

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201800226** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2019.10.31

(22) Дата подачи заявки
2018.04.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/198* (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ОБЛАДАЮЩАЯ АНКСИОЛИТИЧЕСКИМ И СНОТВОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ**

(96) **2018000046 (RU) 2018.04.13**

(71) Заявитель:
**ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ
ОБЩЕСТВО "ЭВАЛАР" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Прокопьева Лариса Александровна,
Прокопьева Наталия Сергеевна (RU)**

(57) Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и медицине, а именно к фармацевтической композиции в форме таблетки для применения в полости рта, обладающей анксиолитическим и снотворным действием, содержащей, по меньшей мере, мелатонин и глицин и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты, мас. %: мелатонин - 0,3-2,4; глицин - 10,0-50,0; вспомогательные вещества - остальное. Фармацевтическая композиция может быть выполнена в форме таблетки, пастилки или капсулы.

201800226
A1

201800226

A1

A61K31/00

A61K31/4045

A61K31/195

A61K31/198

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ОБЛАДАЮЩАЯ АНКСИОЛИТИЧЕСКИМ И СНОТВОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и медицине, а именно к фармацевтической композиции в форме таблетки для применения в полости рта, обладающей анксиолитическим и снотворным действием, содержащей, по меньшей мере, мелатонин и глицин и фармацевтически приемлемые вспомогательные компоненты.

Сон – это особое генетически детерминированное состояние организма, которое является жизненно необходимым для человека, характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий.

В настоящее время нарушение сна является одним из наиболее часто наблюдаемых расстройств центральной нервной системы, при этом одной из значимых причин нарушения сна являются тревожно-депрессивные состояния непсихотического происхождения (психосоматические расстройства) и стресс. Одним из главных признаков стресса является тревога. В популяции патологическая тревога выявляется в 20-25% случаев, а среди пациентов, обращающихся к неврологам и терапевтам в поликлинике – в 30-40%. При этом, тревожные расстройства среди женщин выявляются в 3-4 раза чаще, чем у мужчин, и во многих случаях сочетаются с депрессией, психосоматическими заболеваниями. Тревожным расстройствам особенно часто подвержены лица трудоспособного возраста, что приводит к нарушению адаптации в повседневной жизни, значительным экономическим потерям.

В связи с тем, что стрессы часто сопровождаются нарушением сна и тревогой, проблемы лечения сна, связанные с невротическими факторами, становятся одними из самых актуальных в фармакологии и медицине.

Широко распространенные прежде снотворные барбитураты (фенобарбитал, этаминал) и в меньшей степени современные бензодиазепиновые производные (нитразепам, феназепам, диазепам и др.), к сожалению, способны дезорганизовать нормальную структуру ночного сна, в том числе за счет укорочения его парадоксальной фазы. К их недостаткам относятся также заметное последствие в виде понижения

умственной и физической работоспособности после пробуждения, чрезмерное расслабление скелетной мускулатуры, ухудшение координации движений т.п. Одним из самых негативных эффектов барбитуратов является зависимость от них, в связи с чем в настоящее время барбитураты в медицине почти не применяются.

Для устранения тревожности и страхов перед сном, которые мешают заснуть, современная медицина предлагает широкий арсенал анксиолитиков. Это психотропные препараты, проявляющие высокую эффективность против тревожных состояний различной степени. Особенность данных медикаментов в том, что они очень быстро вызывают привыкание, особенно при длительном применении. В связи с высоким риском развития побочных эффектов лекарственной зависимости эксперты ВОЗ рекомендуют перед назначением препаратов этого ряда рассмотреть возможности альтернативной терапии.

Поэтому важной проблемой является поиск оптимальных анксиолитических и снотворных средств. Терапевтические мероприятия должны быть обоснованными и безопасными, также должна учитываться низкая токсичность выбранного лекарственного препарата и отсутствие или минимальный риск возникновения синдрома «отмены». Кроме того, важно отсутствие остаточной сонливости после пробуждения.

