пленочной оболочкой)</i>			
Мелатонин	1,05	3,00	Фармацевтическая субстанция
Целлюлоза микрокристаллическая	3,77	10,80	Наполнитель
поливинилацетат (80 мас. %), повидон (19 мас. %), натрия лаурилсульфат (0,8 мас. %), кремния диоксид (0,2 мас. %)	2,09	6,00	Матричный агент
Магния стеарат	0,07	0,20	Лубрикант
Пленочная оболочка (Гипромеллоза, Оксид железа желтый, Лактозы моногидрат, Триацетин)	0,28	0,80	Оболочка
Итого масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:		20,80	-
Твердая желатиновая капсула №0 прозрачн/прозрачн	33,47	96,00	Капсула
Итого масса наполненной капсулы:		286,80	-

Технический результат в настоящем изобретении достигается также тем, что предложена фармацевтическая композиция и изготовленная на ее основе **лекарственная форма с модифицированным высвобождением**, предназначенная для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, обеспечивающая улучшение состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющая собой твердую желатиновую капсулу с модифицированным высвобождением, содержащая в качестве активных веществ **дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 25 мг с немедленным высвобождением и мелатонин в количестве 3 мг с пролонгированным высвобождением на одну капсулу**, а также вспомогательные компоненты, включая наполнитель, дезинтегрант, глидант и лубрикант, причем в качестве наполнителя указанная лекарственная форма содержит лактозы моногидрат, в качестве связующего компонента – поливинилпирролидон, в качестве дезинтегранта - крахмал прежелатинизированный, в качестве глиданта- кремния диоксид коллоидный, в качестве лубриканта- магния стеарат, и таблеток, покрытых оболочкой, содержащих в качестве фармацевтической субстанции мелатонин, в качестве наполнителя – целлюлозу микрокристаллическую, компонент, оказывающий пролонгированное или модифицированное действие, содержащий: поливинилацетат – 80 мас. %, повидон – 19 мас. %, натрия лаурилсульфат – 0,8 мас. %, кремния диоксид – 0,2 мас. %, в качестве лубриканта – магния стеарат, пленочную оболочку, включающую гипромеллозу, оксид железа желтый, лактозы моногидрат и триацетин, при следующем соотношении ингредиентов на 1 капсулу, мас. %:

Дифенгидрамина гидрохлорид	10,95
Лактозы моногидрат	59,76
Поливинилпирролидон	1,75
Крахмал прежелатинизированный	1,31
Кремния диоксид коллоидный	0,22
Магния стеарат	0,44
Мелатонин	0,66

Целлюлоза микрокристаллическая	2,36
Поливинилацетат – 80 мас. %, повидон – 19 мас.%, натрия лаурилсульфат – 0,8 мас.%, кремния диоксид – 0,2 мас.%	1,31
Магния стеарат	0,04
Пленочная оболочка (Гипромеллоза, Оксид железа желтый, Лактозы моногидрат, Триацетин)	0,18

Технический результат в настоящем изобретении достигается также тем, что предложена **лекарственная форма**, предназначенная для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, обеспечивающая улучшение состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющая собой твердую желатиновую капсулу с модифицированным высвобождением **активных веществ, содержащую в качестве активных веществ дифенгидрамина или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 25 мг с немедленным высвобождением и мелатонин в количестве 3 мг с пролонгированным высвобождением на одну капсулу**, при котором смесь для капсулирования в виде гранул, содержащих в качестве фармацевтической субстанции дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве наполнителя – лактозы моногидрат, в качестве связующего компонента - поливинилпирролидон, в качестве дезинтегранта - крахмал прежелатинизированный, в качестве глиданта- кремния диоксид коллоидный, в качестве лубриканта- магния стеарат, и таблеток, покрытых оболочкой, содержащих в качестве фармацевтической субстанции мелатонин, в качестве наполнителя целлюлозу микрокристаллическую, компонент, оказывающий пролонгированное или модифицированное действие состав которого содержит поливинилацетат 80%, повидон 19%, натрия лаурилсульфат 0,8%, кремния диоксид 0,2%, в качестве лубриканта – магния стеарат, пленочную оболочку, включающую гипромеллозу, оксид железа желтый, лактозы моногидрат и триацетин, при следующем соотношении ингредиентов на 1 капсулу, мг:

Дифенгидрамина гидрохлорид	50,00
Лактозы моногидрат	273,00
Поливинилпирролидон	8,00
Крахмал прежелатинизированный	6,00
Кремния диоксид коллоидный	1,00
Магния стеарат	2,00
Мелатонин	3,00
Целлюлоза микрокристаллическая	10,80
Поливинилацетат 80%, повидон 19%, натрия лаурилсульфат 0,8%, кремния диоксид 0,2%	6,00
Магния стеарат	0,20
Пленочная оболочка (Гипромеллоза, Оксид железа желтый, Лактозы моногидрат, Триацетин)	0,80

Примеры состава твердых желатиновых капсул с модифицированным высвобождением активных веществ, включая дифенгидрамина гидрохлорид (50 мг) и мелатонин (3 мг), приведены в Таблице 6.

- 5 Таблица 6. Состав твердых желатиновых капсул с модифицированным высвобождением активных веществ, содержащих дифенгидрамина гидрохлорид (50 мг на одну капсулу) и мелатонин (3 мг на одну капсулу).

Наименование компонентов	Содержание в %	Содержание в мг/кап	Назначение
<i>Дифенгидрамин (смесь для капсулирования)</i>			
Дифенгидрамина гидрохлорид	10,95	50,00	Фармацевтическая субстанция
Лактозы моногидрат	59,76	273,00	Наполнитель
Поливинилпирролидон	1,75	8,00	Связующее
Крахмал прежелатинизированный	1,31	6,00	Дезинтегрант
Кремния диоксид коллоидный	0,22	1,00	Глидант
Магния стеарат	0,44	2,00	Лубрикант
Итого смеси для капсулирования:		340,00	-
<i>Мелатонин (таблетки, покрытые пленочной оболочкой)</i>			

Мелатонин	0,66	3,00	Фармацевтическая субстанция
Целлюлоза микрокристаллическая	2,36	10,80	Наполнитель
Поливинилацетат 80%, повидон 19%, натрия лаурилсульфат 0,8%, кремния диоксид 0,2%	1,31	6,00	Матричный агент
Магния стеарат	0,04	0,20	Лубрикант
Пленочная оболочка (Гипромеллоза, Оксид железа желтый, Лактозы моногидрат, Триацетин)	0,18	0,80	Оболочка
Итого масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:		20,80	-
Твердая желатиновая капсула №0 прозрачн/прозрачн	21,02	96,00	Капсула
Итого масса наполненной капсулы:		456,80	-

Подробный пример осуществления способа получения твердых желатиновых капсул с модифицированным высвобождением дифенгидрамина гидрохлорида и мелатонина, который включает:

подготовку сырья, в том числе, просев сырья, при котором

магния стеарат просеивают вручную через сито 0,5 мм, остатки на сите протирают вручную, дифенгидрамина гидрохлорид просеивают через сито 0,25 мм, мелатонин просеивают, в том числе, на вибросите CISA RP 200 N через сито 0,50 мм,

10 целлюлозу микрокристаллическую 102, лактозы моногидрат 200, крахмал прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный, Коллидон SR просеивают, в том числе, на вибросите CISA RP200 N через сито 0,5 мм;

взвешивание сырья, при котором каждое наименование сырья взвешивают в отдельные чистые емкости, маркируют и передают на следующие стадии.

