



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0005999
(43) 공개일자 2015년01월15일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/13</i> (2006.01) <i>A61K 31/4045</i> (2006.01)
 <i>A61K 9/20</i> (2006.01) <i>A61K 9/48</i> (2006.01)
 <i>A61P 25/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7032836</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2012년10월31일
 심사청구일자 2014년12월10일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년11월24일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/RU2012/000888</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2013/176567
 국제공개일자 2013년11월28일</p> <p>(30) 우선권주장
 2012121410 2012년05월24일 러시아(RU)</p> | <p>(71) 출원인
 엘티디 "발렌타-인텔렉트"
 러시아공화국 119530 모스크바 울리짜 제네랄라
 도로크호바 18 스트로에니 2</p> <p>(72) 발명자
 모로조바, 마가리타 알렉세예브나
 러시아공화국 105187 케이브이. 114 모스크바 57
 이즈마일로브스코에 쇼세
 베니아쉬빌리, 알란 게오르비치
 러시아공화국 109044 케이브이. 58 모스크바 18에
 이 유엘 멜리코바
 자폴스키, 막심 에두아르도비치
 러시아공화국 140073 포스.토밀리노 6 모스크보브스
 키야 오비엘. 류베르치 지역 유엘 세라피모비차</p> <p>(74) 대리인
 특허법인 무한</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **정신, 행동, 인지 장애의 예방 및 치료용 약학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 약학 및 화학-약학 산업 분야에 관한 것으로, 즉, 신경학 분야에 관한 것이며, 메만틴 및 멜라토닌을 포함하는 새로운 조성물에 관한 것이다. 메만틴을 멜라토닌과 혼합하는 경우 메만틴의 강화 효과가 발생하는 것이 확립되었다. 본 발명은 캡슐, 바람직하게 경질 젤라틴 캡슐과 같은 최종 약학적 제품의 조제물을 통해서 실현될 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

고체 투여 형태의, 정신, 행동 및 인지 장애의 예방 및 치료용 약학적 조성물로서,

활성 소스로서 메만틴 및 멜라토닌, 및

락토오스, 전분, 전분 유도체, 미세결정질 셀룰로오스, 슈크로오스, 전화당, 텍스트로스 및 텍스트레이트로부터 선택된 적어도 하나의 희석제; 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 크로스 카멜로오스, 젤리 전분으로부터 선택된 적어도 하나의 붕해제; 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 셀룰로오스 유도체, 천연 검, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 알기네이트로부터 선택된 결합제; 스테아르산 및/또는 그 염, 콜로이드 실리콘 디옥사이드, 탈크, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 및 소듐 올레에이트로부터 선택된 마찰 방지제를 포함하는 보조제를 포함하고,

상기 성분의 함량(중량%)은 다음과 같은 약학적 조성물:

메만틴	40.0 내지 90.0
멜라토닌	2.0 내지 5.0
희석제	2.0 내지 50.0
결합제	3.5 내지 10.0
붕해제	1.5 내지 10.0
마찰 방지제	0.2 내지 3.0.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 조성물 기준으로 70 중량% 내지 80 중량%의 메만틴 및 멜라토닌의 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 조성물 기준으로 70 중량% 내지 80 중량%의 메만틴 및 멜라토닌의 화합물, 상기 조성물 기준으로 3 중량% 내지 20 중량%의 희석제-락토오스 모노하이드레이트; 상기 조성물 기준으로 2 중량% 내지 10 중량%의 붕해제-가교된 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스; 상기 조성물 기준으로 2 중량% 내지 10 중량%의 결합제-폴리비닐피롤리돈; 및 상기 조성물 기준으로 0.2 중량% 내지 2.0% 중량%의 마찰 방지제-마그네슘 스테아레이트를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 조성물 기준으로 60 중량% 내지 90 중량%의 메만틴 및 멜라토닌의 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 조성물은 정제 형태인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 조성물은 메만틴 약 100 mg 및 멜라토닌 약 5 mg을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서,

상기 조성물은 메만틴 약 150 mg 및 멜라토닌 약 10 mg을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 8

제5항에 있어서,

상기 조성물은 메만틴 약 30 mg 및 멜라토닌 약 3 mg을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 조성물은 고체 캡슐 형태인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 조성물은 중량%로

메만틴	89.83%
멜라토닌	2.69%
락토오스	2.69%
포비돈	1.80%
크로스-카멜로오스	1.91%
칼슘 스테아레이트	1.08%

을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

명세서

기술분야

본 발명은 의학, 화학 및 약학 산업 분야, 특히 신경학 분야에 관한 것으로, 메만틴 및 멜라토닌을 포함하는 새로운 조성물에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

- [0002] 메만틴은 중간 친화력의 전압 의존 비경쟁 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 수용체 길항제(medium-affinity voltage-dependent noncompetitive NMDA receptor antagonist)이다. 메만틴은 신경 장애를 일으킬 수 있는 비정상적으로 증가된 글루타메이트 수준의 작용을 차단한다. 메만틴은 신경보호, 항스파스모겐, 항파킨슨 작용을 제공한다. 메만틴은 글루타민산 작동성 신경 전달 및 신경열화 프로세스의 진행을 억제하고 신경조절 작용을 제공한다. 메만틴은 정신 활동의 정상화를 촉진하고, 기억력을 개선하고, 주의집중력을 올리고, 행동 장애를 교정한다[Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. A double-blind, placebocontrolled trial. Arzneimittel-Forschung. 1991; 41: 773-80.]. 메만틴은, 주요한 작용 메카니즘 이외에(글루타민산 작동성 신경 전달에 대한 영향), 추가의 세로토닌 작동 효과를 (5HT3-수용체의 비경쟁 길항제)를 갖고, 경우에 따라 이러한 메카니즘에 의해서만 항우울 작용이 조절된다. 메만틴의 항우울 작용은 심한 우울증 모델에 대한 다수의 연구에서 임상적으로 나타났다. [Ferguson JM, Shingleton RN. An open-label, flexible-dose study of memantine in major depressive disorder. ClinNeuropharmacol 2007; 30 (3): 136-44.].

- [0003] 메만틴의 단일 투여 후, 1 시간에 뇌 내의 메만틴의 농도 피크가 얻어진다. 메만틴은 반감기가 약 100 시간으로 다소 길다. 이러한 긴 반감기에 의해서 약학적 물질이 임상적으로 투여되는 경우 축적 효과를 갖는 것으로 추정되었다. 따라서, 메만틴의 단일 투여 후, 도파민 농도는 변화되지 않지만, 지속적으로 투여하면 전뇌 영역 내의 도파민 농도는 10 배 이상 증가한다. 메만틴 투여가 길어질수록, 도파민 농도는 높아진다. 도파민 대사 산물의 농도 분석에 따르면, 메만틴의 사용에 의해 도파민이 배출될 뿐 아니라 합성될 수 있다 [Hesselink MB, DeBoer AG, Breimer DD et al. J Neural Transm 1999; 106: 803-18.].