По патенту RU2623865 известна «Фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию мемантина и мелатонина». Данная композиция имеет другое назначение, она предназначена для профилактики и лечения психических, поведенческих, когнитивных расстройств.

По патенту RU2620855 известна «Фармацевтическая композиция, для профилактики и лечения нарушений сна», включающая комбинацию активных агентов, состоящую из доксиламина сукцината и мелатонина пролонгированного высвобождения. Основным компонентом является снотворное средство доксиламина сукцинат, а мелатонин выступает в композиции для обеспечения процесса уже текущего сна (пробуждение и повторное засыпание).

Известен патент RU2485949 «Таблетка мелатонина и способы изготовления и применения». Лекарственная форма содержит гормон, выбранный из группы, состоящей из мелатонина, эстрогенов, прогестерона, тестостерона и дигидрокситестостерона. Препарат используется для обеспечения пациента гормональной терапией, нуждающегося в указанной терапии.

Заявка RU2013119044 «Средство для нормализации сна и биологических ритмов». Средство содержит мелатонин или его производное, глицин или его производное, гамма-аминомасляную кислоту или её производное, триптофан или его производное. Недостаток данного средства в его узком назначении, а именно оно предназначено для купирования

абстиненции при хронической алкогольной интоксикации, для лечения алкогольной и наркотической зависимости.

По патенту RU2560840 известна пероральная композиция с замедленным высвобождением, содержащая мелатонин и акриловую резину. Препарат предназначен для пожилых пациентов с нересторативным сном, страдающих первичной бессонницей.

Из уровня техники известен препарат Мелаксен (Машковский М. Д. Лекарственные средства.- 15-е изд. перераб., испр. и доп.-М. РИА «Новая волна», 2007, с. 281), который содержит 3 мг мелатонина. Применяется, в качестве адаптогенного средства при повышенных нагрузках на организм и при других состояниях для регуляции ритма сна. Недостатком Мелаксена является то, что его основное действие – хронотропное для нормализации биологических ритмов, он применяется для регуляции цикла сон-бодрствование, адаптирует организм к быстрой смене часовых поясов.

Также из уровня техники известен препарат Глицин в виде сублингвальных таблеток (Машковский М. Д. Лекарственные средства.- 15-е изд. перераб., испр. и доп.-М. РИА «Новая волна», 2007, с. 667). Применяют обычно по 0,1 г под язык 3-4 раза в день. Глицин улучшает метаболические процессы в тканях мозга, оказывает седативное действие. Однако, из-за слабого снотворного действия, глицин как снотворный препарат в медицинской практике не применяется.

Известен препарат Циркадин (grls.rosminzdrav.ru), снотворные таблетки пролонгированного действия, содержащие 2 мг мелатонина.

Недостатком препарата Циркадин является то, что он применяется за 1-2 часа до сна и не обладает анксиолитическим действием. Также во время приема препарата могут наблюдаться головные боли.

Из уровня техники очевидно, что современная медицина не имеет в своем арсенале достаточно безопасных и быстродействующих препаратов, обладающих анксиолитическим и снотворным действием, позволяющих снять тревожные состояния перед сном и способных вызвать физиологически нормальный сон.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что этому требованию может отвечать комбинирование мелатонина с глицином в одной фармацевтической композиции.

Технический результат: создание синергетического средства, обладающего анксиолитическим и снотворным действием.

Указанный технический результат достигается тем, что создана фармацевтическая композиция для применения в полости рта, обладающая анксиолитическим и снотворным

действием, содержащая, по меньшей мере, мелатонин и глицин, при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Мелатонин 0,3 – 2,4

Глицин 10,0 - 50,0

Вспомогательные вещества – остальное.

Фармацевтическая композиция характеризуется тем, что содержит наполнитель, дезинтегрирующий агент, антифрикционный агент.

Фармацевтическая композиция содержит мелатонин от приблизительно 0,3 мас. % до приблизительно 1,2 мас. % и глицин от приблизительно 10,0 мас. % до приблизительно 40,0 мас. %.