15 **приготовление 40 % раствора увлажнителя, при котором** в воду очищенную при постоянном перемешивании вносят повидон в полном объеме, причем перемешивание проводят до полного растворения повидона (при визуальном контроле),

приготовление смеси для капсулирования (Дифенгидрамин), включающей:

предварительное перемешивание, при котором в миксер-гранулятор загружают дифенгидрамина гидрохлорид, лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный, аэросил и осуществляют перемешивание компонентов до однородного состояния (контроль визуальный),

5 **влажную грануляцию**, при которой в миксер-гранулятор при перемешивании смеси вносят весь раствор увлажнителя, с перемешиванием до получения однородного рассыпчатого гранулята (при визуальном контроле),

сушку гранулята, при котором гранулят сушат в сушильном шкафу (сушилке с псевдоожиженным слоем),

10 **калибровку гранулята**, при котором гранулят просеивают,

опудривание, при котором в смеситель загружают полученный гранулят и магния стеарат и проводят перемешивание компонентов до однородного состояния при визуальном контроле,

15 **приготовление смеси для таблетирования на основе Мелатонина, включающей предварительное перемешивание (тритурация)**, при котором в смеситель загружают Мелатонин, часть Целлюлозы микрокристаллической (в количестве, равном количеству Мелатонина) и осуществляют перемешивание компонентов до однородного состояния при визуальном контроле,

20 **основное перемешивание**, при котором в смеситель загружают оставшуюся часть Целлюлозы и осуществляют перемешивание компонентов до однородного состояния при визуальном контроле,

загрузку в смеситель Коллидона SR и проводят перемешивание компонентов до однородного состояния при визуальном контроле,

25 **опудривание**, при котором в смеситель загружают полученную смесь, магния стеарат и проводят перемешивание компонентов до однородного состояния при визуальном контроле,

и процесс таблетирования.

В отдельных предпочтительных (неограничивающих) вариантах осуществления изобретения параметры предварительное перемешивание выбирают исходя из объема

лабораторной серии в 1000 капсул. Наиболее предпочтительно (без ограничения), используют следующие параметры перемешивания:

Объем чаши – 1,0 л.

Скорость перемешивания – 15 об/мин.

5 Время перемешивания – 2 минуты.

Также в отдельных предпочтительных (неограничивающих) вариантах осуществления изобретения параметры перемешивания на стадии влажного гранулирования выбирают исходя из объема лабораторной серии в 1000 капсул. Наиболее предпочтительно (без ограничения), используют следующие параметры перемешивания:

10

Объем чаши – 1,0 л.

Скорость перемешивания – 300 об/мин.

Время перемешивания – 2 минуты.

15 Специалист в данной области может модифицировать вышеуказанные параметры перемешивания в зависимости от объема серии.

Также в отдельных предпочтительных (неограничивающих) вариантах осуществления изобретения параметры сушки гранулята выбирают, в зависимости от используемого оборудования, исходя из объема лабораторной серии в 1000 капсул. Наиболее предпочтительно (без ограничения), используют следующие параметры сушки:

20

Температура входящего воздуха 50-60°C.

Время сушки 1-3 ч

Остаточная влажность гранулята от 1,0 до 3,0%.

25 Также в отдельных предпочтительных (неограничивающих) вариантах осуществления изобретения на стадии калибровки гранулята гранулят просеивают на Вибросите CISA RP200 N через сито 0,500 мм (0,710 мм), а остатки протирают через сито 0,500 мм (0,710 мм) вручную.

30 Также в отдельных предпочтительных (неограничивающих) вариантах осуществления изобретения параметры перемешивания на стадии опудривания выбирают исходя из объема лабораторной серии в 1000 капсул. Наиболее предпочтительно (без ограничения), используют следующие параметры перемешивания:

Объем чаши – 1,0 л.

Скорость перемешивания – 15,0 об/мин.

Время перемешивания – 3 минуты.

5 Также в отдельных предпочтительных (неограничивающих) вариантах осуществления изобретения параметры перемешивания на стадии приготовления смеси для таблетирования на основе Мелатонина выбирают исходя из объема лабораторной серии в 15000 таблеток. Наиболее предпочтительно (без ограничения), используют следующие параметры перемешивания:

Объем чаши – 1,0 л.

Скорость перемешивания – 15 об/мин.

10 Время перемешивания – 10 минут.

15 Также в отдельных предпочтительных (неограничивающих) вариантах осуществления изобретения параметры перемешивания на стадии основного перемешивания выбирают исходя из объема лабораторной серии в 15000 таблеток. Наиболее предпочтительно (без ограничения), используют следующие параметры перемешивания:

Объем чаши – 1,0 л.

Скорость перемешивания – 15 об/мин.

Время перемешивания – 10 минут.

20 Также в отдельных предпочтительных (неограничивающих) вариантах осуществления изобретения параметры перемешивания после добавления Kollidon SR выбирают исходя из объема лабораторной серии в 15000 таблеток. Наиболее предпочтительно (без ограничения), используют следующие параметры перемешивания:

Объем чаши – 1,0 л.

Скорость перемешивания – 15 об/мин.

25 Время перемешивания – 10 минут.

Также в отдельных предпочтительных (неограничивающих) вариантах осуществления изобретения параметры перемешивания на стадии опудривания выбирают исходя из

Объем чаши – 1,0 л.

30 Скорость перемешивания – 15 об/мин.

Время перемешивания – 3 минуты.

Наконец, в отдельных предпочтительных (неограничивающих) вариантах осуществления изобретения таблетирование осуществляют на таблеточном прессе FutorqueX-1, а именно, на пресс-инструменте с геометрией 3,00 мм, круглой формы.

5 На всех вышеуказанных стадиях специалист в данной области может модифицировать вышеуказанные параметры перемешивания, сушки или таблетирования в зависимости от объема серии и от вида используемого оборудования.

После настройки средней массы таблеток проводят настройку таблеточного пресса по остальным показателям:

- 10
- твердость – 40-70 Н;
 - истираемость – не более 0,5%;
 - высота – не более 2,5 мм;
 - отклонения от средней массы 20 таблеток - отклонения от средней массы не должны превышать 10,0 %.

15 После настройки таблеточного пресса проводят процесс таблетирования до полного расходования смесей для таблетирования. В процессе таблетирования не реже одного раза за 10 минут проводят контроль средней массы таблеток, твердости таблеток.

В течение процесса таблетирования таблетки собирают в маркированные емкости. После окончания процесса емкости закрывают. Проводят репрезентативный отбор таблеток
20 для проведения промежуточного контроля, согласно спецификации.

Далее осуществляют покрытие таблеток-ядер оболочкой, который включает процесс приготовления пленочной суспензии, в процессе нанесения пленочной оболочки используют 18% пленочную суспензию. Устанавливают перемешивание воды очищенной так, чтобы образовалась воронка на поверхности воды. Вносят постепенно сухую
25 пленочную оболочку, не допуская образования агломератов на поверхности раствора, затем после снижают скорость перемешивания так, чтобы не происходило пенообразование, и оставляют раствор перемешиваться 45 минут.

Затем осуществляют нанесение оболочки, с использованием, в том числе, модульной установки BOSCH "Solidlab1".

Перед осуществлением процесса нанесения оболочки нагревают таблетки до 37-39°C при периодическом перемешивании в барабане коатера, в том числе, модульной установки BOSCH "Solidlab1".

5 По достижении температуры таблеток начинают распыление пленочной суспензии. Процесс нанесения оболочки осуществляют при температуре продукта 35-40°C. В процессе контролируют внешний вид таблеток и привес оболочки. Процесс нанесения оболочки осуществляют до получения средней массы таблеток 20,80 мг \pm 10,0%.

При достижении заданной массы таблеток процесс останавливают и охлаждают таблетки до температуры не выше 33 °C. После окончания процесса емкости закрывают.

10 Затем осуществляют репрезентативный отбор таблеток для проведения промежуточного контроля, согласно спецификации. Таблетки, покрытые оболочкой, хранят в закрытых емкостях.

Далее осуществляют капсулирование, которое проводят в 2 этапа:

15 На первом этапе осуществляют фасовку смеси для капсулирования (Дифенгидрамин), которую осуществляют, в том числе, на автоматической капсульной установке BOSCH GKF702.

Далее фасовку таблеток, покрытых пленочной оболочкой осуществляют в твердые желатиновые капсулы № 0, наполненные смесью для капсулирования. (Дифенгидрамин),

20 В начале процесса проводят настройку капсульной установки BOSCH GKF702 на пустых капсулах. По результатам настройки проверяют правильность работы:

- узла ориентации капсул;
- узла раскрытия капсул;
- узла отбраковки капсул;
- узла закрытия капсул;

25

- узла выталкивания капсул.