- [0004] 문헌에 따르면, 메만틴을 만성적으로 투여하면, 도파민뿐 아니라 아세틸콜린의 농도도 증가하는 효과가 있고, 또한 많은 무스카린 뇌 수용체의 증가를 촉진하는 것으로 공지되어 있다. 따라서, 이러한 제조물은 대뇌피질 전두엽의 신경 세포 및 뇌의 두정측두 영역(parietotemporal region)의 내후각 피질 및 내후각 피질 관련물질에 대한 복합 조절자 작용을 제공하는 것으로 추정될 수 있다.

- [0005] 메만틴 치료적 활성의 제2측면은 신경보호 작용이다. 이러한 효과는 이온 채널에 가까운 NMDA 수용체의 차단으로부터 얻어지는 직접적인 결과로서, 세포막을 안정화시키며, 세포가 죽는 것을 방지한다. 뇌허혈성 모델 실험에서 메만틴 신경보호 작용이 입증되었다 [Danysz W, Parsons CG, Mobius H-J et al. NeurotoxRes 2000; 2: 85-97.]. 메만틴을 예방 투여함으로써 허혈성 주변 영역 및 뇌 부종의 발현을 줄이고, 허혈성 병소의 표면적을 줄인다. 다른 뇌 영향 모델에서도 유사한 결과가 얻어졌다. 메만틴은 많은 신경영양 인자, 특히 뇌유도 신경영양 인자의 합성에 대해 시뮬레이션한 효과를 발휘해서, 신경막의 안정화 및 세포 죽음 방지로 이어진다. NMDA 수용체 길항제를 사용하면, 파킨슨 질병에 걸린 환자의 인지 기능에 대해 긍정적인 효과가 있는 것으로 나타난다.[Damulin I.V. Rus. Med. Journ. 2001; 9 (25): 1178-82.; Litvinenko I.V., Odinak M.M.. Journ. of Neurol. and Psych. named after S.S. Korsakov. 2004;4:76-81.]

- [0006] 메만틴(1-아미노-3,5-디메틸아다만탄)은 1-아미노-시클로헥산에 대한 유사체이다. 그 화학식은, 예를 들면 미국 특허 공보 제4,122,193; 4,273,774; 5,061,703호에 개시되어 있다. 메만틴 및 그 외의 1-아미노-시클로헥산은, 미국 특허 공보 제5,061,703; 5,614,560 및 6,034,134호 기재된 바와 같이, 중등 및 중증 알츠하이머 질병, 파킨슨 질병, 및 근육 경직을 겪는 환자의 치매와 같은 다양한 진행성 퇴행성 장애에 대한 개선가능성을 입증했다.

- [0007] 멜라토닌(N-아세틸-5-메톡시트립타민)은 주로 송과체에 의해서 합성되는 신경펩티드로서, 인간 및 포유류의 유기체에 대해 많은 독특한 특성을 갖는다. 중요한 것은, 송과체세포 내에서 생물학적 활성 화합물을 생성하는 생물학적 주기(circadian rhythm)이다. 멜라토닌 합성은 밤에 효과적으로 시작되고 낮 동안 떨어지는데, 이 사실은 1960년 R. Wurtman 에 의해서 입증되었다. 이러한 과정을 억제하기 위해서, 짧은 광 펄스(0.1-1 lux)이면

충분하다. 반면, 낮 동안, 세로토닌은 이 샘 조직에 축적된다. 멜라토닌을 생성하는 매일의 리듬은 망막의 NAT 활성화에 의존하고, 이어서 갈슘, 도파민, 및 감마-아미노뷰티르산(GABA)에 의존한다. 송과체는 매일의 리듬을 준비하고, 순환 과정을 조정하기 위해 시교차상핵(SCN)의 속도 조정 메카니즘과 주변 기관의 사이의 조절자로서 작용한다. 송과체는, 시상하부의 SCN과 함께, 에이징하는 "내부 시간을 카운팅하는" 메카니즘으로 역할을 하는, 소위 생체 시계의 시스템의 일부이다[Arushanyan E.B., 2005; Anisimov V.N., 2007]. 유기체 내에서 송과체의 주요한 기능은 생물학적 주기 및 계절 리듬의 조정; 재생산 기능의 조정; 항산화제 보호 및 항암제 보호 [Anisimov V.N., 1998, 2003]이다. 혈액 내에서 순환하는 멜라토닌의 주요한 소스는 송과체이지만, 멜라토닌의 축 분비 합성은 실제로 모든 기관 및 조직, 예를 들면 흉선, 위장관, 생식샘, 연결 조직 내에서 발견된다 [Reiter R.J.; Reikhlil I.M., Kvetnoy I.M.; Huether G.]

[0008] 멜라토닌(N-아세틸-5-메톡시트립타민)은 송과체, 망막, 및 장에 의해서 생성되는 인돌 화합물이다.

[0009] 나이가 들어감에 따라 인간 및 동물의 송과체가 복잡하게 되고, 흥선도 복잡하게 된다. 샘의 많은 활성 분비 성분(송과체세포)이 감소하고, 멜라토닌 생성이 감소한다. 대략 45세가 되면 혈장은 청년 시절에 생성된 호르몬 양의 절반만을 함유한다. 또한, 고령자의 경우에 매일의 멜라토닌 분비의 진폭 및 역학이 변화된다 [Korkushko O.V., Khavinson V.Kh., Shatilo V.B. The pineal gland: ways of correction during ageing. SPb. Nauka Publishers, 2006. 204 pp.; Reiter R.J. The aging pineal gland and its physiological consequences //BioEssays, 1992. V. 14. p. 169-175., Skene D.J., Swaab D.F. Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer disease //Exp. Gerontol. 2003. V.38. p.199-206]. 고령자의 치료의 관찰 및 동물의 실험 중, 정상 조건 및 맥관 형태를 포함하는 다양한 형태의 뇌 병리에서, 멜라토닌은 기억 과정, 시각 및 청각 인식, 집중 정도를 개선시킨다. 이러한 사실은, 잠재적인 뇌기능 증진제로서 멜라토닌의 치료 가능성을 결정한다. [Arushanyan E.B.. The epiphysial hormone melatonin - a novel nootropic agent? //Exper. and Clin. Pharmacol. 2005; V.68. p.74-79.; Arushanyan E.B.. The epiphysial hormone melatonin and neurological pathology //Rus. Med. Journ. 2006. V. 14. p.1057-1063].

