



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년10월22일
 (11) 등록번호 10-1452987
 (24) 등록일자 2014년10월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/34 (2006.01) *A61K 31/19* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2013-0055550
 (22) 출원일자 2013년05월16일
 심사청구일자 2013년05월16일
 (56) 선행기술조사문헌
 JP2008214243 A*
 US20050282840 A1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 한국생명공학연구원
 대전광역시 유성구 과학로 125 (어은동)
 (72) 발명자
 정대균
 대전 유성구 과학로 125, (어은동)
 강성현
 대전 유성구 과학로 125, (어은동)
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 김순웅

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 유준석

(54) 발명의 명칭 **DUSP26 저해제를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 DUSP26 저해제를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 DUSP26 저해제는 암 억제자인 p53에 대한 인산가수분해효소인 DUSP26의 활성을 저해하는 우수한 효과를 가지고 있어, 암의 예방 또는 치료에 유용하게 이용될 수 있다.

(72) 발명자
윤태성
 대전 유성구 과학로 125, (어은동)
경아영
 대전 유성구 과학로 125, (어은동)
류성언
 대전 유성구 과학로 125, (어은동)

박황서
 대전 유성구 과학로 125, (어은동)
이승구
 대전 유성구 과학로 125, (어은동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
 과제고유번호 2012053627
 부처명 교육과학기술부
 연구관리전문기관 한국연구재단
 연구사업명 원천기술개발사업
 연구과제명 지능형 바이오시스템 구성 고기능 바이오부품/소자 및 분자공학기술 개발
 기여율 50/100
 주관기관 한국생명공학연구원
 연구기간 2012.09.01 ~ 2013.08.31

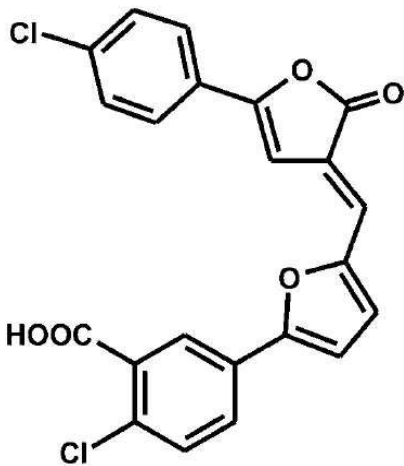
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
 과제고유번호 KCM3061312
 부처명 교육과학기술부
 연구관리전문기관 기초기술연구회
 연구사업명 주요사업(창의연구사업)
 연구과제명 마이크로 중력환경을 활용한 우주 바이오융합연구
 기여율 50/100
 주관기관 한국생명공학연구원
 연구기간 2013.01.01 ~ 2013.12.31

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식1로 표시되는 (E)-2-클로로-5-(5-((5-(4-클로로페닐)-2-옥소퓨란-3(2H)-일리덴)메틸)퓨란-2-일)벤조산((E)-2-chloro-5-(5-((5-(4-chlorophenyl)-2-oxofuran-3(2H)-ylidene)methyl)furan-2-yl)benzoic acid)을 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[화학식1]



청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물은 DUSP26(Dual-Specific phosphatase 26)을 저해하는 것을 특징으로 하는, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 암은 신경모세포종양, 대장암, 췌장암, 위암, 폐암, 기관지암, 비인두암, 후두암, 피부암 및 결장암으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 암인 것을 특징으로 하는, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 암은 신경모세포종양인 것을 특징으로 하는, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 DUSP26 저해제를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] DUSPs(Dual-Specific phosphatase)는 PTP(protein tyrosine phosphatase) 패밀리(family) 중에서 진화적으로 보존된 타입-1, 시스테인-기반한 단백질 티로신 포스파타아제(phosphatase)의 서브패밀리(subfamily)로 이루어

