

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5864819号  
(P5864819)

(45) 発行日 平成28年2月17日(2016.2.17)

(24) 登録日 平成28年1月8日(2016.1.8)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/13 (2006.01)	A 6 1 K 31/13
A 6 1 K 31/4045 (2006.01)	A 6 1 K 31/4045
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28

請求項の数 10 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-513964 (P2015-513964)	(73) 特許権者	514298450
(86) (22) 出願日	平成24年10月31日 (2012.10.31)		エルティエディー “バレンターインテレクト”
(65) 公表番号	特表2015-517569 (P2015-517569A)		LTD VALENTA-INTELL EKT
(43) 公表日	平成27年6月22日 (2015.6.22)		ロシア、119530、モスクワ、18-2、ウル. ジェネララ ドロクホバ
(86) 国際出願番号	PCT/RU2012/000888	(74) 代理人	100129425
(87) 国際公開番号	W02013/176567		弁理士 小川 護晃
(87) 国際公開日	平成25年11月28日 (2013.11.28)	(74) 代理人	100099623
審査請求日	平成27年2月5日 (2015.2.5)		弁理士 奥山 尚一
(31) 優先権主張番号	2012121410	(74) 代理人	100087505
(32) 優先日	平成24年5月24日 (2012.5.24)		弁理士 西山 春之
(33) 優先権主張国	ロシア (RU)	(74) 代理人	100167025
早期審査対象出願			弁理士 池本 理絵

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 精神的障害、行動障害および認知障害の予防および治療のための医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

精神障害、行動障害および認知障害の予防および治療のための固体剤形の形態の医薬組成物であって、

活性源としてのメマンチンおよびメラトニンと、ラクトース、デンプン、デンプン誘導体、結晶セルロース、スクロース、転化糖、デクストロースおよびデクストレートから選択される少なくとも1つの賦形剤と、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロース、ゼリー化デンプンから選択される少なくとも1つの崩壊剤と、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、セルロース誘導体、天然ガム、ポリエチレングリコール、アルギン酸ナトリウムから選択される結合剤と、ステアリン酸および/またはその塩、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよびオレイン酸ナトリウムから選択される減摩剤とを含むアジュバントと

を含み、重量%単位での成分の含有量が、

メマンチン 40.0 ~ 90.0

メラトニン 2.0 ~ 5.0

賦形剤 2.0 ~ 50.0

結合剤 2.0 ~ 10.0

崩壊剤 1.5 ~ 10.0

減摩剤 0.2 ~ 3.0

であることを特徴とする、医薬組成物。

## 【請求項 2】

メマンチンとメラトニンの組合せを、前記組成物の重量を基準として70～80%の量で含むことを特徴とする、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3】

メマンチンとメラトニンの組合せを、前記組成物の重量を基準として70～80%の量で含み、賦形剤であるラクトース水和物を、前記組成物の重量を基準として3～20%の量で含み、崩壊剤である架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムを、前記組成物の重量を基準として2～10%の量で含み、結合剤であるポリビニルピロリドン、前記組成物の重量を基準として2～10%の量で含み、減摩剤であるステアリン酸マグネシウムを、前記組成物の重量を基準として0.2～2.0%の量で含むことを特徴とする、請求項1に記載の医薬組成物。

10

## 【請求項 4】

メマンチンとメラトニンの組合せを、前記組成物の重量を基準として60～90%の量で含むことを特徴とする、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項 5】

錠剤の形態であることを特徴とする、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項 6】

メマンチン100mgおよびメラトニン5mgを含むことを特徴とする、請求項5に記載の医薬組成物。

## 【請求項 7】

メマンチン150mgおよびメラトニン10mgを含む、請求項5に記載の医薬組成物。

20

## 【請求項 8】

メマンチン30mgおよびメラトニン3mgを含む、請求項5に記載の医薬組成物。

## 【請求項 9】

固体カプセル剤の形態であることを特徴とする、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項 10】

メマンチン89.83重量%、  
メラトニン2.69重量%、  
ラクトース2.69重量%、  
ポビドン1.80重量%、  
クロスカルメロース1.91重量%、  
ステアリン酸カルシウム1.08重量%

30

を含むことを特徴とする、医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、医学ならびに化学および医薬産業の分野、とりわけ神経学の分野に関し、メマンチンおよびメラトニンを含む新しい組成物を対象とする。

## 【背景技術】

40

## 【0002】

メマンチンは、中等度の親和性を有する電位依存性の非競合的NMDA受容体アンタゴニストである。メマンチンは、ニューロン機能不全の原因になり得る病的に上昇したグルタミン酸レベルの効果を遮断する。メマンチンは、神経保護作用、抗痙縮作用、抗パーキンソン病作用をもたらす。メマンチンは、グルタミン酸作動性神経伝達、および神経変性過程の進行を阻害し、神経調節作用をもたらす。メマンチンは、精神活動の正常化を促進し、記憶を改善し、注意集中能力を高め、運動障害を是正する [Ditzler K., Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. A double-blind, placebocontrolled trial., Arzne

50

imittel - Forschung .、1991、41:773~80ページ]。主要な作用機序(グルタミン酸作動性神経伝達に及ぼす影響)とは別に、メマンチンはさらにセロトニン作動性効果も有しており(5HT3受容体の非競合的アンタゴニスト)、おそらくメマンチンの抗うつ効果は、まさにこの機序により発揮されるようになっている。メマンチンの抗うつ作用は、高度抑うつモデル(high-depression model)を用いたいくつかの試験において臨床的に示されている[Ferguson JM、Shingleton RN、An open-label, flexible-dose study of memantine in major depressive disorder、Clin Neuropharmacol、2007、30(3):136~44ページ]。

