(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0134073
(43) 공개일자 2019년12월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/137 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/137 (2013.01)
A61P 35/02 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2018-0059254
(22) 출원일자 2018년05월24일
심사청구일자 2018년05월24일

(71) 출원인
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
허준영
대전광역시 유성구 상대남로 26, 903동 2004호(상대동, 도안신도시9블록 트리풀시티아파트)
권기량
대전광역시 유성구 엑스포로 448, 503동 1001호(전민동, 엑스포아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 공간

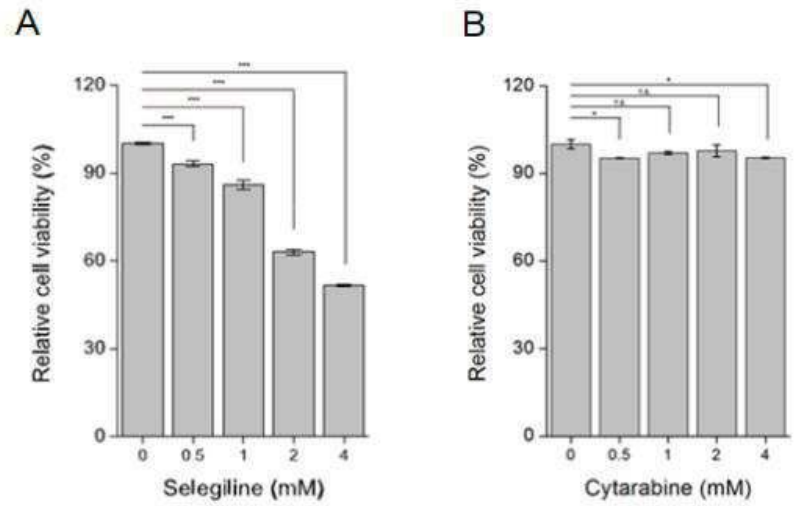
전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 발명의 명칭 **셀레질린을 유효성분으로 포함하는 급성 골수성 백혈병의 예방 또는 치료용 약학 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 셀레질린(selegiline)을 유효성분으로 포함하는 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 셀레질린은 기존의 항암제와는 다르게 급성 골수성 백혈병 세포에 대한 세포 사멸 효과 뿐만 아니라 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병 세포에서도 세포 사멸 효과가 우수하여, 급성 골수성 백혈병 특히, 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병의 예방 또는 치료용 약학 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

유민정

대전광역시 중구 돌다리로 57(석교동)

류일환

대전광역시 대덕구 중리로26번길 28, 203호(중리동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2016R1A2B4010398

부처명 미래부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 중견연구(개인연구)

연구과제명 미토콘드리아 복합체 기능 조절을 통한 도파민성 신경세포 보호 기전

기 여 율 30/100

주관기관 충남대학교

연구기간 2017.06.01 ~ 2018.03.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2014R1A6A1029617

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 대학중점연구소지원사업

연구과제명 혈관염증제어 및 유효성평가기술개발

기 여 율 30/100

주관기관 충남대학교

연구기간 2017.09.01 ~ 2018.06.30

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2017R1A5A2015385

부처명 미래부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 선도연구센터(MRC)지원사업

연구과제명 감염 제어 컨버전스 연구센터

기 여 율 40/100

주관기관 충남대학교

연구기간 2017.06.01 ~ 2021.02.28

명 세 서

청구범위

청구항 1

셀레질린(selegiline)을 유효성분으로 포함하는 급성 골수성 백혈병의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 급성 골수성 백혈병은 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병(refractory or relapsed acute myeloid leukemia)인 것을 특징으로 하는 급성 골수성 백혈병의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 약학 조성물은 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액으로 이루어진 군에서 선택되는 1종의 제형을 갖는 것을 특징으로 하는 급성 골수성 백혈병의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 셀레질린을 유효성분으로 포함하는 급성 골수성 백혈병의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 급성 백혈병(acute leukemia)은 골수이상으로 비정상적인 백혈구 전구세포 또는 혈소판 전구세포를 과다하게 생산하는 질병으로, 림프계의 세포가 증식하면 급성 림프성 백혈병(ALL, acute lymphocytic leukemia), 골수계의 세포가 증식하면 급성 골수성 백혈병(AML, acute myeloid leukemia)이라고 한다. 이상 백혈구가 증가하여 조혈하는 장소를 점거하기 때문에, 정상 백혈구, 적혈구, 혈소판 등이 형성되지 못하여 감염증이나 출혈 등이 쉽게 일어나며, 치료하지 않는 경우에는 수개월 이내에 사망하게 된다. 최근 화학요법의 발달로 유아의 급성 백혈병 생존율은 현저하게 향상되었지만, 성인의 경우에는 여전히 생존율이 낮다.