[0010] 멜라토닌은, 항상 뇌 혈행동태의 급성 장애 모델(동맥 폐색, 광혈전형성에 의한 전체 또는 국소 허혈)의 동물에 대한 실험에서 독특한 신경보호 작용을 일으킨다 [Reiter R.J., Tan D.X, Leon J. et al. When melatonin gets of your nerves: its beneficial actions in experimental models of stroke //Exp. Biol. Med. 2005. V.230. p. 104-117.]. 폐색성 두부 외상 모델의 쥐에 대해 호르몬을 적용시키면, 아스코르브산을 포함하는 다수 항산화제의 혈장 함량을 증가시키고 더불어 그 크기를 감소시키는 형태에서, 상처 병소에서 동물 거동 및 회복 과정의 정상화를 촉진한다 [Beni S.M., Kohen R., Reiter R.J. et al. Melatonin-induced neuroprotection after closed head injury is associated with increased brain antioxidants and attenuated late-phase activation of NF-kB and AP-1 //FASEB J. - 2004. - V.18. - p. 149-151., Mesenge C, Verrecchia C, Boulu R.G. Neuroprotection by melatonin in mice submitted to brain injury //Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. - 1998. V.358. - p.R32/].

[0011] 가시적인 대상 방법(핵 자기공명)을 사용해서 얻어진 데이터에 따르면, 멜라토닌을 쥐에게 2회 투여함으로써 소뇌 부종의 체적을 2배 감소시킨다 [Torii K., Uneyama H., Nishino H. Melatonin suppresses cerebral edema caused by middle cerebral artery occlusion/reperfusion in rats assessed by magnetic resonance imaging.// J.PinealRes. - 2004. - V.36. - p. 18-24.]. NMR 토모그래피의 데이터에 의한 다양한 뇌 형성, 예를 들면, 신피질, 해마, 선조체와 같은 다양한 뇌 형성의 신경 형태학적 특징에 따르면, 송과체 호르몬의 통계적으로 유의한 보호 작용을 드러낼 수 있고, 그 사용에 의해 상당량의 세포 성분이 활발하고, 뇌 부종의 징후가 매우 제한된다.

[0012] 이러한 사실에 따르면, 대뇌피질에서 부종은 선조체에서 보다 빠르게 진행되지 않는 것을 나타낸다 [Kondoh T., Uneyama N., Nishino H. Melatonin reduces cerebral edema formation caused by transient for ebrainis chemiak in rats //LifeSci. -.2002. - V.72. - p.583-590., Reigriny O., Delagrance P., Scalbert E. et al.

Melatonin improves cerebral circulation security margin in rats //Am. J. Physiol. - 1998. - V.275. - p.H139-H134., Sinha K., Degaonkar M.N., Jagannathan N.R. Effect of melatonin on ischemia/reperfusion injury induced by middle cerebral artery occlusion in rats //Eur.J. Pharmacol. - 2002. - V.428. - p.185-192.]. 이것은 멜라토닌이 진화론적으로 허혈성 장애에 대한 천연 뇌보호 시스템에 포함되는 것을 암시하고, 이는, 장기간동안 밝은 조명에서 유지하는 동물에 대해 실험한 결과, 송과체의 적출과 같은 다양한 방법에 의해서 호르몬 결핍이 발생하는 것을 입증했다. 대뇌피질 혈전증 또는 중양의 대뇌동맥의 국소 폐색에 의해 뇌졸중을 모델링하는 경우, 이러한 조건에서 뇌조직 경색의 병소가 훨씬 더 많이 나타난다. 그리고 동시에, 동일한 송과체 적출에 기초해서 멜라토닌이 주입되면, 다양한 원인론인, 허혈에 대한 대뇌피질 신경이 신뢰성 있게 보호된다.[Kilic E., Ozdemir Y., Bolay H. Pinealectomy aggravates and melatonin administration attenuates brain damage in focal ischemia. *II*]. Cerebr. BloodFlowMetabol. - 1999. - V.19. - p.511-516.].

[0013] 글루타민산의 병리학적 과다활동은, 죽상동맥경화증, 뇌졸중, 또는 두부 상처에 의한 대뇌 혈액 순환 장애에서 산화제 스트레스의 현저한 요소로서 인지된다 [Gusev Ye.I., Skvortsova V.I.. Glutamate neurotransmission and calcium metabolism in the normal state and at cerebral ischemia //Successes of Physiol. Sciences. - 2002. - V.33. - p.80-93.]. 시냅스 및 세포간 공간에서 글루타민산의 축적에 의해서 글루타민산-칼슘 캐스케이드를 일으킨다.

[0014] N-메틸-D-아스파테이트(NMDA) 수용체를 자극하면, 글루타민산은 칼슘 이온의 신경막에서 채널을 개방해서, 세포 사이에 다량 축적되고, 세포간 구조를 손상시킨다. 멜라토닌은 글루타민산 신경 독소를 현저히 억제한다. 분리된 대뇌피질 신경의 배양에 대해 결정된 바와 같이, 과잉의 글루타민산 또는 NMDA의 손상은 배양 배지에 멜라토닌을 첨가한 후에 상당히 억제된다. 이것은, 특정한 정도로, 결합하는 칼모듈린 능력에 의한 것이며, NMDA-수용체의 기능을 제한한다. 송과체 절제는, 다양한 뇌 형태에서 지질 과산화의 동시의 연장과 함께 NMDA 수용체 밀도의 증가로 이어진다. 멜라토닌은, 과잉 NO에 의해 글루타민산 신경독을 더 강력하게 할 수 있는 NO의 공격에 대해 신경을 보호한다. [GuerreroJ.M., ReiterR.J., OrtizG. et al. Melatonin prevents increases in neuronal nitric oxide and cyclic GMP production after transient brain ischemia and reperfusion in the Mongolian gerbil //J.Pineal Res. - 1997. - V.23. - p.24-31.].