10

**【0003】**

メマンチンの単回投与後、脳内でのその濃度ピークは1時間以内に達成される。メマンチンの半減期は、どちらかと言えば長く、およそ100時間である。この長い半減期から、この医薬物質は長期投与時に蓄積効果を有すると推定できる。つまり、メマンチンを単回投与した場合にはドパミン濃度は不変のままであるが、長期投与中は、前脳領域におけるドパミン濃度は10倍以上上昇する。メマンチン投与が長期間になるほど、ドパミン濃度は高くなる。ドパミン代謝産物濃度の分析から、メマンチンを使用すると、ドパミンは放出されるだけでなく合成もされるということが示される[Hesselink MB、DeBoer AG、Breimer DDら、J Neural Transm、1999、106:803~18ページ]。

20

**【0004】**

メマンチンの長期投与は、ドパミンだけでなくアセチルコリンの濃度上昇にも効果を有し、さらには、いくつかの脳内ムスカリン受容体の増加を促進する、ということが文献から公知である。したがって、この調製物は、脳において、前頭葉皮質の神経細胞に対しても、嗅内皮質および嗅内皮質と頭頂側頭領域との連合領域に対しても、複合的なメディエーター作用をもたらすと推定し得る。

**【0005】**

メマンチンの治療活性の第2の側面は、その神経保護作用である。この効果は、NMDA受容体を遮断し、イオンチャネル(ionotropic channel)を閉鎖し、それに対応して細胞膜を安定化させるということの直接的な結果であり、それが細胞を死から保護する。メマンチンの神経保護作用は、実験において、脳虚血モデルについて証明されている[Danysz W、Parsons CG、Mobius H-Jら、Neurotox Res、2000、2:85~97ページ]。メマンチンの予防的投与は、虚血ペナンプラ領域、脳浮腫の発現を低下させ、虚血病巣自体の表面積を減少させる。同様の結果が、他の脳疾患モデルについても得られている。メマンチンは、いくつかの神経栄養因子、とりわけ脳由来神経栄養因子の合成に刺激的効果をもたらし、それがニューロン膜の安定化および細胞の死からの保護につながるのではないかと推定される。NMDA受容体アンタゴニストの使用は、パーキンソン病において患者の認知機能にプラスの効果をもたらすことが示されている[Damulin I.V.、Rus Med Jour n.、2001、9(25):1178~82ページ; Litvinenko I.V.、Odinak M.M.、Journ. of Neurol. and Psych. named after S.S. Korsakov.、2004、4:76~81ページ]。

30

40

**【0006】**

メマンチン(1-アミノ-3,5-ジメチルアダマンタン(adamantan))は、1-アミノシクロヘキサンのアナログである。その式は、例えば、米国特許第4,122,193号、同第4,273,774号、同第5,061,703号に開示されている。メマンチンおよび他の1-アミノシクロヘキサンは、多様な進行性神経変性障害、例えば、中等度および重度のアルツハイマー病、パーキンソン病および筋痙縮に罹患している患者における認知症の症状改善について有用であることが証明されており、このことは、

50

米国特許第5,061,703号、同第5,614,560号および同第6,034,134号に開示されているとおりである。

【0007】

メラトニン(N-アセチル-5-メトキシトリプタミン)は、主に松果体によって合成される神経ペプチドであり、ヒトおよび哺乳動物の生体の場合、いくつかの独特な特性を有する。重要なのは、松果体細胞における生物活性化合物の産生が概日周期で行われるという事実である。メラトニン合成は、1日のうち、暗い時間が訪れた場合にのみ効果的に行われ、明るい時間帯には行われなくなるが、この事実は、1960年、R. Wurtmanによって最初に示された。この過程を抑制するためには、短い光パルス(0.1~1ルクス)で十分である。一方、日中は、この腺の組織中にセロトニンが蓄積される。メラトニン産生の日周リズムは、網膜におけるNAT活性に依存しており、さらにNAT活性は、カルシウムイオン、ドパミンおよびγ-アミノ酪酸(GABA)に依存している。松果体は、メラトニンを用いて、日周リズムを整え、循環過程を調節し、視交叉上核(SCN)のペースメーカー機構(pace-making mechanism)と末梢器官との間のメディエーターとして作用する。松果体は、視床下部のSCNと共に、「体内時間を刻んで」老化するという機構において重要な役割を果たす、いわゆる生体の生物時計のシステムの一部である[Arushanyan E. B., 2005; Anisimov V. N., 2007]。生体における松果体の主要な機能は、概日のおよび季節的なリズムの調節、生殖機能の調節、抗酸化的な保護および抗がん的な保護である[Anisimov V. N., 1998, 2003]。血液中を循環するメラトニンの主な産生源は松果体であるが、メラトニンのパラクリン合成は、実際的には、すべての器官および組織、例えば、胸腺、胃腸管、性腺、結合組織において見出される[Reiter R. J.; Reikhlina I. M., Kvetnoy I. M.; Huether G. ]。

10

20

【0008】

メラトニン(N-アセチル-5-メトキシトリプタミン)は、松果体、網膜および腸によって産生されるインドール化合物である。

【0009】

ヒトおよび動物の松果体は、胸腺と同様、年齢と共に退縮する。この腺の、いくつかの活性な分泌要素(松果体細胞)が減少し、メラトニン産生量は減少する。大体45歳までに、血漿は、若いときに産生される量の半分しかこのホルモンを含有しなくなっている。さらに、1日のメラトニン分泌の豊富さおよび動態は、高齢者においては変化している[Korkushko O. V., Khavinson V. Kh., Shatilo V. B., The pineal gland: ways of correction during ageing., Spb. Nauka Publishers, 2006, 204ページ; Reiter R. J., The aging pineal gland and its physiological consequences, BioEssays, 1992, 第14巻, 169~175ページ; Skene D. J., Swaab D. F., Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer disease, Exp. Gerontol., 2003, 第38巻, 199~206ページ]。動物を用いた実験期間および高齢者の治療法の観察期間の間に、正常な状態においても多様な脳病理形態(血管の性質に関するものを含む)においても、メラトニンは、記憶、視覚および聴覚、注意集中の過程を改善する。これらの事実は、潜在的な向知性剤としてのメラトニンの治療可能性を決定付けるものである[Arushanyan E. B., The epiphysial hormone melatonin - a novel nootropic agent?, Exper. and Clin. Pharmacol., 2005, 第68巻, 74~79ページ; Arushanyan E. B., The epiphysial hormone melatonin and neurological pathology, Rus. Med. Journ., 2006, 第14巻, 1057~10