Фармацевтическая композиция характеризуется тем, что наполнитель выбирается из, по меньшей мере, маннитола, сорбитола, ксилита, лактозы, глюкозы, сахарозы, декстрозы, мальтитола. Дезинтегрирующий агент выбирается из, по меньшей мере, кроскармеллозы натрия, кросповидона, натрия гликолята, крахмала. Антифрикционный агент выбирается из, по меньшей мере, стеариновой кислоты, коллоидного диоксида кремния, талька, натрия стеарилфумарата, магния стеарата, кальция стеарата.

Композиция применяется в производстве лекарственного препарата анксиолитического и снотворного действия.

Лекарственный препарат анксиолитического и снотворного действия может быть выполнен в форме таблетки, пастилки, капсулы, в частности, в форме таблетки для рассасывания.

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) представляет собой синтетический аналог гормона, вырабатываемого шишковидной железой (эпифизом) головного мозга ночью, причем наибольшая концентрация наблюдается в период от полуночи до рассвета.

Мелатонин один из наиболее безопасных препаратов в арсенале современной медицины. Он практически лишен каких-либо токсических эффектов. Вызываемый мелатонином сон максимально приближен к физиологическому состоянию, он лишен неблагоприятных последствий (вроде психических и моторных нарушений) и не сопровождается развитием лекарственной зависимости. Физиологичность снотворного действия мелатонина определяется тем, что он чрезвычайно мягко, органично стимулирует работу мозговых центров, ответственных за развитие нормального сна, и в то же время ослабляет неадекватно повышенную возбудимость подкорковых эмоциогенных структур, активирующих кору больших полушарий. Последнее обусловлено наличием у мелатонина еще одного ценного свойства – способность ограничивать эмоциональную реактивность человека.

Глицин (аминоуксусная кислота, аминокснтановая кислота) простейшая алифатическая аминокислота, единственная протеиногенная аминокислота, не имеющая оптических изомеров. Глицин является регулятором процессов защитного торможения в центральной нервной системе, снижая психоэмоциональное напряжение, агрессивность, конфликтность, повышает социальную адаптацию, улучшает настроение, повышает умственную работоспособность, уменьшает вегето-сосудистые расстройства.

Из уровня техники не выявлены лекарственные препараты, содержащие комбинацию мелатонина и глицина в заявленных количествах.

Неожиданно было установлено, что сочетание мелатонина и глицина в дозировке, рассматриваемой в настоящем изобретении, и при заявленных соотношениях приводит к синергизму действия и в результате к повышению их лечебного эффекта, так как состав композиции сбалансирован таким образом, что содержит два активных компонента в оптимальном соотношении, а именно: мелатонина от 0,3 мас.% до 2,4 мас.% и глицина от 10,0 мас.% до 50,0 мас.%. Предпочтительно мелатонина от 0,3 мас.% до 1,2 мас.% и глицина от 10,0 мас.% до 40,0 мас.%. При этом предпочтительное соотношение мелатонин/глицин составляет от 1:33 до 1:83. Терапевтически эффективным является содержание компонентов в таблетке в количестве: мелатонин от 3 мг до 6 мг, глицин от 100 мг до 250 мг.

Благотворное влияние на сон происходит за счет того, что глицин является регулятором процессов защитного торможения в ЦНС снижая психоэмоциональное напряжение, которое мешает наступлению физиологически нормального сна. Добавление к мелатонину глицина позволяет получить композицию, способную стабилизировать психоэмоциональную сферу и облегчить засыпание, улучшить качество сна у субъектов с инсомнией неорганической этиологии. По литературным данным в многочисленных клинических фармакокинетических исследованиях доказано, что как мелатонин, так и глицин, всасываются в желудочно-кишечном тракте после приема внутрь, причем для мелатонина доказана более высокая биодоступность при применении в сублингвальной форме по сравнению со стандартными пероральными таблетками. Глицин, как известно, принимают в основном в сублингвальной форме, а именно виде таблеток для рассасывания. Таким образом путь приема заявленной композиции через рот в виде таблеток для рассасывания улучшает доставку активных ингредиентов и засыпание наступает быстрее. Усвоение организмом мелатонина в присутствии глицина достоверно выше, чем мелатонина в отдельности, поскольку их действие в ЦНС осуществляется разными путями, что позволяет достичь заявленный технический результат.