Капсульная установка – установка для капсулирования – BOSCH GKF702 считается настроенной правильно при правильной работе всех узлов, при этом пустые капсулы на выходе:

- должны иметь правильную форму без замятий;

5 - капсулы должны быть закрыты.

После настройки установки для капсулирования загружают смесь в бункер и осуществляют, в том числе, настройку установки для выпуска капсул средней массой:

- для дозировки 25 мг + 3 мг – общий вес - 266,00 мг

- для дозировки 50 мг + 3 мг – общий вес - 436,00 мг

10 При получении наполненных капсул требуемой средней массы осуществляют контроль:

- распадаемости капсул со смесью – не более 20 мин;

- отклонения от средней массы на 20 капсулах - $\pm 10,0\%$ (для дозировки 25 мг + 3 мг) и $\pm 7,5\%$ (для дозировки 50 мг + 3 мг).

15 После окончания настройки процесса наполнения капсул смесью, проводят фасовку таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в капсулы.

Во время фасовки одну таблетку, покрытую пленочной оболочкой, помещают в капсулу, содержащую смесь с Дифенгидраминам.

20 После настройки установки для капсулирования, таблетки загружают в бункер и осуществляют настройку установки для капсулирования на выпуск капсул средней массой:

В том числе, для дозировки 25 мг + 3 мг общим весом 286,80 мг или, в том числе, для дозировки 50 мг + 3 мг общим весом 456,80 мг

При получении наполненных капсул требуемой средней массы осуществляют контроль:

25 - распадаемости капсул со смесью – не более 20 мин;

- отклонения от средней массы на 20 капсулах - $\pm 10,0\%$ (для дозировки 25 мг + 3 мг) и $\pm 7,5\%$ (для дозировки 50 мг + 3 мг).

При положительном результате промежуточного контроля проводят процесс капсулирования до полного расходования смеси для капсулирования и таблеток. Не реже одного раза за 10 минут осуществляют контроль:

- средней массы наполненных капсул;
- 5 - внешнего вида капсул.

В течение процесса наполненные капсулы собирают в маркированные емкости.

После окончания процесса емкости с капсулами закрывают. Осуществляют репрезентативный отбор наполненных капсул для проведения контроля, согласно спецификации.

10 При положительном контроле капсулы передаются **на стадию упаковки, которая осуществляется следующим образом:**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, фасуют, например, в блистер ПВХ/Алю на автоматической блистерной установке, в том числе, на DPP260ki-2.

Параметры формования ячеек блистера:

- 15 Давление – 6 бар;
- Температура формования – 110 - 120°C
- Параметры запайки:
- Температура запайки – 130 - 140°C;
- Давление – 6 бар;
- 20 Скорость – 18 циклов/мин;
- Температура охлаждающей жидкости - 10°C.

В конце процесса осуществляют контроль герметичности блистеров при помощи, в том числе, тестера Erweka VDT/S. Обязательному контролю герметичности подлежат первые и последние полученные блистеры.

25 Разработанные составы в указанных интервалах значений предлагаемых фармацевтических композиции, а также предлагаемая лекарственная форма, изготавливаемая описанным способом на основе предлагаемых составов, обеспечивают устойчивость и стабильность свойств. Полученная лекарственная форма обеспечивает устойчивость, стабильность при хранении и практическое отсутствие побочных эффектов.

Благодаря предлагаемым изобретениям, которые легли в основу изготавливаемых по указанному способу лекарственных форм, можно повысить терапевтическую эффективность заявленного состава посредством:

- 5 - лекарственной формы модифицированного высвобождения, изготовленной на основе фармацевтической композиции,
- эффективного периода действия препарата на основе заявленного состава,
- посредством упрощения схемы воздействия применяемой лекарственной формы.

Вышеописанные примеры иллюстрируют, но не ограничивают применение указанных составов и способов заявляемых изобретений.

10 Все представленные изобретения промышленно применимы, прошли лабораторные испытания, реализуемы практически и найдут широкое применение в фармацевтической промышленности, а именно подтверждено:

- применение вышеуказанной фармацевтической композиции,
- применение предложенной лекарственной формы,
- 15 - применение способа получения предложенной лекарственной формы.

Каждое из предлагаемых изобретений промышленно применимо в области фармацевтики, обеспечивает устойчивость заявленных свойств, сохранение стабильности свойств на срок не менее 3 лет.

20 Применение предлагаемых изобретений увеличивает ассортиментный перечень лекарственных форм.

Кроме того, предложенный способ получения лекарственной формы обеспечивает устойчивость свойств лекарственной формы, сохранение стабильности свойств на срок не менее 3 лет.

25 Таким образом, достигнут желаемый технический результат созданием предназначенных для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, обеспечивающих улучшение состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния:

- 30 - фармацевтической композиции, которая повышает терапевтическую активность заявленного количественного и качественного состава ингредиентов за счет мгновенного

начала действия и за счет эффективного и продолжительного действия состава ингредиентов,

- лекарственной формы, посредством которой обеспечено, при введении указанного фармацевтического состава, упрощение схемы воздействия заявляемого
5 качественного и количественного состава ингредиентов,

- а также способа получения указанной лекарственной формы на основе предлагаемой фармацевтической композиции,

а также технический результат достигнут увеличением ассортимента перечня фармацевтических композиций, лекарственных форм, предназначенных для
10 регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, обеспечивающих улучшение состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния.

15

ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

Предлагаемая группа изобретений промышленно применима, реализована на практике, о чём свидетельствуют предоставленные примеры осуществления изобретений, найдут широкое применение в фармацевтике, как в России, так и за ее пределами для
20 регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, обеспечивающих улучшение состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния.

25

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

1. Патент РФ на изобретение № 2485949 "ТАБЛЕТКА МЕЛАТОНИНА И СПОСОБЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ", патобладелец – "Фармасьютикал Продакшнс Инк" (US), опубликован 27.06.2013, МПК: А61К 31/40, А61К 31/70, А61К
30 47/48, А61К 47/32, А61Р 25/20.

2. Патент РФ на изобретение № 2560840 "СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БЕССОННИЦЫ", патентообладатель – "НЕУРИМ ФАРМАСЬЮТИКАЛС (1991) ЛТД." (IL) опубликован 20.08.2015, МПК: А61К 31/4045, А61К 9/22, А61К 9/52, А61Р 25/20.

3. Заявка на изобретение РФ № 2015156033 "ТВЕРДАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
5 ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ПРЕДНАЗНАЧЕННАЯ ДЛЯ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ, ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ, ОДНОГО АКТИВНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИНГРЕДИЕНТА В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ", заявитель – "МАКНЕЙЛ АБ" (SE), опубликована 13.07.2017, МПК: А61К 9/36.

4. Патент РФ № 2620855 "Фармацевтическая композиция для профилактики и
10 лечения нарушений сна", патентообладатель – Общество с ограниченной ответственностью "ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ" (RU), опубликован 30.05.2017, МПК: А61К 9/48, А61К 9/20, А61К 9/16, А61К 31/4402, А61К 31/4045, А61Р 25/20.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, включающая дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 20 до 60 мг и мелатонин в количестве от 1,5 до 6,0 мг.