[0015] 또한, 멜라토닌은 미토콘드리아 활성을 정상화하고 [El-Abhar H.S., Shaalan M., Barakat M. et al. Effect of melatonin and nifedipine on some antioxidant enzymes and different energy fuels in the blood and brain of global ischemic rats//J.Pineal Res. -2002. - V.33. - p.87-94.], 미토콘드리아 기능 결함, 단백질 하이퍼포스포릴화 및 저산소증에 의한 시토폴격 분열을 한정할 뿐 아니라, 신경조직에 뉴로트로핀을 수반함으로써 신경 조직 내에 회복 과정에 참여하고, 포스포릴화 시스템의 중요한 성분인 티로신 키나아제 수용체 장치의 기능을 회복한다 [Olivieri G., Otten U., Meier F. et al. Beta-amyloid modulates tyrosine kinase B receptor expression in SH SY SY neuroblastoma cells: influence of the antioxidant melatonin //Neurosci. - 2003. - V.120. - p. 659-665.]. 멜라토닌은, 경우에 따라 성숙한 신경 조직 내에서 신경 발생을 자극한다. 줄기세포가 제1형태의 멜라토닌 수용체를 발현할 수 있는 줄기 세포의 배양물을 나타낸다. 저농도 멜라토닌 용액을 줄기세포에 첨가하면, 특히 하나의 뉴로트로핀, 즉 신경교세포-라인 유도 뉴트로핀 요소(GDNF)의 mRNA가 유도된다 [Niles L.P., Armstrong K.J., RinconCastro L.M. et al. Neural stem cells express melatonin receptors and neurotrophic factors: colocalization of the MT 1 receptors with neuronal and glial markers //BMC Neurosci. - 2004. - V.5. - p. 41-50.].

[0016] 특허문헌에서는, 예를 들면 RU 특허 2268737("Method for treating atopic dermatitis", 멜라토닌을 3 mg 단일 투여로 9 p.m.에 투여하고, 과정은 21일임); RU 특허 제2428183호("Melatonin applications as an adaptogen"); RU 특허 제2418586호("Method for correcting disorders in the reproductive organs by administering melatonin"); RU 특허 제2394571호("Method for treating such inflammatory diseases by administering melatonin 40 minutes before sleep"); RU 특허 제2336890호("Compounds comprising

melatonin, ginkgo biloba and biotin", 모발 성장을 자극하는 화합물을 개시함); RU 특허 제2294741("Method for treating patients with ischemic heart disease", 표준 치료를 기준으로 멜라토닌의 사용을 개시함); RU 출원 제2008150624 (PCT US 출원 373.06.2007 20070521, "Treatment of depressive disorders"); RU 출원 제 2009141713 (PCT US 출원 100.06.2008 20080411, "Compositions protecting against ischemia/reperfusion", 멜라토닌이 조합으로 언급됨); RU 출원 제2009137472호("Melatonin tablet and methods for producing and using same", 약학적으로 허용가능한 담체에 관련된 용융 상태의 멜라토닌을 개시함); RU 출원 제97113435호 ("Method for treating drug addiction")에서 멜라토닌의 사용을 개시하는 것으로 알려져 있다.

[0017] 메만틴을 포함하는 조제물은 필름 코팅 내에 포함된 정제 형태를 가지며, 치매 치료에 사용되는 것으로 알려져 있다. 이러한 정제는 메만틴 염산염 10 mg, 보조제: 콜로이드 실리콘 디옥사이드(에어로젤) 3 mg; 칼슘 하이드로포스페이트 디하이드레이트 50.4 mg; 소듐 크로스-카멜로오스(프리멜로스) 3 mg; 락토오스 모노하이드레이트(유당) 136 mg; 마그네슘 스테아레이트 1.6 mg; 포비돈 6 mg; 코팅 조성물: (SeleCoat AQ-02003 6 mg 이는 하이프로멜로스(하이드록시메틸프로필셀룰로오스) 3.6 mg; Macrogol-6000 (폴리에틸렌 글리콜 6000) 1.2 mg, 티타늄 옥사이드 1.2 mg을 포함)를 포함한다.

[0018] (<http://www.canonpharma.ru/ru/drugs/expert/doctors/neurology/memantinkanon/>).

[0019] VITA-MELATONIN® 조제물은 Kyiv Vitamin Factory에 의해 생성되는 것으로 공지되어 있고, 이러한 조제물은: 멜라토닌 3 mg, 그 외의 성분: 유당, 미세결정질 셀룰로오스, 감자 전분, 칼슘 스테아레이트를 포함한다. 조제물은 시간 영역이 변화하는 경우에 발생하고 피로도가 증가함에 따라 나타나는, "수면과 각성" 생물학적 주기 리듬 장애; 기능적 원인 만성 불면증, 고령 환자의 불면증을 포함하는 수면 장애(동맥성 고혈압 및 과다콜레스테롤을 수반하는 질병을 포함)의 예방 및 치료; 계절 상태에 따른 우울 및 스트레스 반응을 제거하고 정신적 및 육체적 작업 능력을 개선하기 위한 것으로 의도된다. 고령환자의 고혈압 및 (I-II 단계의) 특발성 고혈압(복잡한 치료에 포함됨) (<http://compendium.com.ua/info/67093>).

[0020] RU 특허 제 2326660C1호는 가장 유사한 해결책이 나타나 있는데, 상기 특허는 신경 보호 작용을 갖는 경구 투여 형태의 제조에 관한 것으로, 특히 글루타민산 작동성 시스템의 조절자이고, 치매, 기억 손상, 대뇌 및 경성 척추 증후군을 치료하는 데에 사용하는 멜라민 조제물에 관한 것이다. 메만틴 조제물은 캡슐 형태이며, 치료적 유효량의 메만틴이 상기 캡슐을 충전하는 매트 조성물에 포함되고, 상기 매트는 분말 또는 분쇄된 물질의 혼합물이다. 캡슐 내에 매스는 또한 보조제, 물리적으로 허용가능한 부형제, 또한 경우에 따라 붕해제 및 마찰 방지 물질을 포함한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0021] 본 발명의 목적은 높은 치료 특성 및 낮은 부작용을 갖는 고정된 메만틴 및 멜라토닌의 화합물을 포함하는 고체 투여 형태를 제조하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0022] 본 발명의 목적은 새로운 제조 투여 형태에 의해서 달성되고, 활성 물질의 함량은 매우 높고(거의 90% 이상), 비용에 알맞고, 산업적 규모로 경제적으로 유리한 생성을 보장하는 최소한의 보조제를 사용한다. 본 발명은 상기 중요한 기술적 효과를 얻을 가능성을 제공한다.

[0023] 따라서, 보조제의 수를 최소로 유지하는 것, 유기 용매의 제거, 단계의 수 감소 및 제조 시간 및 비용 감소가

본 발명의 전제 조건으로, 이들로 제한되지 않는다.