30

40

50

63ページ]。

【0010】

メラトニンは、急性の脳血行動態障害の動物モデル：動脈閉塞、光血栓 (photothrombosis) に起因する全身性または局所性虚血を用いた実験において、顕著な神経保護効果を常にもたらした [Reiter R. J., Tan D. X., Leon J. ら、When melatonin gets of your nerves: its beneficial actions in experimental models of stroke、Exp. Biol. Med.、2005、第230巻、104~117ページ]。閉鎖性頭部外傷モデルのマウスに当該ホルモンを適用すると、外傷病巣の寸法を減少させると共にアスコルビン酸などいくつかの抗酸化物質の血漿中含有量を増加させる形で、動物の行動の正常化および外傷病巣の回復過程が加速した [Beni S. M., Kohen R., Reiter R. J. ら、Melatonin-induced neuroprotection after closed head injury is associated with increased brain antioxidants and attenuated late-phase activation of NF- $\kappa$ B and AP-1、FASEB J.、2004、第18巻、149~151ページ; Mesenge C., Verrecchia C., Boulu R. G., Neuroprotection by melatonin in mice submitted to brain injury、Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.、1998、第358巻、R32ページ/ ]。

10

20

【0011】

可視化を目的とした方法 (核磁気共鳴) を用いて得られたデータは、ラットへの2回目のメラトニン投与により脳 (cereblar) 浮腫の体積が2倍減少することを示している [Torii K., Uneyama ., Nishino ., Melatonin suppresses cerebral edema caused by middle cerebral artery occlusion/reperfusion in rats assessed by magnetic resonance imaging.、J. Pineal Res.、2004、第36巻、18~24ページ]。NMR断層撮影のデータを用いて、多様な脳構成要素、例えば、新皮質、海馬、線条体のニューロン形態計測的な特徴を説明することにより松果体ホルモンの統計学的に有意な保護効果を明らかにすることができるが、この場合、松果体ホルモンを使用すると、有意な数の細胞要素を生きた状態に保つことができ、脳浮腫の発現は有意に限定された。

30

【0012】

大脳皮質における浮腫は、線条体におけるものより急速に衰えたという事実が示されている [Kondoh ., Uneyama N., Nishino ., Melatonin reduces cerebral edema formation caused by transient forebrain ischemia in rats、Life Sci.、2002、第72巻、583~590ページ; Regriny O., Delagrangé P., Scalbert E. ら、Melatonin improves cerebral circulation security margin in rats、Am. J. Physiol.、1998、第275巻、H139~H134ページ; 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、第428巻、185~192ページ]。メラトニンは、虚血性傷害から脳を保護するという天然のシステムに進化的に組み込まれたものであると推定されており、このことは、多様な方法、例えば、松果体を摘出して

40

50

から長時間にわたり明るい照明を当て続けることによってホルモン欠損状態が作り出されている動物を用いた実験の結果によって証拠付けられる。皮質の photothrombosis または大脳中動脈の限局閉塞によって脳卒中モデルを作製すると、このような条件下においては脳組織梗塞の病巣がはるかに多く発現する。このとき、同じ松果体切除術を施してある状態でメラトニン注射を行うと、多様な病因の虚血から皮質ニューロンが高い信頼性で保護された [Kilic .、Ozdemir Y.、Bolay H.、Pinealectomy aggravates and melatonin administration attenuates brain damage in focal ischemia. II] .、Cerebr. Blood Flow Metabol.、1999、第19巻、511~516ページ]。

10

## 【0013】

グルタミン酸の病的な過剰活性は、アテローム性硬化症、脳卒中または頭蓋脳外傷に起因する脳血液循環障害における酸化ストレスの顕著な要因と認識されている [Gusev Ye. I.、Skvortsova V. I.、Glutamate neurotransmission and calcium metabolism in the normal state and at cerebral ischemia、Successes of Physiol. Sciences.、2002、第33巻、80~93ページ]。シナプスおよび細胞間隙におけるグルタミン酸の蓄積は、グルタミン酸 - カルシウムカスケードの始動につながる。

20

## 【0014】

グルタミン酸は、N - メチル - D - アスパラギン酸 (NMDA) 受容体を刺激することによってニューロン膜にあるカルシウムイオン用のチャネルを開き、それにより大量に細胞内蓄積されることになるが、このことが必然的に細胞構造の損傷につながる。メラトニンは、グルタミン酸神経毒性を明らかに阻害する。単離された皮質ニューロンの培養物について確認されているように、グルタミン酸またはNMDA過剰下での皮質ニューロンの損傷は、インキュベーション培地中にメラトニンを添加した場合には有意に阻害される。これは、ある程度までは、カルモジュリンに結合してNMDA受容体の機能を制限するメラトニンの能力に起因するものである。松果体切除術を行うと、NMDA受容体密度が増加すると共に、多様な脳構成要素中での脂質過酸化が同時に増強される。メラトニンは、過剰にあるとグルタミン酸神経毒性がより強力になる可能性があるNOの攻撃からニューロンを保護する [Guerrero J. M.、Reiter R. J.、Ortiz G.ら、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、第23巻、24~31ページ]。

30

## 【0015】

また、メラトニンは、ミトコンドリア活性を正常化し [El - Abhar H. S.、Shaalan .、Barakat .ら、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、第33巻、87~94ページ]、低酸素症に起因する、ミトコンドリア機能不全、タンパク質の過剰リン酸化および細胞骨格の崩壊を限定するだけでなく、リン酸化系の重要な構成要素であるチロシンキナーゼ受容装置の機能を回復し、その中にニューロトロフィンを取り込むことによって神経組織における修復過程に参与する [Olivieri G.、Ottens U.、Meier F.ら、Beta - amyloid modulates tyrosine kinase Receptor expression in SH SY 5Y neuroblastoma cells: influence of the antioxidant