10

2. Фармацевтическая композиция о для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, включающая дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 20 до 60 мг и мелатонин в количестве от 1,5 до 6,0 мг, при следующем составе ингредиентов, мг:

15

Дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемая соль	20,00-60,00
Лактозы моногидрат	51,67- 265,83
Поливинилпирролидон (Повидон)	4,00-8,25
Крахмал прежелатинизированный	3,00-6,19
Кремния диоксид коллоидный	0,50-1,03
Магния стеарат	1,00-2,06
Мелатонин	1,5-6,0
Целлюлоза микрокристаллическая	10,54-47,25
Смесь Поливинилацетата с поливинилпирролидоном	5,86-41,58
Магния стеарат	0,19-0,21
Пленочная оболочка	0,78-0,82

3. Фармацевтическая композиция для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, включающая дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 20 до 60 мг и мелатонин в количестве от 1,5 до 6,0 мг, при следующем составе ингредиентов, мас. %:

Дифенгидрамин	или	его	4,37-20,92
фармацевтически приемлемая соль			
Лактозы моногидрат			16,16-83,14
Поливинилпирролидон			1,39-2,58
Крахмал прежелатинизированный			0,32-1,93
Кремния диоксид коллоидный			0,17-0,32
Магния стеарат			0,35-0,64
Мелатонин			0,32-24,76
Целлюлоза микрокристаллическая			3,77-16,9
Смесь Поливинилацетата с поливинилпирролидоном			2,09-14,83
Магния стеарат			0,07-1,01
Пленочная оболочка			0,28-4,13

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, где фармацевтически приемлемая соль дифенгидрамина представляет собой дифенгидрамина гидрохлорид.

5. Лекарственная форма, предназначенная для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющая собой твердую желатиновую капсулу, содержащую порошок и гранулы, содержащие дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль с немедленным высвобождением в количестве от 20 до 60 мг и фармацевтически приемлемые

вспомогательные компоненты и микротаблетку с пролонгированным или модифицированным высвобождением, содержащую от 1,5 до 6,0 мг мелатонина и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты.

6. Лекарственная форма с модифицированным высвобождением, предназначенная для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющая собой твердую желатиновую капсулу, содержащую порошок и гранулы, содержащие дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 20 до 60 мг с немедленным высвобождением и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, включая лактозы моногидрат, поливинилпирролидон, крахмал прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный и магния стеарат, и микротаблетку с пролонгированным высвобождением, содержащую от 1,5 до 6,0 мг мелатонина и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, включая компоненты ядра микротаблетки – целлюлозу микрокристаллическую, смесь поливинилацетата с поливинилпирролидоном и магния стеарат – и пленочную оболочку микротаблетки, при следующем соотношении ингредиентов, мас. %:

Твердая желатиновая капсула:

Дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемая соль	4,37-20,92
Лактозы моногидрат	16,16 - 83,14
Поливинилпирролидон	1,39-2,58
Крахмал прежелатинизированный	1,05-1,93
Кремния диоксид коллоидный	0,17-0,32
Магния стеарат	0,35-0,64

Микротаблетка:

Мелатонин	0,32-24,76
Целлюлоза микрокристаллическая	3,77-16,9
Смесь Поливинилацетата с поливинилпирролидоном	2,09-14,83

Магния стеарат	0,07-1,01
Пленочная оболочка	0,28-4,13

7. Лекарственная форма с модифицированным высвобождением, предназначенная для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющая собой твердую желатиновую капсулу, содержащую порошок и гранулы, содержащие дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 20 до 60 мг и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, включая лактозы моногидрат, поливинилпирролидон (повидон), крахмал прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный и магния стеарат, и микротаблетку, содержащую от 1,5 до 6,0 мг мелатонина и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, включая компоненты ядра микротаблетки – целлюлозу микрокристаллическую, смесь поливинилацетата с поливинилпирролидоном и магния стеарат – и пленочную оболочку микротаблетки, при следующем соотношении ингредиентов, мг:

Твердая желатиновая капсула:

Дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемая соль	20,00-60,00
Лактозы моногидрат	51,67- 265,83
Поливинилпирролидон (Повидон)	4,00-8,25
Крахмал прежелатинизированный	3,00-6,19
Кремния диоксид коллоидный	0,50-1,03
Магния стеарат	1,00-2,06;

Микротаблетка:

Мелатонин	1,5-6,0
Целлюлоза микрокристаллическая	10,54-47,25
Смесь Поливинилацетата с поливинилпирролидоном	5,86-41,58
Магния стеарат	0,19-0,21

Пленочная оболочка

0,78-0,82.

8. Способ получения лекарственной формы с модифицированным высвобождением, предназначенной для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющей собой твердую желатиновую капсулу, содержащую порошок и гранулы, содержащие от 20 до 60 мг дифенгидрамина или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, и микротаблетку, содержащую от 1,5 до 6,0 мг мелатонина и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, включая компоненты ядра микротаблетки и пленочную оболочку микротаблетки, при котором получают порошок и гранулы с дифенгидраминам или его фармацевтически приемлемой солью, получают микротаблетку мелатонина, компонуют порошок с гранулами и таблетки в твердую желатиновую капсулу.

9. Способ получения лекарственной формы с модифицированным высвобождением, предназначенной для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющей собой твердую желатиновую капсулу, содержащую порошок и гранулы, содержащие от 20 до 60 мг дифенгидрамина или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, включая лактозы моногидрат, поливинилпирролидон, крахмал прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный и магния стеарат, и микротаблетку, содержащую от 1,5 до 6,0 мг мелатонина и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, включая компоненты ядра микротаблетки – целлюлозу микрокристаллическую, смесь поливинилацетата с поливинилпирролидоном и магния стеарат – и пленочную оболочку микротаблетки, при котором получают порошок и гранулы с дифенгидраминам или его фармацевтически приемлемой солью, получают микротаблетку мелатонина, компонуют порошок с

5 гранулами и таблетки в твердую желатиновую капсулу любым доступным способом вышеописанные гранулы и микроtableткИ фасуют, используют для фасовки количественные и качественные критерии состава твердой желатиновой капсулы с модифицированным высвобождением, содержащей порошок и гранулы, содержащие от 20 до 60 мг дифенгидрамина или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, включая лактозы моногидрат, поливинилпирролидон, крахмал прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный и магния стеарат, и микроtableтку, содержащую от 1,5 до 6,0 мг мелатонина и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, включая компоненты ядра микроtableтки – целлюлозу микрокристаллическую, смесь поливинилацетата с поливинилпирролидоном и магния стеарат – и пленочную оболочку микроtableтки, при следующем соотношении ингредиентов, мас.% :

Твердая желатиновая капсула:

Дифенгидрамин или его фармацевтически приемлема соль	4,37-20,92
Лактозы моногидрат	16,16 - 83,14
Поливинилпирролидон	1,39-2,58
Крахмал прежелатинизированный	0,32-1,93
Кремния диоксид коллоидный	0,17-0,32
Магния стеарат	0,35-0,64;

Микроtableтка:

Мелатонин	0,32-24,76
Целлюлоза микрокристаллическая	3,77-16,9
Смесь Поливинилацетата с поливинилпирролидоном	2,09-14,83
Магния стеарат	0,07-1,01
Пленочная оболочка	0,28-4,13.

15 10. Способ получения лекарственной формы, предназначенной для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей и

для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющей собой твердую желатиновую капсулу, содержащую порошок и гранулы, содержащие от 20 до 60 мг дифенгидрамина или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, и микротаблетку, содержащую от 1,5 до 6,0 мг мелатонина и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, включая компоненты ядра микротаблетки – целлюлозу микрокристаллическую, смесь поливинилацетата с поливинилпирролидоном и магния стеарат – и пленочную оболочку микротаблетки, при котором получают порошок и гранулы с дифенгидрамина гидрохлорида, получают микротаблетку мелатонина, компонуют порошок с гранулами и таблетки в твердую желатиновую капсулу любым доступным способом вышеописанные гранулы и микротаблетки фасуют, используют для фасовки количественные и качественные критерии состава твердой желатиновой капсулы с модифицированным высвобождением, содержащей порошок и гранулы, содержащие от 20 до 60 мг дифенгидрамина или его фармацевтически приемлемой соли и указанные фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, и микротаблетку содержащую от 1,5 до 6,0 мг мелатонина и указанные фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, при следующем соотношении ингредиентов, мг:

Твердая желатиновая капсула:

Дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемая соль	20,00-60,00
Лактозы моногидрат	51,67- 265,83
Поливинилпирролидон (Повидон)	4,00-8,25
Крахмал прежелатинизированный	3,00-6,19
Кремния диоксид коллоидный	0,50-1,03
Магния стеарат	1,00-2,06

Микротаблетка:

Мелатонин	1,5-6,0
Целлюлоза микрокристаллическая	10,54-47,25
Смесь Поливинилацетата с поливинилпирролидоном	5,86-41,58
Магния стеарат	0,19-0,21
Пленочная оболочка	0,78-0,82

11. Лекарственная форма, предназначенная для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, обеспечивающая улучшение состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющая собой твердую желатиновую капсулу с дифенгидраминам или его фармацевтически приемлемой солью в количестве 25 мг и мелатонином в количестве 3 мг на одну капсулу с модифицированным высвобождением, при котором смесь для капсулирования в виде гранул, содержащих в качестве фармацевтической субстанции дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве наполнителя - лактозы моногидрат, в качестве связующего компонента - поливинилпирролидон, в качестве дезинтегранта - крахмал прежелатинизированный, в качестве глиданта- кремния диоксид коллоидный, в качестве лубриканта- магния стеарат, и таблеток, покрытых оболочкой, содержащих в качестве фармацевтической субстанции мелатонин, в качестве наполнителя - целлюлозу микрокристаллическую, компонент, оказывающий модифицированное действие состав которого содержит поливинилацетат (80 мас. %), повидон (19 мас. %), натрия лаурилсульфат (0,8 мас. %), кремния диоксид (0,2 мас. %), в качестве лубриканта - магния стеарат, пленочную оболочку, включающую такие компоненты, как гипромеллоза, оксид железа желтый, лактозы моногидрат, триацетин, при следующем соотношении

ингредиентов на 1 капсулу, мас. %:

Гранулы:

Дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемая соль	8,72
Лактозы моногидрат	47,59
Поливинилпирролидон	1,39
Крахмал прежелатинизированный	1,05
Кремния диоксид коллоидный	0,17
Магния стеарат	0,35;

Таблетки, покрытые оболочкой:

Мелатонин	1,05
Целлюлоза микрокристаллическая	3,77

Поливинилацетат (80 мас. %), повидон (19 мас. %), натрия лаурилсульфат (0,8 мас. %), кремния диоксид (0,2 мас. %)	2,09
Магния стеарат	0,07
Пленочная оболочка (гипромеллоза, оксид железа желтый, лактозы моногидрат, триацетин)	0,28

12. Лекарственная форма, предназначенная для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющая собой твердую желатиновую капсулу с модифицированным высвобождением дифенгидрамина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве 25 мг и мелатонина в количестве 3 мг на одну капсулу, при котором смесь для капсулирования в виде гранул, содержащих в качестве фармацевтической субстанции дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве наполнителя – лактозы моногидрат, в качестве связующего компонента - поливинилпирролидон, в качестве дезинтегранта - крахмал прежелатинизированный, в качестве глиданта – кремния диоксид коллоидный, в качестве лубриканта – магния стеарат, и таблеток, покрытых оболочкой, содержащих в качестве фармацевтической субстанции мелатонин, в качестве наполнителя – целлюлозу микрокристаллическую, компонент, оказывающий модифицированное действие, содержащий поливинилацетат (80 мас. %), повидон (19 мас. %), натрия лаурилсульфат (0,8 мас. %) и кремния диоксид (0,2 мас. %), в качестве лубриканта – магния стеарат, пленочную оболочку, включающую такие компоненты, как гипромеллоза, оксид железа желтый, лактозы моногидрат, триацетин, при следующем соотношении ингредиентов на 1 капсулу, мг:

Гранулы:

Дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемая соль	25,00
Лактозы моногидрат	136,50
Поливинилпирролидон	4,00
Крахмал прежелатинизированный	3,00
Кремния диоксид коллоидный	0,50

Магния стеарат	1,00
Таблетки, покрытые оболочкой:	
Мелатонин	3,00
Целлюлоза микрокристаллическая	10,80
Поливинилацетат (80 мас. %), повидон (19 мас. %), натрия лаурилсульфат (0,8 мас. %), кремния диоксид (0,2 мас. %)	6,00
Магния стеарат	0,20
Пленочная оболочка (Гипромеллоза, Оксид железа желтый, Лактозы моногидрат, Триацетин)	0,80

13. Лекарственная форма, предназначенная для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющая собой твердую желатиновую капсулу с модифицированным высвобождением **дифенгидрамина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве 50 мг и мелатонина в количестве 3 мг на одну капсулу**, при котором смесь для капсулирования в виде гранул, содержащих в качестве фармацевтической субстанции дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве наполнителя – лактозы моногидрат, в качестве связующего компонента – поливинилпирролидон, в качестве дезинтегранта – крахмал прежелатинизированный, в качестве глиданта – кремния диоксид коллоидный, в качестве лубриканта – магния стеарат, и таблеток, покрытых оболочкой, содержащих в качестве фармацевтической субстанции мелатонин, в качестве наполнителя – целлюлозу микрокристаллическую, компонент, оказывающий модифицированное действие, содержащий поливинилацетат (80 мас. %), повидон (19 мас. %), натрия лаурилсульфат (0,8 мас. %), кремния диоксид (0,2 мас. %), в качестве лубриканта – магния стеарат, пленочную оболочку, включающая такие компоненты, как гипромеллоза, оксид железа желтый, лактозы моногидрат, триацетин, при следующем соотношении ингредиентов на 1 капсулу, мас. %:

Гранулы:

Дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемая соль	10,95
---	-------

Лактозы моногидрат	59,76
Поливинилпирролидон	1,75
Крахмал прежелатинизированный	1,31
Кремния диоксид коллоидный	0,22
Магния стеарат	0,44
Таблетки, покрытые оболочкой:	
Мелатонин	0,66
Целлюлоза микрокристаллическая	2,36
Поливинилацетат (80 мас. %), повидон (19 мас. %), натрия лаурилсульфат (0,8 мас. %), кремния диоксид (0,2 мас. %)	1,31
Магния стеарат	0,04
Пленочная оболочка (Гипромеллоза, Оксид железа желтый,	0,18
Лактозы моногидрат, Триацетин)	

14. Лекарственная форма, предназначенная для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющая собой твердую желатиновую капсулу с модифицированным высвобождением **активных веществ, содержащую в качестве активных веществ дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 50 мг и мелатонин в количестве 3 мг на одну капсулу**, при котором смесь для капсулирования в виде гранул, содержащих в качестве фармацевтической субстанции дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве наполнителя – лактозы моногидрат, в качестве связующего компонента – поливинилпирролидон, в качестве дезинтегранта – крахмал прежелатинизированный, в качестве глиданта – кремния диоксид коллоидный, в качестве лубриканта – магния стеарат, и таблеток, покрытых оболочкой, содержащих в качестве фармацевтической субстанции мелатонин, в качестве наполнителя – целлюлозу микрокристаллическую, компонент, оказывающий модифицированное действие, содержащий поливинилацетат (80 мас. %), повидон (19 мас. %), натрия лаурилсульфат (0,8 мас. %), кремния диоксид (0,2 мас. %), в качестве лубриканта – магния стеарат, пленочную оболочку, включающую такие компоненты, как гипромеллоза, оксид железа желтый,

лактозы моногидрат, триацетин, при следующем соотношении ингредиентов на 1 капсулу, мг.:

Гранулы:	
Дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемая соль	50,00
Лактозы моногидрат	273,00
Поливинилпирролидон	8,00
Крахмал прежелатинизированный	6,00
Кремния диоксид коллоидный	1,00
Магния стеарат	2,00
Таблетки, покрытые оболочкой:	
Мелатонин	3,00
Целлюлоза микрокристаллическая	10,80
Поливинилацетат (80 мас. %), повидон (19 мас. %), натрия лаурилсульфат (0,8 мас. %), кремния диоксид (0,2 мас. %)	6,00
Магния стеарат	0,20
Пленочная оболочка (Гипромеллоза, Оксид железа желтый, Лактозы моногидрат, Триацетин)	0,80

15 5 15. Лекарственная форма по любому из пп. 5-7 и 11-14, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемая соль дифенгидрамина представляет собой дифенгидрамина гидрохлорид.

10 16. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-3 для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния.

15 17. Применение лекарственной формы по любому из пп. 5-7 и 11-14 для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения

или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния.