Терапевтически эффективным является содержание компонентов:

мелатонина от 0,3 мас.% до 2,4 мас.% и глицина от 10,0 мас.% до 50,0 мас.%. Предпочтительно мелатонина от 0,3 мас.% до 1,2 мас. % и глицина от 10,0 мас.% до 40,0 мас.%. Выявлено оптимальное соотношение мелатонин/глицин равное от 1:33 до 1:83.

Заявляемая композиция применяется, в частности, в производстве лекарственного препарата анксиолитического и снотворного действия.

Для применения в полости рта лекарственный препарат может быть выполнен, например, в форме таблеток, пастилок, капсул.

При заявленном количественном содержании активных компонентов и заявленном соотношении мелатонин/глицин проявляется синергизм действия и осуществляется технический результат, а именно лекарственный препарат проявляет анксиолитическое и снотворное действие. При приеме заявленного лекарственного препарата наступает более быстрое засыпание, поэтому его принимают за 30 минут до сна или непосредственно перед сном, в отличие от приема таблеток Циркадина, которые следует принимать за 1-2 часа до сна. Также отсутствует остаточная сонливость после пробуждения.

В фармацевтической композиции, относящейся к настоящему изобретению, фармацевтически приемлемыми наполнителями, дезинтегрирующими агентами и антифрикционными агентами являются известные обычно используемые в фармацевтических композициях вещества.

С целью регулирования некоторых технологических показателей (прочности, распадаемости) и физико-химических свойств готовой фармацевтической композиции используется наполнитель. Наполнитель выбирается из маннитола, сорбитола, ксилита, лактозы, сахарозы, декстрозы, мальтитола, глюкозы.

Поскольку заявленная композиция применяется в полости рта, а именно имеет форму таблетки для рассасывания, соответственно она включает технологические добавки, такие как дезинтегрант (разрыхлитель), который обеспечивает распадаемость в среде желудочно-кишечного тракта и высвобождение лекарственных веществ с оказанием необходимого терапевтического эффекта. Дезинтегрирующий агент выбирается из кроскармеллозы натрия, кросповидона, натрия гликолята, крахмала.

Антифрикционный агент выбирается из стеариновой кислоты, коллоидного диоксида кремния, талька, натрия стеарилфумарата, магния стеарата, кальция стеарата.

Изобретение проиллюстрировано следующими примерами, не ограничивающими изобретение.

Пример 1

Наименование ингредиентов

Содержание в таблетке, 250 мг

Мелатонин	6,0
Глицин	100,0
Вспомогательные вещества	
Наполнитель	132,75
Дезинтегрирующий агент	6,25
Антифрикционный агент	5,0

Пример 2

Наименование ингредиентов	Содержание в таблетке, 500 мг
Мелатонин	3,0
Глицин	100,0
Вспомогательные вещества	
Наполнитель	374,5
Дезинтегрирующий агент	12,5
Антифрикционный агент	10,0

Пример 3

Наименование ингредиентов	Содержание в таблетке, 500 мг
Мелатонин	3,0
Глицин	250,0
Вспомогательные вещества	
Наполнитель	224,5
Дезинтегрирующий агент	12,5
Антифрикционный агент	10,0

Пример 4

Наименование ингредиентов	Содержание в таблетке, 500 мг
Мелатонин	6,0
Глицин	100,0
Вспомогательные вещества	
Наполнитель	371,5
Дезинтегрирующий агент	12,5
Антифрикционный агент	10,0

Пример 5

Наименование ингредиентов	Содержание в таблетке, 500 мг
Мелатонин	6,0
Глицин	250,0
Вспомогательные вещества	
Наполнитель	221,5
Дезинтегрирующий агент	12,5
Антифрикционный агент	10,0

Пример 6

Наименование ингредиентов	Содержание в пастилке, 1000 мг
Мелатонин	3,0
Глицин	100,0
Вспомогательные вещества	
Наполнитель	852,0
Дезинтегрирующий агент	25,0
Антифрикционный агент	20,0

Поскольку частные варианты осуществления изобретения были частично описаны выше, следует заметить, что настоящее изобретение не ограничивается ими, поскольку, как без труда представляют себе специалисты, могут быть сделаны многие модификации или вариации. Такие модификации или вариации, не рассмотренные здесь в деталях, считаются очевидными эквивалентами настоящего изобретения.