40

50

melatonin、Neurosci.、2003、第120巻、659～665ページ]。メラトニンは、おそらく、成熟した神経組織中でのニューロン新生も刺激する。幹細胞の培養物については、メラトニン受容体(主に1型)を発現し得ることが示されている。それらに低濃度のメラトニン溶液を添加すると、とりわけ、ニューロトロフィンの1つ、すなわちグリア細胞株由来神経栄養因子(GDNF)のmRNAの誘導が誘発される[Niles L.P.、Armstrong K.J.、RinconCastro L.M.ら、Neural stem cells express melatonin receptors and neurotrophic factors: colocalization of the MT1 receptors with neuronal and glial markers、BMC Neurosci.、2004、第5巻、41～50ページ]。

10

## 【0016】

メラトニンの使用を開示している特許文献は公知であり、例えば、ロシア国特許第2268737号「Method for treating atopic dermatitis」(午後9時に単位用量3mgのメラトニンを投与することによるもので、期間は21日である)；ロシア国特許第2428183号「Melatonin applications as an adaptogen」；ロシア国特許第2418586号「Method for correcting disorders in the reproductive organs by administering melatonin」；ロシア国特許第2394571号「Method for treating such inflammatory diseases by administering melatonin 40 minutes before sleep」；ロシア国特許第2336890号「Compounds comprising melatonin, ginkgo biloba and biotin」(毛髪の成長を刺激するための化合物を開示している)；ロシア国特許第2294741号「Method for treating patients with ischemic heart disease」(標準的療法が行われている状況でのメラトニンの使用)を開示している)；ロシア国特許出願第2008150624号(PCT US Application 373.06.2007 20070521)「Treatment of depressive disorders」；ロシア国特許出願第2009141713号(PCT US Application 100.06.2008 20080411)「Compositions protecting against ischemia/reperfusion」(ここでは、メラトニンは組合せの形で言及されている)；ロシア国特許出願第2009137472号「Melatonin tablet and methods for producing and using same」(薬学的に許容される担体を伴っている溶解された状態のメラトニンを開示している)；ロシア国特許出願第97113435号「Method for treating drug addiction」がある。

20

30

## 【0017】

認知症を治療するために使用され、フィルムコーティングで包まれた錠剤の形態を有する、メマンチンを含む調製物が公知である。この錠剤は、塩酸メマンチン10mg；アジュバント：コロイド状二酸化ケイ素(Aerosil)3mg、脱水リン酸水素カルシウム50.4mg、クロスカルメロースナトリウム(Primellose)3mg、ラクトース水合物(乳糖)136mg、ステアリン酸マグネシウム1.6mg、ポビドン6mg；コーティング組成物：ヒプロメロース(ヒドロキシメチルプロピルセルロース)3.6mg；Macrogol-6000(ポリエチレングリコール6000)1.2mg；酸化チタン1.2mgを含むSeleCoat AQ-02003 6mgを含む。

40

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

## 【0018】

50

K y i v V i t a m i n F a c t o r yによって製造されている調製物V I T A - M E L A T O N I N (登録商標)が公知であり、この調製物は、メラトニン3mg、その他の原料として、乳糖、結晶セルロース、バレイショデンプン、ステアリン酸カルシウムを含む。この調製物は、タイムゾーンが変わった際に生じ、易疲労感の増加として発現する「睡眠-覚醒」概日リズム障害；睡眠障害、例としては、機能的原因による慢性不眠症、高齢者における不眠症(動脈性高血圧症および高コレステロール血症を伴うものが含まれる)の予防および治療を意図したものであり、精神的および身体的能力を改善して働けるようにするため、ならびに、ストレス反応、および季節的な性質を有する抑うつ状態を解消するためのものである。高齢患者における高血圧症および突発性高血圧(I~II度のもの)(複合療法に含める)(<http://compendium.com.ua/info/67093>)。

10

## 【0019】

ロシア国特許第2326660 C1号は、最も近い類似の溶液剤として示されたものであり得、前記特許は、神経保護作用を有する経口調製剤形、とりわけ、グルタミン作動(glutamatergic)系の調節物質であり、認知症、記憶障害、脳および脊髄の痙縮症候群の治療に使用されるMemantin調製物の製造に関する。Memantin調製物は、カプセル剤の形態であり、治療的に有効な量のメマンチンが、前記カプセル剤を満たす塊である組成物中に含まれており、前記塊は、粉末または顆粒状材料の混合物である。カプセル剤中の塊は、他に、アジュバント、生理学的に許容される添加剤、ならびに、必要に応じて崩壊剤および減摩性物質を含有する。

20

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0020】

本発明の目的は、メマンチンおよびメラトニンを、固定した組合せの形で含み、高い治療特性を有し副作用が低減している固体剤形を創出することである。

## 【0021】

この目的は、新しい調製剤形によって達成されるが、この調製剤形においては、活性物質の含有量が、ほぼ90%、さらにはそれを超える、非常に高い値に達することが可能であり、併せて、コストの面で許容範囲であり産業規模での製造を経済的に有益なものとすることが確実な最小限のアジュバントが使用される。本発明は、前記重要な技術的效果を得る可能性を提供する。

30

## 【0022】

したがって、アジュバントの数を最小限に保つこと、有機溶媒の使用を、絶対条件ではないが排除すること、いくつかの段階を減少させること、ならびに製造時間およびコストを削減することが、本発明にとって必須要件となる。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0023】

本発明の目的は、精神障害、行動障害および認知障害の予防および治療を意図した、固体剤形を有する医薬組成物であって、活性の基礎としてのメマンチンおよびメラトニンと、ラクトース、デンプン、デンプン誘導体、結晶セルロース、スクロース、転化糖、デキストロースおよびデキストレート(dextrate)から選択される少なくとも1つの賦形剤と、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロース、ゼリー化デンプン(jellied starch)から選択される少なくとも1つの崩壊剤と、ポリビニルピロリドン(polyvinylpyrrolidone)、ゼラチン、セルロース誘導体、天然ガム、ポリエチレングリコール(glycol)、アルギン酸ナトリウムから選択される結合剤と、ステアリン酸および/またはその塩、コロイド状二酸化ケイ素、タルク(talc)、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよびオレイン酸ナトリウムから選択される減摩剤とが含まれるアジュバントとを、重量%単位の次の成分比