- 5 18. Применение способа получения лекарственной формы по любому из пп. 8-10 для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических
- 10 функций мозга и эмоционально-личностного состояния.

ИЗМЕНЁННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ
получена Международным бюро 27 марта 2023 (27.03.2023)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, включающая дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 20 до 60 мг и мелатонин в количестве от 1,5 до 6,0 мг, при следующем составе ингредиентов, мг:

Дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемая соль	20,00-60,00
Лактозы моногидрат	51,67- 265,83
Поливинилпирролидон (Повидон)	4,00-8,25
Крахмал прежелатинизированный	3,00-6,19
Кремния диоксид коллоидный	0,50-1,03
Магния стеарат	1,00-2,06
Мелатонин	1,5-6,0
Целлюлоза микрокристаллическая	10,54-47,25
Смесь поливинилацетата с поливинилпирролидоном	5,86-41,58
Магния стеарат	0,19-0,21
Пленочная оболочка	0,78-0,82

2. Фармацевтическая композиция для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, включающая дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль в

количестве от 20 до 60 мг и мелатонин в количестве от 1,5 до 6,0 мг, при следующем составе ингредиентов, мас. %:

Дифенгидрамин	или	его	4,37-20,92
фармацевтически приемлемая соль			
Лактозы моногидрат			16,16-83,14
Поливинилпирролидон			1,39-2,58
Крахмал прежелатинизированный			0,32-1,93
Кремния диоксид коллоидный			0,17-0,32
Магния стеарат			0,35-0,64
Мелатонин			0,32-24,76
Целлюлоза микрокристаллическая			3,77-16,9
Смесь поливинилацетата с			2,09-14,83
поливинилпирролидоном			
Магния стеарат			0,07-1,01
Пленочная оболочка			0,28-4,13

3. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-2, где фармацевтически приемлемая соль дифенгидрамина представляет собой дифенгидрамина гидрохлорид.

4. Лекарственная форма, предназначенная для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющая собой твердую желатиновую капсулу, содержащую порошок и гранулы, содержащие дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль с немедленным высвобождением в количестве от 20 до 60 мг и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты и микротаблетку с пролонгированным или модифицированным высвобождением, содержащую от 1,5 до 6,0 мг мелатонина и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты.

5. Лекарственная форма с модифицированным высвобождением, предназначенная для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения

или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющая собой твердую желатиновую капсулу, содержащую порошок и гранулы, содержащие дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 20 до 60 мг с немедленным высвобождением и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, включая лактозы моногидрат, поливинилпирролидон, крахмал прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный и магния стеарат, и микротаблетку с пролонгированным высвобождением, содержащую от 1,5 до 6,0 мг мелатонина и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, включая компоненты ядра микротаблетки – целлюлозу микрокристаллическую, смесь поливинилацетата с поливинилпирролидоном и магния стеарат – и пленочную оболочку микротаблетки, при следующем соотношении ингредиентов, мас. %:

Твердая желатиновая капсула:

Дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемая соль	4,37-20,92
Лактозы моногидрат	16,16 - 83,14
Поливинилпирролидон	1,39-2,58
Крахмал прежелатинизированный	1,05-1,93
Кремния диоксид коллоидный	0,17-0,32
Магния стеарат	0,35-0,64

Микротаблетка:

Мелатонин	0,32-24,76
Целлюлоза микрокристаллическая	3,77-16,9
Смесь поливинилацетата с поливинилпирролидоном	2,09-14,83
Магния стеарат	0,07-1,01
Пленочная оболочка	0,28-4,13

6. Лекарственная форма с модифицированным высвобождением, предназначенная для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения

или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющая собой твердую желатиновую капсулу, содержащую порошок и гранулы, содержащие дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 20 до 60 мг и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, включая лактозы моногидрат, поливинилпирролидон (повидон), крахмал прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный и магния стеарат, и микротаблетку, содержащую от 1,5 до 6,0 мг мелатонина и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, включая компоненты ядра микротаблетки – целлюлозу микрокристаллическую, смесь поливинилацетата с поливинилпирролидоном и магния стеарат – и пленочную оболочку микротаблетки, при следующем соотношении ингредиентов, мг:

Твердая желатиновая капсула:

Дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемая соль	20,00-60,00
Лактозы моногидрат	51,67- 265,83
Поливинилпирролидон (Повидон)	4,00-8,25
Крахмал прежелатинизированный	3,00-6,19
Кремния диоксид коллоидный	0,50-1,03
Магния стеарат	1,00-2,06;

Микротаблетка:

Мелатонин	1,5-6,0
Целлюлоза микрокристаллическая	10,54-47,25
Смесь поливинилацетата с поливинилпирролидоном	5,86-41,58
Магния стеарат	0,19-0,21
Пленочная оболочка	0,78-0,82.

7. Способ получения лекарственной формы с модифицированным высвобождением, предназначенной для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой

мускулатуры, для уменьшения отека тканей и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющей собой твердую желатиновую капсулу, содержащую порошок и гранулы, содержащие от 20 до 60 мг дифенгидрамина или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, включая лактозы моногидрат, поливинилпирролидон, крахмал прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный и магния стеарат, и микротаблетку, содержащую от 1,5 до 6,0 мг мелатонина и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, включая компоненты ядра микротаблетки – целлюлозу микрокристаллическую, смесь поливинилацетата с поливинилпирролидоном и магния стеарат – и пленочную оболочку микротаблетки, при котором получают порошок и гранулы с дифенгидраминам или его фармацевтически приемлемой солью, получают микротаблетку мелатонина, komponуют порошок с гранулами и таблетки в твердую желатиновую капсулу любым доступным способом вышеописанные гранулы и микротаблетки фасуют, используют для фасовки количественные и качественные критерии состава твердой желатиновой капсулы с модифицированным высвобождением, содержащей порошок и гранулы, содержащие от 20 до 60 мг дифенгидрамина или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, включая лактозы моногидрат, поливинилпирролидон, крахмал прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный и магния стеарат, и микротаблетку, содержащую от 1,5 до 6,0 мг мелатонина и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, включая компоненты ядра микротаблетки – целлюлозу микрокристаллическую, смесь поливинилацетата с поливинилпирролидоном и магния стеарат – и пленочную оболочку микротаблетки, при следующем соотношении ингредиентов, мас.% :

Твердая желатиновая капсула:

Дифенгидрамин	или	его	4,37-20,92
фармацевтически приемлема соль			
Лактозы моногидрат			16,16 - 83,14
Поливинилпирролидон			1,39-2,58
Крахмал прежелатинизированный			0,32-1,93
Кремния диоксид коллоидный			0,17-0,32
Магния стеарат			0,35-0,64;

Микротаблетка:

Мелатонин	0,32-24,76
Целлюлоза микрокристаллическая	3,77-16,9
Смесь Поливинилацетата с поливинилпирролидоном	2,09-14,83
Магния стеарат	0,07-1,01
Пленочная оболочка	0,28-4,13.