[0003] 급성 골수성 백혈병은 비림프구성 또는 골수에서 만들어지는 골수성 백혈구의 줄기세포에서 발생한 악성종양으로, 조혈모세포에 유전자 변이가 생겨 골수계 전구세포가 여러 가지 단계에서 분화를 정지해, 미성숙한 골수모구가 단세포군(monoclonal)으로 증식하는 조혈기종양이다. 빈혈, 발열, 감염성 증가, 출혈경향 등의 골수기능장애 증상을 나타내며, 지라비대, 림프절 종창 등 종양세포의 장기침윤 증상이 나타나는 경우도 있다.

[0004] 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병(refractory/relapsed acute myeloid leukemia)은 진단 후 첫 번째 치료시 치료 효과가 전혀 나타나지 않는 경우, 2번 이상 재발한 경우, 또는, 첫 번째 치료 후 완치 판정 받은 다음 1년 이내 재발한 경우를 말한다. 평균 생존율이 3~4개월 정도로 예후가 나쁘며, 주된 예후 인자로는 세포유전학적 특성, 연령, 관해요법 기간 중 치료반응 속도 및 형태학적 반응의 정도 등이 있다(윤경희, 석사학위논문, 2001). 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병에 대한 치료는 매우 제한적이며, 약제 내성을 극복하고, 백혈병세포에만 특이하게 작용하면서 치료에 대한 부작용이 낮은 새로운 치료법이 절실히 요구되는 실정이다.

[0005] 백혈병을 치료하는 표준방법으로서, 화학요법, 조혈모세포이식, 방사선요법 등이 포함되며, 화학요법의 경우, 통상적으로 둘 또는 그 이상의 항암제를 병용하는 방법이 포함된다. 이상적인 화학요법은 항백혈병제가 정상 조혈을 억제하지 않고, 또 다른 유해한 부작용을 일으키지도 않으면서 백혈병세포에서만 선택적인 효과를 보여야 한다는 것이다. 그러나 대부분의 항백혈병제는 이상적인 상태에 어느 정도 근접하여 백혈병세포를 죽일 수는 있

으나, 정상 조혈도 억제하고 다른 유해한 부작용도 일으키므로, 백혈병 치료에 한계가 있다. 또한, 약제 내성이 있는 백혈병세포에서는 항종양 효과가 약하고, 부작용 문제가 발생할 수 있어 충분한 화학요법을 실시할 수 없는 경우도 있다.

[0006] 조혈모세포이식(HSCT, hematopoietic stem cell transplantation)이란 과거 골수를 활용하던 골수 이식(BMT, bone marrow transplantation)의 영역을 넘어서, 현재는 말초혈액(PB, peripheral blood)과 제대혈(CB, cord blood) 내에 존재하는 모든 형태의 조혈모세포를 이식원으로 활용하여 이식하는 것을 의미한다. 조혈모세포이식은 혈액종양 환자에서 항암 화학요법 및 방사선요법을 이용하여 암세포와 환자 자신의 조혈모세포를 제거한 다음, 새로운 조혈모세포를 이식해 주는 치료법으로서, 초기의 골수이식의 국한된 개념에서 벗어나 백혈병으로 대표되는 백혈병, 재생불량성빈혈, 악성림프종은 물론 불응성 자가면역질환, 고형암 등 다양한 영역에서 효과적이며 희망적인 치료 수단으로 자리 잡아가고 있다. 그러나, 현재까지는 고용량 화학요법 치료와 동종 이식 후 발생하는 이식편대숙주병 등 때문에 합병증 발생이 높은 치료 방법이다. 이에, 모든 백혈병 형태의 치료를 위한 새로운 요법의 약물을 개발하는 것은 중요한 과제이다.

[0007] 셀레질린을 포함하는 백혈병 치료용 조성물과 관련된 종래기술로서, 국제공개특허 제2016-088111호에는 아릴알킬아민 화합물의 암 예방 또는 치료용 조성물에 대해 개시되었고, 선행논문 [ThyagaRajan, S. et al., J Neuroimmunol. 109(2), 95-104, 2000]에는 셀레질린의 항종양 효과에 대해 개시되었으며, 선행논문 [Lajko, E. et al., J Neural Transm., 119(5), 545-556, 2012]에는 Mono Mac 6 human monocytes에서 셀레질린 및 이의 유도체에 의해 유도된 기본적인 생리 활성에 대해 개시되었다. 그러나, 셀레질린이 급성 백혈병 뿐만 아니라 약제 내성을 극복하고 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병에서도 치료 효과가 있음을 개시한 선행문헌은 아직까지 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) 국제공개특허 제2016-088111호, ARYLALKYLAMINE COMPOUNDS FOR USE IN THE PREVENTION OR TREATMENT OF CANCER, 2016년 06월 09일, 공개.