Способ получения фармацевтической композиции в форме таблеток для применения в полости рта включает взвешивание и, при необходимости, просеивание исходных веществ, их смешивание и таблетирование. Получены таблетки для рассасывания круглые, двояковыпуклые, белого или почти белого цвета, имеющие приятный сладковатый вкус.

Клинические исследования предлагаемой фармацевтической композиции в форме таблеток для применения в полости рта проведены в амбулаторных условиях на базе КГБУЗ «Консультационно-диагностический центр» г. Бийска.

Проведено двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование в пяти параллельных группах по 30 человек в каждой. Всего в исследовании принимало участие 150 человек в возрасте от 18 до 70 лет.

Композиция принималась 1 раз в день за 30 минут до планируемого отхода ко сну по 1 таблетке в течение 21 дня.

Каждая группа последовательно прошла четыре периода исследования: скрининг и рандомизация, промежуточный контроль лечения на 8 день и оценка конечного результата через 21 день лечения.

Частота инсомнии у пациентов на начало исследования по всем группам составила 3-4 раза в неделю. Продолжительность инсомнии на момент исследования в обеих группах была в среднем равной и составила 1,5 года. На трудности засыпания жаловались от 86% до 90%, на поверхностный сон и трудности засыпания после раннего пробуждения - от 73% до 86% испытуемых. В среднем, у 80% испытуемых этих групп отмечалось раннее пробуждение. Исследование психоповеденческой сферы по шкале тревоги Гамильтона (HARS) продемонстрировало, что у всех испытуемых в пяти группах отмечались значительные нарушения в виде затруднения концентрации внимания, нарушений сна, ухудшения памяти, беспокойства, усталости, снижения настроения, эмоциональной лабильности, головокружения и головных болей, наличия напряжения и тревоги, сердечно-сосудистых симптомов (тахикардия, сердцебиение) и т.д.

При проведении анализа динамики средних показателей госпитальной шкалы тревоги Гамильтона (HARS) по группам, где основная группа получала комбинированный препарат мелатонин/глицин в дозе 3 мг/100 мг, контрольная группа № 1 – мелатонин 3 мг, контрольная группа № 2 – глицин 100 мг, контрольная группа № 3 – плацебо и контрольная группа № 4 – комбинированный препарат мелатонин/глицин в дозе мелатонин 6 мг и глицин 250 мг установлено, что в течение первой недели терапии показатели тревоги снизились во всех группах, но более выражено в группе № 4, получавшей в лечении мелатонин/глицин в увеличенной дозе. Однако к концу наблюдения, через 21 день терапии, наиболее выраженное противотревожное (анксиолитическое) действие оказывала комбинация мелатонин/глицин, причем эффективность комбинации не зависела от дозы входящих в нее действующих веществ. Снижение суммарного балла по сравнению с начальным показателем в основной группе составило 88 %, в группе контроля № 4 – 83 %. Исследование показало, что композиция мелатонин/глицин оказывает более выраженное анксиолитическое действие (эффективность составила 50 %) по сравнению с мелатонином – снижение суммарного балла составила 43 %.

В таблице 1 представлена динамика средних показателей шкалы тревоги Гамильтона (HARS) по группам.