40

メマンチン40.0~90.0

メラトニン2.0~5.0

50

賦形剤 2.0 ~ 50.0

結合剤 3.5 ~ 10.0

崩壊剤 1.5 ~ 10.0

減摩剤 0.2 ~ 3.0

で含む医薬組成物である。

【0024】

該調製物、とりわけメマンチンおよびメラトニンの組成物を製造するためには、メマンチンおよびメラトニンを、固体形態を製造するための多様なアジュバントと混合する。いくつかの実施形態において、該固体形態は、錠剤状の形態であり、他の実施形態において、該固体形態は、経口投与のための溶液を作製することを意図したカプセル剤または散剤

10

【0025】

本発明のさらなる一態様は、今回特許請求する組成物の調製物形態を製造するための方法を含む。この方法は、今回特許請求する組成物の固体剤形を、好ましくは、活性成分とアジュバントとを、水を用いて湿式混合し、次いで、この顆粒状の混合物を乾燥させ粉砕することによって製造できるようにするものである。今回特許請求する発明には、疾患および/または障害を治療するための、その必要がある人におけるこれらの組成物の使用も含まれ、この場合の治療には、治療的に有効な量の本発明による組成物の経口投与が含まれる。

【0026】

本発明を実行するために、限定するものではないが、メマンチンおよびメラトニンを含むがケイ酸マグネシウムやタルクを含まない組成物を提案する。いくつかの実施形態によれば、ここに開示する組成物は、メマンチンおよびメラトニン、1つまたは複数の賦形剤であり、それぞれ、デンプン、ラクトース一水和物または結晶セルロースから独立に選択される賦形剤、1つまたは複数の崩壊剤であり、それぞれ、ゼリー化デンプンまたはカルボキシメチルセルロースから独立に選択される崩壊剤、結合剤、および、滑沢剤である減摩剤を含む。他の好ましい実施形態によれば、結合剤はポリビニルピロリドンであり、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。さらに他の実施形態によれば、限定的なものではないが、賦形剤は、ラクトース（一水和物形態のもの）であってよく、崩壊剤は、クロスカルメロース（ナトリウム塩形態のもの）であってよく、結合剤は、ポビドンである。

20

【発明を実施するための形態】

【0027】

薬学的に許容されるアジュバントは、1回投与分の治療的に有効な量のメマンチンおよびメラトニンを、一般的な単一剤形で確実に送達する目的、ならびに、コストを最適化し、製造工程を単純化および安定化させる目的で選択される。アジュバントにとって必要な条件は、自体の不活性性、ならびに、メマンチンおよびメラトニンとの化学的および物理的な適合性である。固体剤形、例えば錠剤およびカプセル剤中で使用されるアジュバントとしては、着色料および顔料、味覚をマスキングする物質、香味剤、甘味料および吸着剤を挙げることもできる。賦形剤は、少量の活性医薬物質を用いる場合に、錠剤サイズの増加を促進する。賦形剤としては、  
- ラクトースまたは  
- ラクトースの形態のラクトースが挙げられる。異なるタイプのラクトースは、ラクトース一水和物、  
- ラクトース一水和物、無水  
- ラクトース、無水  
- ラクトースおよび凝集化されているラクトースからなってもよい。他の賦形剤としては、糖、例えば、スクロース、転化糖、デキストロースおよびデキストラート ( d e x t r a t ) を挙げ得る。ラクトース一水和物は、より好ましい賦形剤である。別の賦形剤は、微粉化されたものを含め、結晶セルロースであってよい。

40

【0028】

賦形剤としては、デンプンおよびデンプン誘導体を挙げ得る。デンプンとしては、多様な穀物および/または他の農作物から製造される天然デンプンが挙げられる。また、デン

50

ブンとしては、予めゼリー化されているデンプン、および、グリコール酸ナトリウムで修飾されたデンプンを挙げ得る。デンプンおよびデンプン誘導体は、崩壊剤の特性も有している。多くの賦形剤は崩壊剤および結合剤としても作用するので、このような付加的な特性は、医薬組成物を製造する際に考慮すべきである。崩壊剤は、錠剤を破壊して活性医薬成分およびアジュバントの粒子にすることで治療活性成分の溶解を促進しその生物学的利用率を改善する目的で添加される。カルボキシメチルデンプンエステルのナトリウム塩を含めたデンプンおよびデンプン誘導体、例えば、グリコール酸ナトリウムで修飾されたデンプンなどは、適用可能な崩壊剤である。

【0029】

ゼリー化デンプンは、限定するものではないが、好ましい崩壊剤であると考えられる。別の好ましい崩壊剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウムである。

10

【0030】

結合剤は、顆粒中の治療活性物質および他のアジュバントの濃度を上げるために、湿式造粒のための薬学的に許容されるアジュバントとして使用される。結合剤は、粉末の流動性および圧縮の質を改善するために添加される。結合剤としては、セルロース誘導体、例えば、結晶セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。他の結合剤は、ポビドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、天然ガム、すなわち、アラビアガム、トラガントガム、グアーガムおよびベクチンガム、デンプン糊、予めゼリー化されたデンプン、ポリエチレングリコールならびにアルギン酸ナトリウムなどの物質から選択される。

20

【0031】

ポリビニルピロリドン、とりわけポビドンは、好ましい結合剤である。

【0032】

減摩剤は、固体剤形の製造において、錠剤が加工表面に付着することを防止し、圧縮段階中の付着を低減させる目的で使用される、滑沢性および滑動性の物質である。そのような物質としては、ステアリン酸、ステアリン酸塩、例えば、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムおよびフマル酸ステアリン酸ナトリウム、タルク、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウムならびにオレイン酸ナトリウムが挙げられる。滑沢化剤 (lubricating agent) の選定候補は、限定するものではないが、ステアリン酸マグネシウムである。