비특허문헌

[0009] (비특허문헌 0001) 윤경희, 치료불응성 급성 골수성 백혈병에 대한 Mitoxantrone 병합요법의 관해도입 효과, 석사학위논문, 2001.

(비특허문헌 0002) Lajko, E. et al., Basic cell physiological activities (cell adhesion, chemotaxis and proliferation) induced by selegiline and its derivatives in Mono Mac 6 human monocytes, J Neural Transm., 119(5), 545-556, 2012.

(비특허문헌 0003) ThyagaRajan, S. et al., Anti-tumor effect of L-deprenyl is associated with enhanced central and peripheral neurotransmission and immune reactivity in rats with carcinogen-induced mammary tumors, J Neuroimmunol. 109(2), 95-104, 2000.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명의 목적은 셀레질린을 유효성분으로 포함하는 급성 골수성 백혈병, 특히 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명은 셀레질린(selegiline)을 유효성분으로 포함하는 급성 골수성 백혈병의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 바람직하게는 상기 급성 골수성 백혈병은 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병(refractory or relapsed acute myeloid leukemia)이다.

[0012] 본 발명에 따른 약학 조성물은 일반적으로 사용되는 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 적합한 형태로 제형화될 수 있다. “약학적으로 허용 가능”이란 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증 등과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 조성물을 말한다. 또한, 상기 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

[0013] 상기 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토오스, 덱스트로즈, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아라비아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 파라옥시벤조산메틸, 파라옥시벤조산프로필, 탈크, 스테아르산마그네슘 및 광물유를 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 안정화제, 결합제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 본 발명의 셀레질린에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 미결정셀룰로오스, 수크로스 또는 락토오스, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아르산마그네슘, 탈크 같은 활택제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 유동파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다. 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질과 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다.

[0014] 본 발명의 셀레질린을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물은 쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 주사에 의해 투여될 수 있다. 투여량은 치료받을 대상의 연령, 성별, 체중, 치료할 특정 질환 또는 병리 상태, 질환 또는 병리 상태의 심각도, 투여시간, 투여경로, 약물의 흡수, 분포 및 배설률, 사용되는 다른 약물의 종류 및 처방자의 판단 등에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 투여량 결정은 당업자의 수준 내에 있으며, 일반적으로 투여량은 0.01㎎/㎏/일 내지 대략 2000㎎/㎏/일의 범위이다. 더 바람직한 투여량은 1㎎/㎏/일 내지 500㎎/㎏/일이다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

발명의 효과

[0015] 본 발명은 셀레질린(selegiline)을 유효성분으로 포함하는 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 셀레질린은 기존의 항암제와는 다르게 급성 골수성 백혈병 세포에 대한 세포 사멸 효과 뿐만 아니라 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병 세포에서도 세포 사멸 효과가 우수하여, 급성 골수성 백혈병 특히, 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병의 예방 또는 치료용 약학 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 KG-1α 세포에 셀레질린(도 1A) 또는 시타라빈(도 1B)의 처리시 농도(0, 0.5, 1, 2, 4㎜)에 따른 세포 생존율을 확인한 결과이다.

도 2는 KG-1α 세포에 셀레질린의 처리시 농도(0, 0.5, 1, 2, 4㎜)에 따른 산소 소모율을 확인한 결과이다.

도 3은 KG-1α 세포에 셀레질린의 처리시 농도(0, 4㎜)에 따른 ATP 생성량을 확인한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 이하 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다. 그러나 본 발명은 여기서 설명되는 실시예에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 내용이 철저하고 완전해지고, 당업자에게

본 발명의 사상을 충분히 전달하기 위해 제공하는 것이다.

[0018] **<실시예 1. 급성 및 만성 골수성 백혈병 세포주의 제조>**

[0019] 본 발명에서 사용한 급성 골수성 백혈병 세포주는 U937 세포이며, 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병 세포주는 KG-1α 세포이다. U937 세포(Acute myeloid leukemia cell)는 10% FBS가 포함된 RPMI 배지를 사용하고, KG-1α 세포(Refractory Acute myeloid leukemia cell)는 20% FBS(fetal bovine serum)가 포함된 IMDM 배지를 사용하여, 37℃, 5% CO_2 조건의 인큐베이터에서 배양하였으며, 2일에 한 번씩 계대 배양하여 실험에 사용하였다.