Таблица 1. Динамика средних показателей по шкале тревоги Гамильтона (HARS) в процессе терапии по группам в баллах ($M \pm m$)

Группы	Основная группа мелатонин 3 мг глицин 100 мг	Контрольная группа № 1 мелатонин 3 мг	Контрольная группа № 2 глицин 100 мг	Контрольная группа № 3 плацебо	Контрольная группа № 4 мелатонин 6 мг глицин 250 мг
Визиты					
Визит 1	22,3 ± 3,5	22,8 ± 3,2	22,5 ± 3,4	24,9 ± 4,9	19,2 ± 2,9
Визит 2	15,1 ± 2,4*	19,1 ± 2,6	19,3 ± 2,9	17,2 ± 3,9	9,4 ± 1,8*
Визит 3	2,5 ± 1,4*	12,9 ± 1,7*	11,2 ± 1,7*	22,7 ± 3,6	3,2 ± 1,7*
Эффективность	88 %	43 %	50 %	9 %	83 %

* - достоверность различий $p < 0,05$.

Анализ средних показателей по субшкалам шкалы тревоги Гамильтона HARS показал, что после трех недель применения препарата мелатонин/глицин наиболее выраженная динамика имелась по субшкале 1 – тревожное настроение (редукция симптомов на 91 %), по субшкале 4 – нарушение сна (редукция симптомов на 90 %), по субшкале 5 – когнитивные нарушения (редукция симптомов на 88 %), по субшкале 9 – сердечно-сосудистые симптомы (редукция симптомов на 90 %). Значительно улучшилось оцениваемое исследователем поведение испытуемых при осмотре (субшкала 14) – редукция симптомов на 86 %.

В контрольной группе № 1, получавшей мелатонин, также отмечалась положительная динамика, но более выраженная по субшкале 4 – нарушение сна, редукция симптомов составила 71 %, на 43 % улучшилась когнитивная функция, на 42 % - поведение испытуемых при осмотре (субшкала 14). В отличие от основной группы, где редукция симптомов «тревожное настроение» составила 91 %, в группе, принимавшей монопрепарат мелатонин, редукция этих симптомов составила лишь 33 %.

Таким образом, в ходе исследования было выявлено, что комбинированный препарат мелатонин/глицин оказал достоверно более эффективное анксиолитическое действие по сравнению с монопрепаратами мелатонин и глицин. Также доказано, что противотревожное действие мелатонина с глицином зависит от соотношения активных ингредиентов в заявленных пределах и является практически равнозначной для заявленных доз входящих в композицию активных веществ.

В таблице 2 представлена динамика анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна и суммарный балл качества сна по индексу PSQI по группам.

Таблица 2

Динамика показателей анкеты субъективных характеристик сна в баллах в основной группе и группе контроля, получавших плацебо

№ п/п	Показатель	Основная группа		Контрольная группа № 1		Контрольная группа № 2		Контрольная группа № 3		Контрольная группа № 4	
		Визит	Визит	Визит	Визит	Визит	Визит	Визит	Визит	Визит	Визит
		1	3	1	3	1	3	1	3	1	3
1	Время засыпания	2,4	4,1*	2,5	4,5*	2,3	3,1*	2,4	2,9	2,4	4,1*
2	Качество сна	2,8	4,3*	2,6	3,7*	2,5	3,6*	2,8	3,1	2,5	4,2*
3	Качество утреннего пробуждения	2,5	4,1*	2,4	3,5*	2,7	3,0*	2,5	2,8	2,5	3,9*
4	Количество ночных пробуждений	2,4	3,9*	2,3	3,6*	2,2	2,9*	2,4	2,9	2,7	3,8*
5	Количество сновидений	2,8	4,0*	2,9	3,4*	3,0	3,4	2,7	2,9	2,6	4,1*
6	Продолжительность сна	2,8	3,7*	2,7	3,3*	2,8	3,2	2,9	3,0	2,7	3,5*
7	Суммарный балл	15,7	24,1*	15,4	22,0*	15,5	19,2*	15,7	17,6	15,2	23,6*
8	Суммарный балл по индексу PSQI	16,1	4,0*	14,3	4,9*	12,5	7,5*	13,6	11,1	15,7	4,1*

*- достоверность различий ($p < 0,05$);