- [0024] 본 발명의 목적은 고체 투여형태의, 정신, 행동 및 인지 장애를 예방 및 치료하기 위해 의도된 약학적 조성물로서, 활성 베이스로서 메만틴 및 멜라토닌, 및 락토오스, 전분, 전분 유도체, 미세결정질 셀룰로오스, 수크로오스, 전화당, 텍스트로오스 및 텍스트레이트로부터 선택된 적어도 하나의 희석제; 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 크로스 카멜로오스, 젤리형 전분으로부터 선택된 적어도 하나의 붕해제; 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 셀룰로오스 유도체, 천연 검, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 알기네이트로부터 선택된 결합제; 스테아르산 및/또는 그 염, 콜로이드 실리콘 디옥사이드, 탈크, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트 및 소듐 올레에이트로부터 선택된 마찰 방지제를 하기 성분의 비율로, 중량%로 포함하는 보조제를 포함하는 약학적 조성물이다.
- [0025] 포함한다.
- [0026] 메만틴 40.0 - 90.0
- [0027] 멜라토닌 2.0 - 5.0
- [0028] 희석제 2.0 - 50.0
- [0029] 결합제 3.5 - 10.0
- [0030] 붕해제 1.5 - 10.0
- [0031] 마찰 방지제 0.2 - 3.0
- [0032] 조제물, 특히 메만틴 및 멜라토닌 조성물을 제조하기 위해서, 메만틴 및 멜라토닌은 고체 형태를 제조하기 위해서 다양한 보조제와 함께 혼합된다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 정제된 형태이고, 다른 실시형태에서, 경구 투여용 용액을 제조하기 위해서 의도된 캡슐 또는 분말이다.
- [0033] 본 발명의 추가의 측면은 청구된 조성물의 조제 형태를 제조하기 위한 방법을 포함한다. 이 방법은, 바람직하게 활성 성분 및 보조제를 물과 습식 혼합함으로써 청구된 조성물의 고체 투여 형태를 제조하고, 그 다음에 그 래늘 혼합물을 건조하고 분쇄하는 단계를 제공한다. 청구된 발명은 이를 필요로 하는 사람의 질병 및 장애를 치료하기 위한 이러한 조성물의 사용을 포함하고, 이러한 처리는 본 발명에 따라 치료적 유효량의 조성물의 경구 투여를 포함한다.
- [0034] 본 발명을 실시하기 위해서, 제한 없이, 메만틴 및 멜라토닌을 포함하는 조성물이 제시되지만, 마그네슘 실리케이트 또는 탈크를 포함하지 않는다. 많은 실시형태에 따르면, 개시된 조성물은 메만틴 및 멜라토닌, 하나 이상의 희석제(각각은 독립적으로, 전분, 락토오스 모노하이드레이트, 또는 미세결정질 셀룰로오스로부터 선택됨), 하나 이상의 붕해제(각각 독립적으로 젤리형 전분 또는 카르복시메틸 셀룰로오스로부터 선택됨), 결합제 및 마찰 방지제(즉, 윤활제)를 포함한다. 다른 바람직한 실시형태에 따르면, 결합제는 폴리비닐피롤리돈이고 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다. 또 다른 실시형태에 따르면, 제한 없이, 희석제는 락토오스(모노하이드레이트)일 수 있고, 붕해제는 크로스 카멜로오스(소듐 염 형태) 및 결합제는 포비돈이다.
- [0035] 약학적으로 허용가능한 보조제는, 단일 투여 용량으로, 메만틴 및 멜라토닌의 일반적인 단일 투여 형태의 치료적 유효량의 전달을 보장하기 위해서, 및 제조 공정의 비용 최적화, 간략화 및 안정화를 위해서 선택된다. 보조제의 필요 조건은 비활성 및 메만틴 및 멜라토닌과의 화학적 물리적 상용성이다. 예를 들면 정제 및 캡슐과 같은 고체 투여 형태로 사용되는 보조제는 착색제 및 안료, 물질 마스킹 테이스트, 향료, 감미료, 및 흡착제를 포함할 수 있다. 희석제는 소량의 활성 약학적 물질로 정제 크기의 증가를 촉진한다. 희석제는 알파-락토오스 또는 베타-락토오스의 형태로 락토오스를 포함한다. 희석제 형태의 락토오스는 락토오스 모노하이드레이트, 알파-락토오스 모노하이드레이트, 무수 알파-락토오스, 무수 베타-락토오스, 및 응집 락토오스로 이루어질 수 있다. 그 외의 희석제는 당, 예를 들면, 자당, 전화당, 텍스트로오스 및 텍스트레이트를 포함할 수 있다. 락토오스 모노하이드레이트는 많은 바람직한 희석제이다. 또 다른 희석제는 미세 물질을 포함하는 미세결정질 셀룰

로오스일 수 있다.