[0020] 만성 골수성 백혈병 세포주는 K562 세포(Chronic myeloid leukemia cell)를 사용하였으며, 이 세포주는 10% FBS(fetal bovine serum)가 포함된 RPMI 배지를 사용하여, 37℃, 5% CO_2 조건의 인큐베이터에서 배양하였으며, 2일에 한 번씩 계대 배양하여 실험에 사용하였다.

[0021] **<실시예 2. 세포 생존율 측정>**

[0022] 급성 골수성 백혈병 세포, 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병 세포 및 만성 골수성 백혈병 세포에 대한 세포 생존율을 측정하기 위해, 상기 실시예 1에서 배양한 U937 세포, KG-1α 세포 및 K562 세포에 본 발명의 셀레질린을 처리하여, 셀레질린의 처리에 따른 세포 생존율 변화를 확인하였다.

[0023] 먼저, 상기 실시예 1에서 배양한 U937 세포, KG-1α 세포 및 K562 세포를 96-웰 플레이트에 3×10^4 세포/웰로 접종하고, PBS(Phosphate buffered saline)에 용해한 셀레질린(M003, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA)과 비교 화합물인 시타라빈(1162002-250MG, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA)을 각 농도별(0.5, 1, 2 및 4mM)로 처리한 다음, 24시간 동안 37℃에서 배양하였다. 또한, 대조군으로는 PBS를 사용하였다.

[0024] 24시간 배양 후, CCK-8(cell counting Kit-8) 용액을 각 웰당 5㎕씩 넣어주고 37℃, 5% CO_2 조건의 인큐베이터에서 2시간 동안 추가 배양한 다음, multi-scan기계로 450㎚의 흡광도에서 세포 생존율을 확인하여, 이를 표 1 및 도 1에 나타내었다.

표 1

[0025]

세포주	화합물	화합물 처리 농도				대조군
		0.5mM	1mM	2mM	4mM	(PBS)
불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병 세포(KG-1α)	셀레질린	93.1%	86.0%	63.0%	51.8%	100%
	비교 화합물 1 (시타라빈)	95.2%	96.9%	97.7%	95.3%	100%
급성 골수성 백혈병 세포(U937)	비교 화합물 1 (시타라빈)	45.3%	43.9%	40.9%	40.7%	100%

[0026] 표 1 및 도 1을 참고하면, 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병 세포(KG-1α)에 본 발명 셀레질린을 처리하면 세포 사멸 효과가 우수하게 나타남을 알 수 있었다. 특히, 기존 항암제인 시타라빈의 경우, 급성 백혈병 세포에 대한 세포 사멸 효과는 우수하였으나 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병 세포에 대해서는 세포 사멸 효과를 나타내지 않은 반면, 본 발명 셀레질린은 급성 백혈병 세포 및 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병 세포에 대한 세포 사멸 효과를 모두 나타내는 것을 확인할 수 있었다.

[0027] 또한, 상기 표 1에는 나타내지 않았으나 본 발명 셀레질린의 경우 만성 골수성 백혈병 세포(K562)에 대한 세포 사멸 효과 보다는 급성 골수성 백혈병 세포(U937) 또는 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병 세포(KG-1α)에 대한 세포 사멸 효과가 우수하였다.

[0028] 따라서, 셀레질린은 기존의 항암제와는 다르게 급성 골수성 백혈병 세포 뿐만 아니라 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병 세포에 대한 세포 사멸 효과도 우수하므로, 약제 내성을 극복하고 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병 치료에 효과적인 조성물임을 확인할 수 있었다.

[0029] **<실시예 3. 미토콘드리아 산소 소모율 변화량 확인>**

[0030] 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병 세포에 본 발명의 셀레질린을 처리하고 세포 내 미토콘드리아의 산소 소모율 변화량을 측정함으로써, 백혈병 세포에 대한 에너지 대사 능력의 변화를 확인하였다.

[0031] 상기 실시예 1에서 배양한 KG-1α 세포를 Trypan blue staining하여 세포 수를 측정한 다음, XF-plate에 3×10^4 세포/웰로 접종하였다. 이후, 셀레질린을 주입하고 20분 동안 일어나는 산소 소모율의 변화를 측정하여 이를 도 2에 나타내었다.

[0032] 도 2를 참고하면, 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병 세포(KG-1α)에 셀레질린을 처리하는 경우 산소 소모율이 농도 의존적으로 감소함을 확인할 수 있었다.