Исследование ночного сна с помощью анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна и средних показателей по семи компонентам Питтсбургского опросника качества сна (PSQI) выявило, что у всех испытуемых пяти групп имелись выраженные нарушения засыпания (от 2,3 до 2,5 балла), снижение продолжительности сна (2,7-2,9 балла), частые ночные пробуждения (1,9-2,1 балла), ухудшение общего самочувствия после пробуждения утром (2,4-2,7 балла). Почти половина испытуемых, имеющих плохой сон, до исследования использовали снотворные средства до 2 раз в неделю, что в свою очередь приводило к нарушению функций в дневное время (вождение транспортных средств). Практически все испытуемые предъявляли жалобы на отсутствие восстанавливающего организм сна даже при его достаточной количественной оценке. Суммарный балл, по балльной оценке, субъективных характеристик сна на начало исследования по группам был в диапазоне от 15,2 балла до 15,7 балла, по опроснику PSQI от 16,1 до 12,5 балла.

В ходе исследования было выявлено, что практически во всех группах, принимавших как исследуемый препарат мелатонин/глицин, так и мелатонин или глицин,

достоверно улучшалась количественная и качественная оценка сна: уменьшалось время засыпания, возрастала продолжительность сна, сон стал более спокойным, глубоким, восстанавливающим. Все это позволило отказаться от применения снотворных лекарственных средств. Общий средний балл по шкале PSQI составил на конец исследования в основной группе – 4,0 балла, в группе, принимавшей мелатонин – 4,9 балла и принимавшей глицин – 7,5 балла.

По данным исследования сна по группам сделан вывод, что улучшение качества сна было достоверно выше в группе, принимавшей мелатонин/глицин в заявленном соотношении активных компонентов, причем терапевтическая эффективность была равнозначной при заявленных дозах активных ингредиентов. Немного ниже была эффективность в группе, принимавших мелатонин. В группе, принимавших глицин, показатели качества сна были значительно ниже, по сравнению с группами, принимавших монопрепарат мелатонин или мелатонин/глицин.

Шкала дневной сонливости Эпворта позволила оценить остаточную сонливость после утреннего пробуждения, обусловленную применением исследуемых препаратов. Оценивалась Эпвортская шкала сонливости в диапазоне от 0 баллов (никогда бы не заснул) до 3 баллов (большая вероятность заснуть). На начало наблюдения дневная сонливость была у 83% испытуемых, по завершению наблюдения она сохранялась у 26% в группе, принимавших глицин, 3% в группе принимавших мелатонин/глицин и в группе, принимавших мелатонин, дневная сонливость и седация наблюдалась в 13% случаев. Из всего выше изложенного можно сделать вывод, что предложенный комбинированный препарат мелатонин/глицин в дозе 3 мг/100 мг достоверно более эффективно улучшает качество сна, практически не влияя на общее самочувствие.

Таким образом, проведенное клинико-психологическое исследование показало, что применение препарата мелатонин/глицин у лиц в возрасте от 18 до 70 лет с доказанной повышенной нервной возбудимостью, наличием тревожности, с первичным нарушением сна достоверно улучшало показатели общего состояния испытуемых, что проявлялось снижением уровня тревоги и депрессии, регрессом других субъективных расстройств, в том числе вегетативных, улучшением качества сна.

Препарат хорошо переносился испытуемыми, не вызывал нежелательных эффектов. На фоне применения препарата мелатонин/глицин не отмечалось заторможенности, дневной сонливости, мышечной расслабленности.

Представленные результаты показывают, что композиция мелатонин с глицином в заявленном соотношении и количестве выполняет заявленный технический результат и

может быть рекомендована в качестве анксиолитического и снотворного средства, снимающего стресс и способствующего восстанавливающему сну.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для применения в полости рта, обладающая анксиолитическим и снотворным действием, содержащая, по меньшей мере, мелатонин и глицин, при следующем соотношении компонентов, мас. %

Мелатонин 0,3–2,4

Глицин 10,0 - 50,0

Вспомогательные вещества - остальное

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, характеризующаяся тем, что содержит наполнитель, дезинтегрирующий агент, антифрикционный агент.