- [0036] 희석제는 전분 및 전분 유도체를 포함할 수 있다. 전분은 다양한 곡물 및/또는 그 외의 농작물로부터 생산되는 천연 전분을 포함한다. 또한, 전분은 소듐 글리코레이트로 개질된 전분 및 사전 젤리형 전분을 포함할 수 있다. 전분 및 전분 유도체는 또한 붕해제의 특성을 갖는다. 많은 희석제는, 또한 붕해제 및 결합제로서 작용하고, 약학적 조성물을 생성하는 경우, 이러한 첨가 특성이 고려되어야 한다. 붕해제는, 활성 약학적 성분 및 보조제의 입자로 정제를 파괴하기 위해서 첨가하고, 치료적 활성 성분의 용해를 촉진하고 생물학적 이용가능성을 개선한다. 전분 및 전분 유도체는 전분 카르복시메틸 에스테르의 소듐염, 예를 들면 소듐 글리콜레이트로 개질된 전분은 적용가능한 붕해제이다.
- [0037] 젤리 전분은 제한되지 않지만, 붕해제인 것이 바람직할 수 있다. 또 다른 바람직한 붕해제는 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스이다.
- [0038] 결합제는, 습식 그레놀의 약학적으로 허용가능한 보조제로서 사용되어 그레놀 내에 치료적 활성 물질의 농도 및 다른 보조제의 농도를 높인다. 결합제는 분말 유동 및 압축 품질을 개선하기 위해서 첨가한다. 결합제는 미세 결정질 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 하이드록시시에틸 셀룰로오스 및 하이드록시프로필 셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 유도체를 포함한다. 그 외의 결합제는, 포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 천연 검(즉 아카시아, 트레가간트, 구아 검 및 펙틴 검), 전분 페이스트, 사전 젤리형 전분, 폴리에틸렌 글리콜 및 소듐 알기네이트로서 이러한 물질로부터 선택된다.
- [0039] 폴리비닐피롤리돈, 특히 포비돈은 바람직한 결합제이다.
- [0040] 마찰 방지제는, 정제 형태가 공정 중 표면에 부착하는 것을 방지하고, 가압 단계 중에 접착을 줄이기 위해서 고체 투여 형태의 제조에 사용되는 윤활 및 슬라이딩 물질이다. 이러한 물질은 스테아르산, 스테아르산염, 예를 들면, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트 및 소듐 스테아릴 푸마레이트, 탈크, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트 및 소듐 올레이트를 포함한다. 선택된 윤활제는, 제한되지 않지만, 마그네슘 스테아레이트이다.
- [0041] 유동성을 개선하기 위해서, 윤활 물질은 입자 사이의 마찰을 줄이기 위해서 고체 투여 형태로 사용된다. 윤활 물질은 희석제 및 고형 성분의 특성을 갖는다. 메만틴 및 멜라토닌의 조성물의 실시형태에 따르면, 활성 물질 함량은 화합물을 기준으로 약 30 중량% 내지 50 중량%이다. 바람직하게, 그 조성물은 제한되지 않지만 락토오스 모노하이드레이트인 희석제, 제한되지 않지만 미세결정질 셀룰로오스인 제2희석제, 제한되지 않지만 젤리형 전분인 붕해제, 제한되지 않지만 폴리비닐피롤리돈인 결합제, 제한되지 않지만 마그네슘 스테아레이트인 윤활제를 포함한다. 바람직한 실시형태에 따르면, 락토오스 모노하이드레이트는 조성물 기준으로 약 25중량% 내지 40 중량%를 형성하고, 미세결정질 셀룰로오스는 약 5 중량% 내지 15 중량%를 형성하고, 젤리형 전분은 약 5 중량% 내지 10 중량%를 형성하고, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스는 1 중량% 내지 5 중량%를 형성하고, 폴리비닐피롤리돈은 약 1 중량% 내지 5 중량%를 형성하고, 마그네슘 스테아레이트는 약 0.2 중량% 내지 2.0 중량%를 형성한다.
- [0042] 여러 개의 가장 바람직한 실시형태에 따르면, 활성 소스는 조성물 기준으로 약 40.0 중량%를 형성하고, 락토오스 모노하이드레이트는 약 28.7 중량%를 형성하고, 미세결정질 셀룰로오스는 약 10.4 중량%를 형성하고, 전분은 약 10.9 중량%를 형성하고, 카르복시메틸 셀룰로오스는 약 4.0 중량%를 형성하고, 폴리비닐피롤리돈은 약 5.2 중량%를 형성하고, 마그네슘 스테아레이트는 약 0.8 중량%를 형성한다.

- [0043] 또 다른 실시형태에 따르면, 메만틴 및 멜라토닌은 조성물 기준으로 약 70 중량% 내지 80 중량%를 형성한다. 바람직하게, 이러한 조성물은 희석제, 예를 들면 락토오스 모노하이드레이트, 바람직하게 조성물 기준으로 3 중량% 내지 20 중량%; 봉해제, 예를 들면 가교된 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스 바람직하게 조성물 기준으로 2 중량% 내지 10 중량%; 결합제, 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈, 바람직하게 조성물 기준으로 대략 2 중량% 내지 10 중량%; 윤활제, 예를 들면 마그네슘 스테아레이트, 바람직하게 조성물 기준으로 0.2 중량% 내지 2.0 중량%를 포함한다.
- [0044] 또 다른 실시형태에 따르면, 메만틴 및 멜라토닌은 조성물 기준으로 대략 80 중량%를 형성하고, 희석제는 락토오스 모노하이드레이트인 것으로 조성물 기준으로 8 중량% 내지 15 중량%를 형성하고; 봉해제는 카르복시메틸 셀룰로오스로, 조성물 기준으로 1 중량% 내지 10 중량%를 형성하고; 결합제는 폴리비닐피롤리돈으로, 조성물 기준으로 1 중량% 내지 10 중량%를 형성하고; 마찰 방지 윤활제는 마그네슘 스테아레이트로, 조성물 기준으로 0.2 중량% 내지 2.0 중량%를 형성한다.
- [0045] 여러 바람직한 실시형태에 따르면, 희석제는 락토오스 모노하이드레이트이고, 조성물 기준으로 약 9.5 중량%를 형성할 수 있고, 봉해제는 크로스 카멜로오스이고, 조성물 기준으로 약 5 중량%를 형성할 수 있고, 결합제는 포비돈이고 조성물 기준으로 약 5 중량%를 형성할 수 있고, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이고 조성물 기준으로 약 0.5 중량%를 형성할 수 있다.
- [0046] 그 외의 실시형태에 따르면, 메만틴 및 멜라토닌은 조성물 기준으로 약 90 중량%를 형성한다. 바람직하게, 제한되지 않으며, 이러한 조성물은 희석제, 예를 들면 락토오스 모노하이드레이트로, 조성물 기준으로 3 중량% 내지 10 중량%이고; 봉해제, 예를 들면 카르복시메틸 셀룰로오스, 조성물 기준으로 2 중량% 내지 5 중량%이고; 결합제, 예를 들면 폴리비닐피롤리돈으로, 조성물 기준으로 약 2 중량% 내지 5 중량%이고; 및 윤활제, 예를 들면 마그네슘 스테아레이트로, 조성물 기준으로 0.2 중량% 내지 2.0 중량%인 것을 포함한다. 다른 바람직한 실시형태에 따르면, 희석제는 락토오스 모노하이드레이트로, 조성물 기준으로 약 3.5 중량%를 형성할 수 있고, 봉해제는 크로스 카멜로오스로, 조성물 기준으로 약 3 중량%를 형성할 수 있고, 결합제는 포비돈으로, 조성물 기준으로 약 3 중량%를 형성할 수 있고, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트로 조성물 기준으로 약 1 중량%를 형성할 수 있다.
- [0047] 또 다른 실시형태에 따르면, 제시된 발명은 메만틴 함량이 50 mg, 100 mg 또는 150 mg이고, 멜라토닌 함량이 3 mg, 5 mg 또는 10 mg인 것으로, 메만틴/멜라토닌은 조성물 기준으로 45 중량% 내지 90 중량%를 형성한다. 또 다른 실시형태에 따르면, 메만틴/멜라토닌은 조성물 기준으로 60 중량% 내지 90 중량% 또는 70 중량% 내지 80 중량%를 형성한다. 또 다른 실시형태에 따르면, 이러한 조성물은 하나 이상의 전분, 예를 들면 옥수수 전분, 락토오스 모노하이드레이트, 미세결정질 셀룰로오스, 젤리형 전분, 카르복시메틸 셀룰로오스; 전분 카르복시메틸 에스테르의 소듐염; 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시메틸프로필 셀룰로오스; 마그네슘 스테아레이트; 및 광물염, 예를 들면 탈크를 포함한다. 또 다른 실시형태에 따르면, 이러한 조성물은 락토오스 모노하이드레이트, 옥수수 전분, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 탈크 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.
- [0048] 또 다른 실시형태에 따르면, 이 조성물은 락토오스 모노하이드레이트, 미결정질 셀룰로오스, 젤리형 전분, 카르복시메틸 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 또 다른 실시형태에 따르면, 이 조성물은 락토오스 모노하이드레이트, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.
- [0049] 바람직하게, 메만틴 및 멜라토닌의 표준 투여량은 고체 투여형태이고, 예를 들면 정제 또는 캡슐, 바람직하게 정제이다. 특히, 이러한 정제는 250 mg 정제 내에서 메만틴이 30 mg, 50 mg 및/또는, 바람직하게 100 mg이고, 멜라토닌이 3 mg, 5 mg, 10 mg을 포함한다. 그 외의 실시형태에 따르면, 정제는 500 mg 정제 내에서 150 mg 이