30

【0033】

流動性を改善するために、固体剤形中では、粒子間の摩擦を低減させる目的で滑沢化物質が使用される。滑沢化物質は、賦形剤と固体化成分の両方の特性を有する。メマンチンおよびメラトニンの組成物のまたさらなる実施形態によれば、活性物質含有量は、組合せの重量を基準として、およそ30~50%である。好ましくは、本(his)組成物は、限定するものではないがラクトース-水和物である賦形剤と、限定するものではないが結晶セルロースである第2の賦形剤と、限定するものではないがゼリー化デンプンである崩壊剤と、限定するものではないがカルボキシメチルセルロースである第2の崩壊剤と、限定するものではないがポリビニルピロリドンである結合剤、ならびに、限定するものではないがステアリン酸マグネシウムである滑沢化剤を含む。またさらに好ましい実施形態によれば、ラクトース-水和物は、組成物の重量を基準としておよそ25~40%を構成し、結晶セルロースはおよそ5~15%を構成し、ゼリー化デンプンはおよそ5~10%を構成し、カルボキシメチルセルロースナトリウムはおよそ1~5%を構成し、ポリビニルピロリドンはおよそ1~5%を構成し、ステアリン酸マグネシウムはおよそ0.2~2.0%を構成する。

40

【0034】

いくつかの最も好ましい実施形態によれば、活性源は、組成物の重量を基準としておよそ40.0%を構成し、ラクトース-水和物はおよそ28.7%を構成し、結晶セルロースはおよそ10.4%を構成し、デンプンはおよそ10.9%を構成し、カルボキシメチ

50

ルセルロースはおよそ4.0%を構成し、ポリビニルピロリドンはおよそ5.2%を構成し、ステアリン酸マグネシウムはおよそ0.8%を構成する。

【0035】

またさらなる実施形態によれば、メマンチンおよびメラトニンは、組成物の重量を基準としておよそ70~80%を構成する。好ましくは、この組成物は、賦形剤、例えばラクトース水和物を、組成物の重量を基準として好ましくはおよそ3~20%と、崩壊剤、例えば架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムなどを、組成物の重量を基準として好ましくはおよそ2~10%と、結合剤、例えばポリビニルピロリドンなどを、組成物の重量を基準として好ましくはおよそ2~10%と、ならびに、滑沢化剤、例えばステアリン酸マグネシウムなどを、組成物の重量を基準として好ましくはおよそ0.2~2.0%含む。

10

【0036】

またさらなる実施形態によれば、メマンチンおよびメラトニンは、組成物の重量を基準としておよそ80%を構成し、賦形剤は、組成物の重量を基準として8~15%を構成するラクトース水和物であり、崩壊剤は、組成物の重量を基準として1~10%を構成するカルボキシメチルセルロースであり、結合剤は、組成物の重量を基準として1~10%を構成するポリビニルピロリドンであり、減摩性の滑沢化剤は、組成物の重量を基準として0.2~2.0%を構成するステアリン酸マグネシウムである。

【0037】

いくつかのより好ましい実施形態によれば、賦形剤は、ラクトース水和物であり、組成物の重量を基準としておよそ9.5%を構成してもよく、崩壊剤は、クロスカルメロースであり、組成物の重量を基準としておよそ5%を構成してもよく、結合剤は、ポビドンであり、組成物の重量を基準としておよそ5%を構成してもよく、滑沢化剤は、ステアリン酸マグネシウムであり、組成物の重量を基準としておよそ0.5%を構成してもよい。

20

【0038】

他の実施形態によれば、メマンチンおよびメラトニンは、組成物の重量を基準としておよそ90%を構成する。好ましくは、限定するものではないが、本組成物は、賦形剤、例えばラクトース水和物を、組成物の重量を基準として3~10%以内の範囲で、崩壊剤、例えばカルボキシメチルセルロースを、組成物の重量を基準として好ましくはおよそ2~5%と、結合剤、例えばポリビニルピロリドンなどを、組成物の重量を基準として好ましくはおよそ2~5%と、および滑沢化剤、例えばステアリン酸マグネシウムを、組成物の重量を基準として好ましくはおよそ0.2~2.0%含む。他のより好ましい実施形態によれば、賦形剤は、ラクトース水和物であり、組成物の重量を基準としておよそ3.5%を構成してもよく、崩壊剤は、クロスカルメロースであり、組成物の重量を基準としておよそ3%を構成してもよく、結合剤は、ポビドンであり、組成物の重量を基準としておよそ3%を構成してもよく、滑沢化剤は、ステアリン酸マグネシウムであり、組成物の重量を基準としておよそ1%を構成してもよい。

30

【0039】

別の実施形態によれば、本発明は、メマンチン含有量50mg、100mgまたは150mg、およびメラトニン含有量3mg、5mgまたは10mgをもたらす、このときメマンチン/メラトニンは、組成物の重量を基準として45~90%を構成する。またさらなる実施形態によれば、メマンチン/メラトニンは、組成物の重量を基準としておよそ60~90%または70~80%を構成する。

40

【0040】

別の実施形態によれば、本組成物は、1つまたは複数のデンプン、例えば、コーンスターチ、ラクトース水和物、結晶セルロース、ゼリー化デンプン、カルボキシメチルセルロースと、カルボキシメチルデンプンエステルのナトリウム塩と、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシメチルプロピルセルロースと、ステアリン酸マグネシウムと、および無機塩、例えばタルクを含む。さらに別の実施形態によれば、この組成物は、ラクトース水和物、コーンスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、

50

タルクおよびステアリン酸マグネシウムを含む。

【0041】

また別の実施形態によれば、本組成物は、ラクトース水和物、結晶セルロース、ゼリー化デンプン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドンおよびステアリン酸マグネシウムを含む。さらに別の実施形態によれば、本組成物は、ラクトース水和物、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドンおよびステアリン酸マグネシウムを含む。