지며, 일반적으로 포스포(phospho)-tyr 뿐만 아니라, 포스포-Ser/Thr 단백질의 탈인산화를 촉매하는 활성을 가지는 것으로 알려져 왔다. 아미노산 서열의 유사성을 바탕으로 61개의 DUSPs 하위 그룹으로 분류되는데, 그 중 가장 광범위하게 MKPs(mitogen-activated protein kinase phosphatase)로 구분된다. 각각의 MKPs는 세포 신호 전달에 관여하는 MAKs ERK, JNK 또는 p38의 TxY 활성 부위에 대한 선택적인 기질 특이성을 가지며 탈인산화시킨다. 비정형적(Atypical) DUSPs은 가장 큰 DUSP 하위그룹이며, 대부분이 저 분자량 VH1(vaccinia virus에 존재)과 유사하지만 일부는 MKPs의 성격도 가진다. 비정형적 DUSPs는 N말단에 CH2/cdc25 도메인을 가지는 MKPs과는 달리 유사한 DUSP 활성화 도메인만을 가지고 있지만, MKPs와도 비슷한 기능을 하는 것으로 알려져 왔다. 현재까지 연구결과로 볼 때 일부 DUSP들은 선택적인 기질과 특징적인 생체 내 기능을 가진다고 한다.

[0003] DUSP26은 분자량 24kD의 비정형적 DUSP로서 p38, ERK 그리고 JNK에 특이적 작용하는 탈인산화효소로 기능을 하며, 초기에는 p38-특이적 포스포타아제인 MKP-8로 보고되었다. 또한 DUSP26은 MAK가 아닌 PI3K/AKT 경로도 조절하며, 구체적으로 DUSP26은 PI3K를 하향 조절(down regulation)하여 EGF 자극에 대한 PC12 세포 내의 ERK5, ERK1/2 그리고 Akt의 인산화를 조절한다. 최근에 DUSP26은 Kif3a(kinesin family member3a)와 상호작용하는 파트너로서 kif3 motor 복합체의 서브유닛(subunit)인 Kap3(kinesin superfamily-associated protein-3)을 탈인산화 한다고 알려졌다. 또한 DUSP26은 갑상선미분화암(anaplastic thyroid carcinoma)세포에서 과 발현하면 세포 성장에 도움이 되며, 반대로 녹다운이 되면 세포 성장이 저해되고 세포 사멸이 증가하는 발암기능(oncogenic role)을 가진다. 더욱이 PC12세포(크롬친화세포종(pheochromocytoma)에서 유래된 세포종)에서는 DUSP26의 과 발현이 NGF에 의해 유도된 과 성장을 저해하고 시스플라틴(cisplatin)에 의해 유도된 아포토시스에 관여하여 발암기능(oncogenic role)과 동시에 암 억제기능(tumor suppressor role)을 한다고 볼 수 있다. 이러한 결과들로 DUSP26은 여러 가지 암세포에 따라서 발암기능 또는 암 억제기능을 하는 서로 다른 반대의 기능을 가지고 있다.

[0004] 암 억제자인 p53 단백질은 핵 전사인자로서 인간 암 발병에 중심적인 역할을 하며, 일반적으로 세포질에서는 적은 발현 수준의 잠재적인 형태(latent form)로 존재한다. 외부로부터의 많은 자극신호나 암 유발 신호가 세포에 전해지면 p53 단백질은 활성화되고 세포의 세포 주기 억제 또는 세포사멸이 되도록 유도하는데 이러한 p53의 암 억제활성의 조절은 자체의 인산화나 아세틸화 같은 단백질 변형(protein posttranslational modification)에 의해 가능하게 된다. DNA를 손상시키는 시약이 세포에 노출되면 p53의 여러 세린이나 트레오닌 잔기는 인산화되어 효과적인 암 억제 역할을 하게 되지만 비정상적인 인산화 조절은 신경모세포종양(neuroblastoma)에서의 경우 항암제 내성(chemoresistance)을 가지게 되는 중요한 원인이 될 수 있다. 일반적으로 인간 암들의 50% 이상이 p53 유전자의 변형체(mutations or deletions)로 존재하지만 신경모세포종양(neuroblastoma)에서는 야생형으로 존재하며, p53의 암 억제기능의 저해는 항암제 내성, 암 전이에 따른 낮은 환자 생존을 보이게 된다. 그러므로 p53 기능을 복구시키는 전략은 이러한 암의 치료제 개발에 효과적인 접근방식이 된다.