하의 메만틴 및 5 mg 이하의 멜라토닌을 포함하고, 700 mg 정제 내에서 200 mg 의 메만틴 및 10 mg 이하의 멜라토닌을 포함하고, 1000 mg 정제 내에서 200 mg 의 메만틴 및 20 mg 이하의 멜라토닌을 포함한다.

[0050] 또 다른 실시형태에 따르면, 정제는 150 mg 정제 내에서 100 mg의 메만틴 및 5 mg 이하의 멜라토닌을 포함하고, 250 mg 정제 내에서 200 mg 의 메만틴 및 10 mg 이하의 멜라토닌을 포함하고, 375 mg 정제 내에서 300 mg 의 메만틴 및 5 mg 이하의 멜라토닌을 포함하고, 500 mg 정제 내에서 400 mg 을 포함한다.

[0051] 이러한 투여 형태의 실시형태에 따르면, 125 mg(+/- 3 mg) 정제 내에서 100 mg의 메만틴 및 3mg 이하의 멜라토닌을 포함하고, 225 mg(+/- 5 mg) 정제 내에서 150 mg의 메만틴 및 5mg 이하의 멜라토닌을 포함하고, 340 mg(+/-5 mg) 정제 내에서 200 mg의 메만틴 및 10mg 이하의 멜라토닌을 포함하고, 및 450 mg 정제 내에서 250 mg의 메만틴 및 15mg 이하의 멜라토닌 및 10 mg 이하의 멜라토닌을 포함한다. 캡슐은 125 mg 캡슐에서 25 mg, 50 mg or 100 mg 의 메만틴 및 3 mg 이하의 멜라토닌, 또는 250 mg 캡슐에서 200 mg의 메만틴 및 10 mg 이하의 멜라토닌을 포함한다. 유사한 방법으로, 캡슐은 115 mg 캡슐에서 100 mg 의 메만틴 및 3 mg 이하의 멜라토닌, 또는 230 mg 캡슐 내에서 200 mg 메만틴 및 10 mg 이하의 멜라토닌을 포함할 수 있다.

[0052] 일 실시형태에 따르면, 본 발명은 메만틴 및 멜라토닌, 및 보조제와 물을 습식 혼합함으로써 메만틴 및 멜라토닌의 고체 투여형태를 제조하는 단계, 그레놀 혼합물의 건조 및 분쇄 단계를 제공한다. 이러한 실시형태에 따르면, 최종 혼합물을 가압해서 정제를 제조한다. 또 다른 실시형태에 따르면, 최종 혼합물을 사용해서 캡슐을 만들 수 있다.

[0053] 본 발명에 따르면 정제를 제조하는 방법은 다음과 같이 수행된다.

[0054] 메만틴, 멜라토닌 및 락토오스는 반응기 내에 로딩된다. 생성된 혼합물을 혼합기에 공급하고, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 전분은 젤라틴 전분 용액과 더스트 분말을 제조하는 데에 적합한 비율로 연속 첨가된다. 이것에 폴리비닐피롤리돈 수용액으로 수분을 공급한다. 활성 물질 및 보조제 조성물은 본 발명의 실시형태를 실행하는 데에 최적이고, 약전 요건에 상응하는 품질의 정제를 제조할 수 있다. 혼합 후, 혼합기 내의 매스에 젤라틴 전분 용액으로 수분을 공급한다.

[0055] 강도 파라미터 및 정제 분해는 젤라틴 전분 농도를 변화시켜서 조절된다. 그 다음에, 정제 매스는 혼합기로부터 꺼내고 끓는 베드 내에서 건조한다. 최종 매스는 1.2 내지 2 mm의 홀을 갖는 체 위에서 그레놀로 만들고, 혼합기에 넣은 후 전분 및 칼슘 스테아레이트의 혼합물을 첨가하고 모든 성분을 혼합한다. 그레놀 물질은 정제 매스를 만들기 위해서 공급된다. 건조 그레놀 물질을 혼합기에 로딩하고, 칼슘 스테아레이트를 첨가하고, 모든 성분을 1-2 분 동안 혼합한다. 더스트 정제 매스를 반응기에서 꺼내고 정제를 생성하는 단계로 공급한다. 둥근 다이틀 사용하고 로터리 프레스 상에서 정제를 생성한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0056] 실시예 1. 메만틴/멜라토닌 정제의 조성물(표 1)

표 1

[0057]

물질	mg	중량%
메만틴	100	40.00
멜라토닌	5	2.00
락토오스	70	28.00
미세결정질 셀룰로오스	24.75	9.90
전분	26	10.40

포비돈	12.5	5.00
크로스 카멜로오스	9.75	3.90
칼슘 스테아레이트	2	0.80
정제의 총중량	250	100.00

[0058] 실시예 2. 메만틴/멜라토닌 정제의 조성물(표 2)

표 2

물질	mg	중량%
메만틴	100	83.332
멜라토닌	5	4.167
락토오스	5.25	4.375
미세결정질 셀룰로오스	1.25	1.042
전분	2.25	1.875
포비돈	2	1.667
크로스 카멜로오스	2.25	1.875
칼슘 스테아레이트	2	1.667
정제의 총중량	120	100.00