【0042】

好ましくは、標準的な用量のメマンチンおよびメラトニンは、固体剤形、例えば錠剤またはカプセル剤、より好ましくは錠剤の形態である。とりわけ、この錠剤は、重量250 mgの錠剤中に、メマンチン30 mg、50 mgおよび/または好ましくは100 mg、および、メラトニン3 mg、5 mg、10 mgを含んでもよい。他の実施形態によれば、この錠剤は、500 mg錠中にメマンチン最大150 mgおよびメラトニン最大5 mg、700 mg錠中にメマンチン200 mgおよびメラトニン最大10 mg、1,000 mg錠中にメマンチン200 mgおよびメラトニン最大20 mgを含んでもよい。

10

【0043】

またさらなる実施形態によれば、この錠剤は、150 mg錠中にメマンチン100 mgおよびメラトニン最大5 mg、250 mg錠中にメマンチン200 mgおよびメラトニン最大10 mg、375 mg錠中にメマンチン300 mgおよびメラトニン最大5 mg、500 mg錠中に400 mgを含んでもよい。

20

【0044】

本剤形のまたさらなる実施形態によれば、本剤形は、125 mg (+/- 3 mg)錠中にメマンチン100 mgおよびメラトニン最大3 mg、225 mg (+/- 5 mg)錠中にメマンチン150 mgおよびメラトニン最大5 mg、340 mg (+/- 5 mg)錠中にメマンチン200 mgおよびメラトニン最大10 mg、450 mg錠中にメマンチン250 mgおよびメラトニン最大15 mgを含んでもよい。カプセル剤は、125 mgカプセル剤中にメマンチン25 mg、50 mgもしくは100 mgおよびメラトニン最大3 mg、または、250 mgカプセル剤中にメマンチン200 mgおよびメラトニン最大10 mgを含んでもよい。同様に、カプセル剤は、115 mgカプセル剤中にメマンチン100 mgおよびメラトニン最大3 mg、または、230 mgカプセル剤中にメマンチン200 mgおよびメラトニン最大10 mgを含むこともできる。

30

【0045】

一実施形態によれば、本発明は、メマンチンおよびメラトニンの固体剤形を製造するための方法であって、メマンチンおよびメラトニンおよびアジュバントを、水を用いて湿式混合し、顆粒状の混合物を乾燥させ粉碎することを用いる方法を提供する。この実施形態によれば、仕上がった混合物は、錠剤を製造するために圧縮する。他の実施形態によれば、仕上がった混合物は、カプセル化のために使用してもよい。

【0046】

本発明による錠剤を製造する工程は、次のようになると推定される。

【0047】

メマンチン、メラトニンおよびラクトースを反応器に入れる。作製された混合物をミキサーに投入するが、このとき、カルボキシメチルセルロースおよびデンプンを、ゼラチン化デンプン溶液およびダスティング用粉末の作製に適した比率で、続いて添加する。これをポリビニルピロリドンの水溶液で湿らせる。活性物質およびアジュバントからなる組成物は、本発明のこの実施形態を実行するには最適であり、これを用いることで、薬局方要件に対応する品質の錠剤を製造することが可能になる。混合した後、ミキサーに入っている塊を、ゼラチン化デンプン溶液で湿らせる。

40

【0048】

強度パラメーターおよび錠剤の分解性は、ゼラチン化デンプンの濃度を変えることによって制御する。次いで、錠剤塊 (tablet-mass) をミキサーから取り出し、沸

50

騰床中で乾燥させる。仕上がった塊を、孔径 1.2 ~ 2 mm のふるいの上に供給することによって顆粒化してミキサーに入れ、次いで、デンプンとステアリン酸カルシウムとの混合物を添加し、すべての成分を混合する。この顆粒状物を、錠剤塊の作製段階に送る。乾燥状態の顆粒状物をミキサーに入れ、ステアリン酸カルシウムを添加し、すべての成分を 1 ~ 2 分間混合する。ダスティングが施された錠剤塊を反応器から取り出して、錠剤の作製段階に送る。錠剤は、丸ダイスを用いロータリープレスで作製する。

【実施例 1】

【0049】

メマンチン/メラトニン錠の組成(表1)

【表1】

物質	mg	重量%
メマンチン	100	40.00
メラトニン	5	2.00
ラクトース	70	28.00
結晶セルロース	24.75	9.90
デンプン	26	10.40
ポビドン	12.5	5.00
クロスカルメロース	9.75	3.90
ステアリン酸カルシウム	2	0.80
<b>錠剤の総重量</b>	<b>250</b>	<b>100.00</b>

10

20

【実施例 2】

【0050】

メマンチン/メラトニン錠の組成(表2)

【表2】

物質	mg	重量%
メマンチン	100	83.332
メラトニン	5	4.167
ラクトース	5.25	4.375
結晶セルロース	1.25	1.042
デンプン	2.25	1.875
ポビドン	2	1.667
クロスカルメロース	2.25	1.875
ステアリン酸カルシウム	2	1.667
<b>錠剤の総重量</b>	<b>120</b>	<b>100.00</b>

30

40

【実施例 3】

【0051】

メマンチンおよびメラトニンを高用量で用いた場合の組成(表3)

50

【表 3】

物質	mg	重量%	mg	重量%
メマンチン	100.00	89.83	200.00	88.95
メラトニン	3.00	2.69	10.00	4.45
ラクトース	3.00	2.69	4.50	2.00
ポビドン	2.00	1.80	4.12	1.83
クロスカルメロース	2.12	1.91	4.12	1.83
ステアリン酸カルシウム	1.20	1.08	2.10	0.94
<b>錠剤の総重量</b>	<b>111.32</b>	<b>100</b>	<b>224.84</b>	<b>100</b>

10

本発明は、最終的な医薬品をカプセル剤、好ましくは固体ゼラチンカプセル剤として製造することによって実行し得る。固体ゼラチンカプセル剤は、カプセルの長い部分に調製済の混合物を充填し、該カプセルの長い部分を機械モードでカプセル化することによって製造し得る。本発明を実行するこの方式によれば、メマンチンとメラトニンの最終剤形を製造する方法が実現される。この場合は、メマンチンおよびメラトニンをアジュバントと共に乾式混合する。一実施形態によれば、ラクトース、カルボキシメチルセルロース、メマンチンおよびメラトニン、デンプンからなるふるいにかけた粉末をミキサーに入れ、十分に混合する。ふるいにかけたコロイド状二酸化ケイ素粉末を、作製された塊に添加し、混合し、次いで、ふるいにかけたステアリン酸マグネシウムを添加する。作製された混合物を十分に混合する。作製された塊を、カプセル化段階に供給する。