[0033] **<실시예 4. ATP 생성량 변화 확인>**

[0034] 상기 실시예 1에서 배양한 KG-1α 세포를 96-웰 플레이트에 3×10^4세포/웰로 접종하고, PBS(Phosphate buffered saline)에 용해한 4mM 셀레질린을 처리한 다음, 20분 동안 37℃에서 배양하였다. 대조군으로는 PBS를 사용하였으며, 20분 후 ATPlite 1step kit(PerkinElmer)로 세포 내 총 에너지 양을 측정하여 도 3에 나타내었다.

[0035] 도 3을 참고하면, 셀레질린을 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병 세포(KG-1α)에 처리하는 경우 ATP 생성이 감소됨을 확인할 수 있었다.

[0036] 따라서, 상기 도 2 및 3의 결과로부터 셀레질린은 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병 세포의 산소 소모율 및 ATP 생성을 감소시켜 백혈병 세포의 미토콘드리아 기능 저하 즉, 에너지 대사 능력을 저하시키므로, 불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병의 예방 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0037] **<제제예 1. 약학적 제제>**

[0038] **제제예 1-1. 산제의 제조**

[0039] 본 발명의 셀레질린을 2g, 유당 1g을 혼합하고 기밀포에 충진하여 산제를 제조하였다.

[0040] **제제예 1-2. 정제의 제조**

[0041] 본 발명의 셀레질린을 100㎎, 미결정셀룰로오스 100㎎, 유당수화물 60㎎, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스 20㎎ 및 스테아르산마그네슘 2㎎을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0042] **제제예 1-3. 캡슐제의 제조**

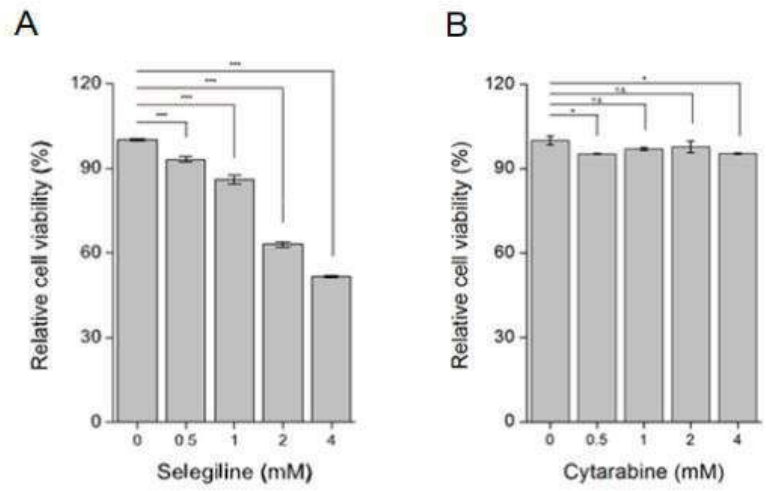
[0043] 본 발명의 셀레질린을 100㎎, 미결정셀룰로오스 100㎎, 유당수화물 60㎎, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스 20㎎ 및 스테아르산마그네슘 2㎎을 혼합한 후 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0044] **제제예 1-4. 주사제의 제조**

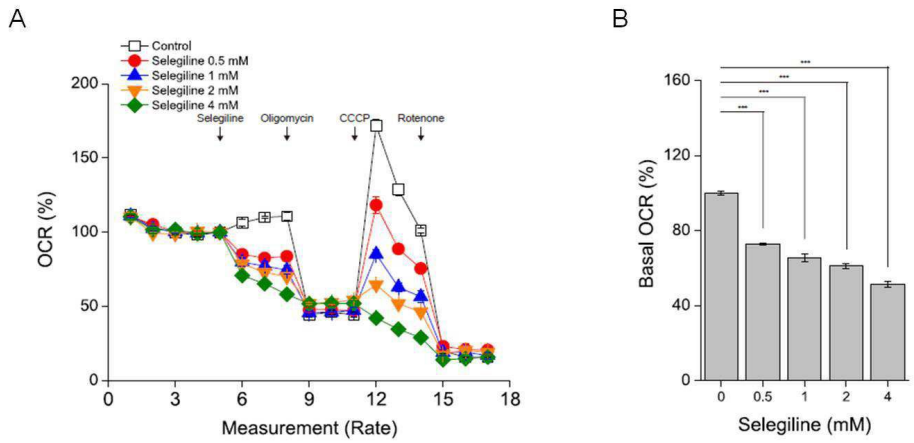
[0045] 본 발명의 셀레질린을 10㎎, 주사용 멸균 증류수 적량 및 pH 조절제 적량을 혼합한 후 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2㎖) 상기의 성분 함량으로 제조하였다.

도면

도면1



도면2



도면3