[0060] 실시예 3. 높은 투여량의 메만틴 및 멜라토닌을 포함하는 조성물(표 3)

표 3

물질	mg	중량%	mg	중량%
메만틴	100.00	89.83	200.00	88.95
멜라토닌	3.00	2.69	10.00	4.45
락토오스	3.00	2.69	4.50	2.00
포비돈	2.00	1.80	4.12	1.83
크로스 카멜로오스	2.12	1.91	4.12	1.83
칼슘 스테아레이트	1.20	1.08	2.10	0.94
정제의 총중량	111.32	100	224.84	100

[0062] 제시된 발명은 캡슐, 바람직하게 고휘 젤라틴 캡슐로서 최종 약물을 생성함으로써 수행될 수 있다. 캡슐의 긴 부분에 제조된 혼합물을 채우고 캡슐의 긴 부분을 머신으로 캡슐로 만듦으로써 고휘 젤라틴 캡슐을 제조할 수 있다. 제시된 발명을 수행하는 이러한 방법에 따르면, 메만틴과 멜라토닌의 최종 투여 형태를 제조하기 위한 방법이 실현된다. 이를 위해서, 메만틴 및 멜라토닌은 보조제와 건식 혼합된다. 일 실시형태에 따르면, 체로 걸러낸, 락토오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 메만틴 및 멜라토닌, 전분 분말은 혼합기에 로딩하고 철저히 혼합한다. 체로 걸러낸, 콜로이드 실리콘 디옥사이드 분말을 생성된 매스에 첨가하고, 혼합한 후, 체로 거른 마그네슘 스테아레이트를 첨가한다. 생성된 혼합물을 철저히 혼합한다. 생성된 매스는 캡슐로 공급된다.

[0063] 실시예 4. 메만틴/멜라토닌 캡슐의 조성물(표 4)

표 4

물질	mg	중량%	mg	중량%
메만틴	50	40.13	100	80.0
멜라토닌	3	2.41	5	4.0
락토오스	59.5	47.75	9.25	7.4
포비돈	5.75	4.62	2	1.6
크로스 카멜로오스	5.75	4.61	6.75	5.4
칼슘 스테아레이트	0.6	0.48	2	1.6

캡슐의 총중량	124.6	100	125	100
---------	-------	-----	-----	-----

- [0065] 제시된 발명에 따르면, 고체 투여 형태는 정제 및 캡슐, 또한 물약, 알약, 가루약, 진분 캡슐을 포함하는 것을 언급한다.
- [0066] 제시된 발명의 그 외의 측면은 필요로 하는 포유류 동물의 질병 또는 장애를 예방 및 치료하기 위한 이러한 조성물의 사용에 관한 것이며, 이러한 사용은 이러한 동물에 대해 본 발명에 따른 조성물의 치료적 유효량의 투여를 포함한다. 특히, 이러한 조성물은 정신, 행동 및 인지 장애의 예방 및 치료에 적합하다.
- [0067] 실시예 5: 약학적 활성의 연구
- [0068] 본 연구의 대상은 알츠하이머 질병에 걸린 12명 환자 및 혼합 치매에 걸린 25 명의 환자이었다. 환자의 평균 나이는 70±3년이다. 치매는 ICD-10 International statistic classification of diseases and problems relating to health. Tenth revision (ICD-10). V.1 (Part 1). Geneva: WHO, 1995; p.315, 510-1] 하에서 치매 기준에 따라 진단했다. 치매 심각도는 Clinical Dementia Rating Scale - CDR [Hughes CP, Berg L, Danziger WL et al. A new clinical scale for the staging of dementia. Brit J Psychiatry 1982; 140: 566-72]에 따라 평가했다. 혼합 치매에 걸린 환자의 그룹의 심각도는 1.2±0.3이고, 알츠하이머 질병에 걸린 그룹의 심각도는 1.1±0.36이다. 모든 환자는 2개의 그룹으로 분류했다. 제1그룹은 1일 1회 50 mg 의 메만틴을 투여했다. 제2그룹은 실시예 4에 따른 캡슐을 투여했다. 반년 동안 환자에 대해 복합 신경학적 연구를 수행했다. 본 연구는 간단한 정신 상태 평가(MMSE), 치매 스케일하에서 시각 및 청각 연설 기억 실험, 시계 그림 실험 및 집중 Schulte Table 실험을 포함한다. 결과로는 사회 과학 통계적 패키지 (statistical package for social sciences , SPSS) 버전 10.0의 사용에 의해서 처리했다.
- [0069] 결과: 환자에게 조제물을 투여 개시 1.5개월 후에, 환자는 인지 장애의 증세가 신뢰성 있게 감소하는 것을 보여줬다. 6개월 후, 제1그룹에서 정신상태 평가의 총점수는 1.5±0.3, 가시 메모리는 0.5±0.2, 시계 그림 실험은 0.2±0.1 증가하고, Schulte 실험은 20.5± 3.6 정도 감소했고, 제2그룹에서 정신상태 평가 점수는 2.4±0.5, 가시메모리는 0.8±0.2 , 시계 그림 테스트는 0.4±0.1 증가하고, Schulte 실험은 36.2±4.5 감소했다.
- [0070] 제1그룹의 2명의 환자로부터, 두개 내압의 증가가 관찰되기 때문에 투여량을 줄일 필요가 있다.
- [0071] 제1그룹으로부터 알츠하이머 질병에 걸린 환자의 25% 및 혼합 치매에 걸린 환자의 86%에 대해서 긍정적인 치료효과가 나타났다. 제2그룹에서는, 알츠하이머질병에 걸린 환자의 40% 및 혼합 치매에 걸린 환자의 92%에 대해서 긍정적인 효과가 나타났다. 상태 안정화 효과는 다른 환자에서도 관찰되었다.
- [0072] 따라서, 메만틴은, 멜라토닌과 함께 사용되는 경우에, 그 효과가 상당히 증가한다.
- [0073] 본원에 기재된 물질, 방법, 및 실시예는 단지 기재되어 있으며, 기술적, 과학적 실험 데이터는 개시된 발명의 사용분야에서 공지되는 경우를 제외하고, 제시되는 발명의 범위 및/또는 요점을 한정하는 것은 아니다.
- [0074] 산업적 이용가능성
- [0075] 본 발명은 약학 및 화학-약학 산업 분야에 관한 것으로, 즉, 신경학 분야에 관한 것이며, 정신, 행동 및 인지 장애의 예방 및 치료에 사용되는 메만틴 및 멜라토닌을 포함하는 새로운 조성물에 관한 것이다.