20

【実施例 4】

【0052】

メマンチン/メラトニンカプセル剤の組成(表4)

【表 4】

物質	mg	重量%	mg	重量%
メマンチン	50	40.13	100	80.0
メラトニン	3	2.41	5	4.0
ラクトース	59.5	47.75	9.25	7.4
ポビドン	5.75	4.62	2	1.6
クロスカルメロース	5.75	4.61	6.75	5.4
ステアリン酸カルシウム	0.6	0.48	2	1.6
<b>カプセル剤の総重量</b>	<b>124.6</b>	<b>100</b>	<b>125</b>	<b>100</b>

30

固体剤形には、本発明によれば、錠剤およびカプセル剤の他にもドロップ剤、トローチ剤、散剤、デンプンカプセル剤などが含まれ得ることに言及しておきたい。

【0053】

40

本発明の他の態様は、その必要がある哺乳動物における疾患または障害の予防および治療のための本組成物の使用にも関し、そのような使用には、治療的に有効な量の本発明による組成物の当該哺乳動物への投与が含まれる。とりわけ、本組成物は、精神障害、行動障害および認知障害の予防および治療に適している。

【実施例 5】

【0054】

薬理活性試験

本試験の被験者は、混合型認知症患者 25 名およびアルツハイマー病患者 12 名であった。患者の平均年齢は、70 ± 3 歳である。認知症の診断は、ICD - 10 [疾病および関連保健問題の国際統計分類、第 10 版 (ICD - 10)、第 1 巻 (第 1 部)、ジュネー

50

ブ、WHO、1995、315ページ、510～1ページ]にある認知症判定規準に従って行われた。認知症(Dementia)の重症度は、臨床認知症評価尺度 - CDR (Clinical Dementia Rating Scale)に従って判定された [Hughes CP、Berg L、Danziger WLら、A new clinical scale for the staging of dementia.、Brit J Psychiatry、1982、140:566～72ページ]。混合型認知症患者群においては、その値は $1.2 \pm 0.3$ 、アルツハイマー病群においては $1.1 \pm 0.36$ であった。すべての患者を2つの群に分けた。第1群は、メマンチン50mgを1日1回服用した。第2群は、実施例4によるカプセル剤を服用した。患者には半年にわたり複合的な神経学的試験が実施され、試験には、精神状態の簡単な評価(MMSE)、認知症尺度下での視覚的および聴覚発話的な記憶についての検査、時計描画検査、ならびに注意力についての検査 - シュルテテーブル(Schulte Table)が含まれた。アウトカムは、社会科学用統計パッケージ(SPSS)、バージョン10.0を用いて処理した。

10

**【0055】**

[結果]調製物の投与開始後1.5カ月で、患者は、認知障害の発現の低減を高い信頼性で示した。6カ月の間に、第1群における精神状態評価の総得点は $1.5 \pm 0.3$ 、視覚的記憶は $0.5 \pm 0.2$ 、時計描画検査は $0.2 \pm 0.1$ 増加し、Schulte検査は $20.5 \pm 3.6$ 低下した。第2群においては、それぞれ、 $2.4 \pm 0.5$ 、 $0.8 \pm 0.2$ 、 $0.4 \pm 0.1$ 増加し、 $36.2 \pm 4.5$ 低下した。

20

**【0056】**

第1群の患者2名については、頭蓋内圧の上昇が認められたことから、用量を低減することが必要になった。

**【0057】**

第1群のうち、アルツハイマー病患者の25%および混合型認知症患者の86%について、プラスの治療効果が記録された。第2群におけるプラスの効果は、アルツハイマー病患者の40%および混合型認知症患者の92%について認められ、目立った副作用は認められなかった。他の患者においては、状態の安定化効果が認められた。

**【0058】**

したがって、メマンチン効果の有意な増加は、メラトニンと組み合わせた場合に明らかにみられる。

30

**【0059】**

本明細書において提示する材料、方法および例は、純粹に例証的なものであり、技術的、科学的小および実験的なデータが本発明の使用分野において周知である場合を除き、決して、本発明の範囲および/または本質を限定するものと解釈すべきではない。

**【産業上の利用可能性】****【0060】**

本発明は、医学および化学 - 医薬産業の分野、すなわち神経学の分野に関し、精神障害、行動障害および認知障害の予防および治療に使用される、メマンチンおよびメラトニンを含む新しい組成物に係る。

40

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/42	(2006.01)	A 6 1 K	47/42
A 6 1 K	47/34	(2006.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K	47/04

(74)代理人 100168642

弁理士 関谷 充司

(74)代理人 100096769

弁理士 有原 幸一

(74)代理人 100107319

弁理士 松島 鉄男

(74)代理人 100114591

弁理士 河村 英文

(72)発明者 モロゾワ, マルガリータ, アレクセーエヴナ

ロシア、105187、モスクワ カーヴェー. 114、57、イズマイロボヴェガ ショッセ

(72)発明者 バティアシュヴィリ, アラン, ゲロヴィッチ

ロシア、109044、モスクワ カーヴェー. 58、18アー、ウル. メリニコワ

(72)発明者 ザポリスキー, マキシム, エドゥアルドヴィッチ

ロシア、140073、ボス. トミリノ、リュベレツキー ラヨン、モスコフスカヤ オブル. 6  
、ウル. セラフィモヴィカ

審査官 深草 亜子

(56)参考文献 特表2010-511023(JP,A)

特表2009-542647(JP,A)

特表2008-504372(JP,A)

特表2008-514620(JP,A)

特表2009-538331(JP,A)

Ann.N.Y.Acad.Sci., 2005年, Vol.1056, p.430-449

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 1 3

A 6 1 K 3 1 / 4 0 4 5

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS(STN)