8. Способ получения лекарственной формы, предназначенной для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющей собой твердую желатиновую капсулу, содержащую порошок и гранулы, содержащие от 20 до 60 мг дифенгидрамина или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, и микротаблетку, содержащую от 1,5 до 6,0 мг мелатонина и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, включая компоненты ядра микротаблетки – целлюлозу микрокристаллическую, смесь поливинилацетата с поливинилпирролидоном и магния стеарат – и пленочную оболочку микротаблетки, при котором получают порошок и гранулы с дифенгидрамина гидрохлорида, получают микротаблетку мелатонина, комбинируют порошок с гранулами и таблетки в твердую желатиновую капсулу любым доступным способом вышеописанные гранулы и микротаблетки фасуют, используют для фасовки количественные и качественные критерии состава твердой желатиновой капсулы с модифицированным высвобождением, содержащей порошок и гранулы, содержащие от 20 до 60 мг дифенгидрамина или его фармацевтически приемлемой соли и указанные фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, и микротаблетку содержащую от 1,5 до 6,0 мг мелатонина и указанные фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, при следующем соотношении ингредиентов, мг:

Твердая желатиновая капсула:

Дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемая соль	20,00-60,00
--	-------------

Лактозы моногидрат	51,67- 265,83
Поливинилпирролидон (Повидон)	4,00-8,25
Крахмал прежелатинизированный	3,00-6,19
Кремния диоксид коллоидный	0,50-1,03
Магния стеарат	1,00-2,06
Микротаблетка:	
Мелатонин	1,5-6,0
Целлюлоза микрокристаллическая	10,54-47,25
Смесь Поливинилацетата с поливинилпирролидоном	5,86-41,58
Магния стеарат	0,19-0,21
Пленочная оболочка	0,78-0,82

9. Лекарственная форма, предназначенная для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, обеспечивающая улучшение состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющая собой твердую желатиновую капсулу с дифенгидраминам или его фармацевтически приемлемой солью в количестве 25 мг и мелатонином в количестве 3 мг на одну капсулу с модифицированным высвобождением, при котором смесь для капсулирования в виде гранул, содержащих в качестве фармацевтической субстанции дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве наполнителя – лактозы моногидрат, в качестве связующего компонента – поливинилпирролидон, в качестве дезинтегранта – крахмал прежелатинизированный, в качестве глиданта- кремния диоксид коллоидный, в качестве лубриканта- магния стеарат, и таблеток, покрытых оболочкой, содержащих в качестве фармацевтической субстанции мелатонин, в качестве наполнителя – целлюлозу микрокристаллическую, компонент, оказывающий модифицированное действие состав которого содержит поливинилацетат (80 мас. %), повидон (19 мас. %), натрия лаурилсульфат (0,8 мас. %), кремния диоксид (0,2 мас. %), в качестве лубриканта - магния стеарат, пленочную оболочку, включающую такие

компоненты, как гипромеллоза, оксид железа желтый, лактозы моногидрат, триацетин, при следующем соотношении

ингредиентов на 1 капсулу, мас. %:

Гранулы:

Дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемая соль	8,72
Лактозы моногидрат	47,59
Поливинилпирролидон	1,39
Крахмал прежелатинизированный	1,05
Кремния диоксид коллоидный	0,17
Магния стеарат	0,35;

Таблетки, покрытые оболочкой:

Мелатонин	1,05
Целлюлоза микрокристаллическая	3,77
Поливинилацетат (80 мас. %), повидон (19 мас. %), натрия лаурилсульфат (0,8 мас. %), кремния диоксид (0,2 мас. %)	2,09
Магния стеарат	0,07
Пленочная оболочка (гипромеллоза, оксид железа желтый, лактозы моногидрат, триацетин)	0,28

10. Лекарственная форма, предназначенная для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющая собой твердую желатиновую капсулу с модифицированным высвобождением дифенгидрамина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве 25 мг и мелатонина в количестве 3 мг на одну капсулу, при котором смесь для капсулирования в виде гранул, содержащих в качестве фармацевтической субстанции дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве наполнителя – лактозы моногидрат, в качестве связующего компонента - поливинилпирролидон, в качестве дезинтегранта - крахмал прежелатинизированный, в качестве глиданта – кремния диоксид коллоидный, в качестве лубриканта – магния стеарат, и таблеток, покрытых

оболочкой, содержащих в качестве фармацевтической субстанции мелатонин, в качестве наполнителя – целлюлозу микрокристаллическую, компонент, оказывающий модифицированное действие, содержащий поливинилацетат (80 мас. %), повидон (19 мас. %), натрия лаурилсульфат (0,8 мас. %) и кремния диоксид (0,2 мас. %), в качестве лубриканта – магния стеарат, пленочную оболочку, включающую такие компоненты, как гипромеллоза, оксид железа желтый, лактозы моногидрат, триацетин, при следующем соотношении ингредиентов на 1 капсулу, мг:

Гранулы:

Дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемая соль	25,00
Лактозы моногидрат	136,50
Поливинилпирролидон	4,00
Крахмал прежелатинизированный	3,00
Кремния диоксид коллоидный	0,50
Магния стеарат	1,00

Таблетки, покрытые оболочкой:

Мелатонин	3,00
Целлюлоза микрокристаллическая	10,80
Поливинилацетат (80 мас. %), повидон (19 мас. %), натрия лаурилсульфат (0,8 мас. %), кремния диоксид (0,2 мас. %)	6,00
Магния стеарат	0,20
Пленочная оболочка (гипромеллоза, оксид железа желтый, лактозы моногидрат, триацетин)	0,80

11. Лекарственная форма, предназначенная для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния, представляющая собой твердую желатиновую капсулу с модифицированным высвобождением дифенгидрамина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве 50 мг и мелатонина в количестве 3 мг на одну капсулу, при котором смесь для капсулирования в виде гранул, содержащих в качестве фармацевтической субстанции

дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве наполнителя – лактозы моногидрат, в качестве связующего компонента – поливинилпирролидон, в качестве дезинтегранта – крахмал прежелатинизированный, в качестве глиданта – кремния диоксид коллоидный, в качестве лубриканта – магния стеарат, и таблеток, покрытых оболочкой, содержащих в качестве фармацевтической субстанции мелатонин, в качестве наполнителя – целлюлозу микрокристаллическую, компонент, оказывающий модифицированное действие, содержащий поливинилацетат (80 мас. %), повидон (19 мас. %), натрия лаурилсульфат (0,8 мас. %), кремния диоксид (0,2 мас. %), в качестве лубриканта – магния стеарат, пленочную оболочку, включающая такие компоненты, как гипромеллоза, оксид железа желтый, лактозы моногидрат, триацетин, при следующем соотношении ингредиентов на 1 капсулу, мас. %:

Гранулы:	
Дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемая соль	10,95
Лактозы моногидрат	59,76
Поливинилпирролидон	1,75
Крахмал прежелатинизированный	1,31
Кремния диоксид коллоидный	0,22
Магния стеарат	0,44
Таблетки, покрытые оболочкой:	
Мелатонин	0,66
Целлюлоза микрокристаллическая	2,36
Поливинилацетат (80 мас. %), повидон (19 мас. %), натрия лаурилсульфат (0,8 мас. %), кремния диоксид (0,2 мас. %)	1,31
Магния стеарат	0,04
Пленочная оболочка (гипромеллоза, оксид железа желтый, лактозы моногидрат, триацетин)	0,18

12. Лекарственная форма, предназначенная для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного

состояния, представляющая собой твердую желатиновую капсулу с модифицированным высвобождением активных веществ, содержащую в качестве активных веществ дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 50 мг и мелатонин в количестве 3 мг на одну капсулу, при котором смесь для капсулирования в виде гранул, содержащих в качестве фармацевтической субстанции дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве наполнителя – лактозы моногидрат, в качестве связующего компонента – поливинилпирролидон, в качестве дезинтегранта – крахмал прежелатинизированный, в качестве глиданта – кремния диоксид коллоидный, в качестве лубриканта – магния стеарат, и таблеток, покрытых оболочкой, содержащих в качестве фармацевтической субстанции мелатонин, в качестве наполнителя – целлюлозу микрокристаллическую, компонент, оказывающий модифицированное действие, содержащий поливинилацетат (80 мас. %), повидон (19 мас. %), натрия лаурилсульфат (0,8 мас. %), кремния диоксид (0,2 мас. %), в качестве лубриканта – магния стеарат, пленочную оболочку, включающую такие компоненты, как гипромеллоза, оксид железа желтый, лактозы моногидрат, триацетин, при следующем соотношении ингредиентов на 1 капсулу, мг.:

Гранулы:	
Дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемая соль	50,00
Лактозы моногидрат	273,00
Поливинилпирролидон	8,00
Крахмал прежелатинизированный	6,00
Кремния диоксид коллоидный	1,00
Магния стеарат	2,00
Таблетки, покрытые оболочкой:	
Мелатонин	3,00
Целлюлоза микрокристаллическая	10,80
Поливинилацетат (80 мас. %), повидон (19 мас. %), натрия лаурилсульфат (0,8 мас. %), кремния диоксид (0,2 мас. %)	6,00
Магния стеарат	0,20
Пленочная оболочка (Гипромеллоза, Оксид железа желтый, Лактозы моногидрат, Триацетин)	0,80

13. Лекарственная форма по любому из пп. 4-6 и 9-12, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемая соль дифенгидрамина представляет собой дифенгидрамина гидрохлорид.

14. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-2 для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей, и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния.

15. Применение лекарственной формы по любому из пп. 4-6 и 9-12 для регулирования суточных изменений локомоторной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормализации ночного сна, для уменьшения или предупреждения вызываемых гистамином спазмов гладкой мускулатуры, для уменьшения отека тканей и для улучшения состояния интеллектуально-мнестических функций мозга и эмоционально-личностного состояния.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU2021/000567

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (see supplemental sheet) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K, A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PAJ, Espacenet, PatSearch, USPTO, PubMed, Google		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 1020070070307 A (SSP CO LTD) 04.07.2007, entire document	1, 4, 5, 15-17
Y		2-3, 6-14
Y	CN 1729970 A (CHEN YANFANG) 08.02.2006, [0021], [0035]-[0038], [0041], [0047], the abstract, the claims	2-3, 6-14
Y	US 2007292498 A1 (HALL et al.) 20.12.2007, [0041, 0045, 0047-0057, 0069, 0137, 0174, 0196], table1, 4D, 4G, 4H, table 10.D, the claims	2-3, 6-7, 11-14
Y	Arkoksia® (Arcoxia®) Instruktsiia po primeneniui. 19.06.2021	11-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	“&” document member of the same patent family	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 01 August 2022 (01.08.2022)	Date of mailing of the international search report 15 September 2022 (15.09.2022)	
Name and mailing address of the ISA/ RU	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2021/000567

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

- 2. Claims Nos.: 18
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Claim 18 fails to comply with the requirement of PCT Article 6 in relation to clarity because it is not clear how a method for producing a dosage form can apply to regulating daily variations in locomotive activity, body temperature, circadian rhythm of sleep and wakefulness, and normalising sleep at night, etc.

- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/58 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2021/000567

<p>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (см. дополнительный лист)</p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>																				
<p>B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)</p> <p style="text-align: center;">A61K, A61P</p> <p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки</p> <p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)</p> <p style="text-align: center;">PAJ, Espacenet, PatSearch, USPTO, PubMed, Google</p>																				
<p>C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория*</th> <th>Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th>Относится к пункту №</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>KR 1020070070307 A (SSP CO LTD) 04.07.2007, весь документ</td> <td>1, 4, 5, 15-17</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>2-3, 6-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 1729970 A (CHEN YANFANG) 08.02.2006, [0021], [0035]-[0038], [0041], [0047], реферат, формула</td> <td>2-3, 6-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2007292498 A1 (HALL et al.) 20.12.2007, [0041, 0045, 0047-0057, 0069, 0137, 0174, 0196], табл.1, 4D, 4G, 4H, табл.10.D, формула</td> <td>2-3, 6-7, 11-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>Аркоксия® (Arcoxia®) Инструкция по применению. 19.06.2021</td> <td>11-14</td> </tr> </tbody> </table>			Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	X	KR 1020070070307 A (SSP CO LTD) 04.07.2007, весь документ	1, 4, 5, 15-17	Y		2-3, 6-14	Y	CN 1729970 A (CHEN YANFANG) 08.02.2006, [0021], [0035]-[0038], [0041], [0047], реферат, формула	2-3, 6-14	Y	US 2007292498 A1 (HALL et al.) 20.12.2007, [0041, 0045, 0047-0057, 0069, 0137, 0174, 0196], табл.1, 4D, 4G, 4H, табл.10.D, формула	2-3, 6-7, 11-14	Y	Аркоксия® (Arcoxia®) Инструкция по применению. 19.06.2021	11-14
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №																		
X	KR 1020070070307 A (SSP CO LTD) 04.07.2007, весь документ	1, 4, 5, 15-17																		
Y		2-3, 6-14																		
Y	CN 1729970 A (CHEN YANFANG) 08.02.2006, [0021], [0035]-[0038], [0041], [0047], реферат, формула	2-3, 6-14																		
Y	US 2007292498 A1 (HALL et al.) 20.12.2007, [0041, 0045, 0047-0057, 0069, 0137, 0174, 0196], табл.1, 4D, 4G, 4H, табл.10.D, формула	2-3, 6-7, 11-14																		
Y	Аркоксия® (Arcoxia®) Инструкция по применению. 19.06.2021	11-14																		
<p><input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы C. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p>																				
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>* Особые категории ссылочных документов:</p> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке</p> <p>“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</p> <p>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>“T” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“Y” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</p> <p>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</p> </td> </tr> </table>			<p>* Особые категории ссылочных документов:</p> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке</p> <p>“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</p> <p>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p>	<p>“T” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“Y” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</p> <p>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</p>																
<p>* Особые категории ссылочных документов:</p> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке</p> <p>“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</p> <p>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p>	<p>“T” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“Y” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</p> <p>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</p>																			
<p>Дата действительного завершения международного поиска</p> <p style="text-align: center;">01 августа 2022 (01.08.2022)</p>		<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске</p> <p style="text-align: center;">15 сентября 2022 (15.09.2022)</p>																		
<p>Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., д. 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-3, 125993, Российская Федерация тел. +7(499)240-60-15, факс +7(495)531-63-18</p>		<p>Уполномоченное лицо: Курильченко Е.М. Телефон № (8-499) 240-25-91</p>																		

**Графа II Замечания для случая, когда некоторые пункты формулы не подлежат поиску
(Продолжение пункта 2 первого листа)**

Настоящий отчет о международном поиске не был подготовлен в отношении некоторых пунктов формулы в соответствии со статьей 17(2)(а) по следующим причинам:

1. пункты №:
т.к. они относятся к объектам, по которым данный Международный поисковый орган не обязан проводить поиск, а именно:
2. пункты №: 18
т.к. они относятся к частям международной заявки, настолько не соответствующим установленным требованиям, что по ним нельзя провести полноценный международный поиск, а именно:
Пункт 18 не соответствует требованию Статьи 6 в отношении ясности, поскольку не ясно, каким образом способ получения лекарственной формы можно применить для регулирования суточных изменений локомотивной активности, температуры тела, биологического ритма сна и бодрствования и нормпдизации ночного сна и т.д.
3. пункты №:
т.к. они являются зависимыми пунктами и не составлены в соответствии со вторым и третьим предложениями Правила 6.4(а).

**Графа III Замечания для случая несоблюдения единства изобретения
(Продолжение пункта 3 первого листа)**

Настоящий Международный поисковый орган обнаружил несколько групп изобретений в данной международной заявке, а именно:

1. Т.к. все необходимые дополнительные пошлины были уплачены своевременно, настоящий отчет о международном поиске охватывает все пункты формулы изобретения, по которым можно провести поиск.
2. Т.к. все пункты формулы, по которым можно провести поиск, могут быть рассмотрены без затрат, оправдывающих дополнительную пошлину, Международный поисковый орган не требовал оплаты дополнительной пошлины.
3. Т.к. только некоторые из требуемых дополнительных пошлин были уплачены заявителем своевременно, настоящий отчет о международном поиске охватывает лишь те пункты формулы, за которые была произведена оплата, а именно пункты №:
4. Необходимые дополнительные пошлины своевременно не были уплачены заявителем. Следовательно, настоящий отчет о международном поиске ограничивается группой изобретений, упомянутой первой в формуле изобретения; а именно пунктами №:

- Замечания по возражению**
- Уплата дополнительных пошлин за поиск сопровождалась возражением заявителя и, если применимо, уплатой пошлины за возражение.
 - Уплата дополнительных пошлин за поиск сопровождалась возражением заявителя, но соответствующие пошлины за возражение не были уплачены в течение срока, указанного в предложении.
 - Уплата дополнительных пошлин за поиск не сопровождалась возражением заявителя.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ
Классификация предмета изобретения

Номер международной заявки

PCT/RU 2021/000567

A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/58 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)