3. Фармацевтическая композиция по п. 2, где содержание мелатонина от приблизительно 0,3 мас.% до приблизительно 1,2 мас.%.

4. Фармацевтическая композиция по п. 2, где содержание глицина от приблизительно 10,0 мас.% до приблизительно 40,0 мас.%.

5. Фармацевтическая композиция по пп.1-4, характеризующаяся тем, что наполнитель выбирается из, по меньшей мере, маннитола, сорбитола, ксилита, лактозы, глюкозы, сахарозы, декстрозы, мальтитола.

6. Фармацевтическая композиция по пп. 1-4, характеризующаяся тем, что дезинтегрирующий агент выбирается из, по меньшей мере, кроскармеллозы натрия, кросповидона, натрия гликолята, крахмала.

7. Фармацевтическая композиция по пп. 1-4, характеризующаяся тем, что антифрикционный агент выбирается из, по меньшей мере, стеариновой кислоты, коллоидного диоксида кремния, талька, натрия стеарилфумарата, магния стеарата, кальция стеарата.

8. Применение композиции по пп.1-7 в производстве лекарственного препарата анксиолитического и снотворного действия.

9. Лекарственный препарат анксиолитического и снотворного действия, включающий композицию по пп.1-8.

10. Лекарственный препарат анксиолитического и снотворного действия по пп. 1-9, выполненный в форме таблетки, пастилки, капсулы.

11. Лекарственный препарат анксиолитического и снотворного действия по пп. 1-10, выполненный в форме таблетки для рассасывания.

ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ
ПОИСКЕ(статья 15(3) ЕАПК и правило 42
Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

201800226

Дата подачи: 13 апреля 2018 (13.04.2018)		Дата испрашиваемого приоритета:	
Название изобретения: Фармацевтическая композиция, обладающая анксиолитическим и снотворным действием			
Заявитель: ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ЭВАЛАР"			
<input type="checkbox"/> Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа) <input type="checkbox"/> Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)			
А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:		<i>A61K 31/198 (2006.01)</i> <i>A61K 31/4045 (2006.01)</i> <i>A61K 9/20 (2006.01)</i> <i>A61K 9/48 (2006.01)</i> <i>A61P 25/20 (2006.01)</i> <i>A61P 25/22 (2006.01)</i>	
Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК			
Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:			
Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК) A61K 31/198, 31/4045, 9/48, A61P 25/20, 25/22			
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:			
В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ			
Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	
Y	WO 2014/175773 A1 (ПАНКРАТОВ ВАСИЛИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ) 30.10.2014, реферат, с. 2-7, 12, примеры	1-11	
Y	О чудодейственном глицине, который позволит хорошо спать и трезво мыслить. Перечень данных [он-лайн] 20.06.2016 [Найдено 05.09.2018] Найдено в < https://medium.com/@bigbeastus/o-чудодейственном-глицине-который-позволит-хорошо-спать-и-трезво-мыслить-1d521da5073e >	1-11	
Y	CN 102688416 A (DONGGUAN ZHAOYAN BIOTECHNOLOGY CO., LTD) 26.09.2012, реферат	2, 7	
Y	RU 2461374 C1 (ОТКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "НОВОСИБХИМФАРМ") 20.09.2012, с. 19, реферат, формула, примеры	2, 5, 6	
A	US 2015/087679 A1 (HELMI HANY и др.) 26.03.2015, реферат	1-11	
<input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы В		<input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении	
* Особые категории ссылочных документов:			
"А" документ, определяющий общий уровень техники		"Г" более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения	
"Е" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее		"Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности	
"О" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.		"У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории	
"Р" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета		"&" документ, являющийся патентом-аналогом	
"D" документ, приведенный в евразийской заявке		"L" документ, приведенный в других целях	
Дата действительного завершения патентного поиска:		18 сентября 2018 (18.09.2018)	
Наименование и адрес Международного поискового органа: Федеральный институт промышленной собственности РФ, 125993, Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб., д. 30-1. Факс: (499) 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА		Уполномоченное лицо :  Т. Ф. Владимирова Телефон № (499) 240-25-91	