[0005] DUSP26은 신경모세포종양(neuroblastoma) 세포주에서 과 발현하며, 신경모세포종양에서 암 억제자 기능을 하는 p53을 하향조절(신경모세포종양(neuroblastoma)에서 p53은 Ser20과 Ser37 잔기에 독소루비신(doxorubicin)에 의해 유도되어 인산화되며 DUSP26에 의해 탈인산화 됨)하는 p53 포스포타아제로서, 독소루비신에 의해 유도된 아포토시스에 대한 신경모세포종양(neuroblastoma)의 저항성을 증가시키게 한다. 만약 DUSP26의 발현을 저해한다면 p53의 독소루비신에 의해 유도된 인산화가 증가되어 세포사멸뿐만 아니라 p53 표적 유전자(p21, Puma, Bax etc)를 발현시킬 수 있으며, 반대로 DUSP26이 과 발현되면 p53 인산화 감소로 세포사멸 및 표적 유전자 발현이 저해된다. 그러므로 DUSP26은 p53 포스포타아제로서 (독소루비신 같은)유전독성 스트레스(genotoxic stress)에 대한 암 억제자인 p53의 활성을 억제한다. 이러한 DUSP26의 저해제는 신경모세포종양에서 약제 민감성(chemosensitivity)을 증가시켜 악성 소아암에 대한 신규한 치료제 표적이 된다.

[0006] 따라서 본 발명자는 DUSP26 저해제 스크리닝을 통해 효과가 뛰어난 DUSP26 저해제인 (E)-2-클로로-5-(5-((5-(4-클로로페닐)-2-옥소퓨란-3(2H)-일리덴)메틸)퓨란-2-일)벤조산을 확인하였으며, 이를 이용하여 암을 치료할 수 있음을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 (E)-2-클로로-5-(5-((5-(4-클로로페닐)-2-옥소퓨란-3(2H)-일리덴)메틸)퓨란-2-일)벤조산을 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 (E)-2-클로로-5-(5-((5-(4-클로로페닐)-2-옥소퓨란-3(2H)-일리덴)메틸)퓨란-2-일)벤조산을 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

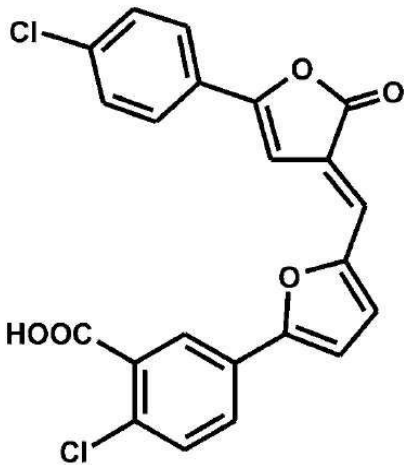
발명의 효과

[0009] 본 발명에 따른 (E)-2-클로로-5-(5-((5-(4-클로로페닐)-2-옥소퓨란-3(2H)-일리덴)메틸)퓨란-2-일)벤조산은 암 억제자인 p53에 대한 인산가수분해효소인 DUSP26의 활성을 저해하는 우수한 효과를 가지고 있어, 암의 예방 또는 치료에 유용하게 이용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 (E)-2-클로로-5-(5-((5-(4-클로로페닐)-2-옥소퓨란-3(2H)-일리덴)메틸)퓨란-2-일)벤조산을 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0011] [화학식1]



[0012] 이하, 본 발명에 대하여 상세히 설명한다.

[0013] 본 발명의 조성물에서 유효성분인 (E)-2-클로로-5-(5-((5-(4-클로로페닐)-2-옥소퓨란-3(2H)-일리덴)메틸)퓨란-2-일)벤조산((E)-2-chloro-5-(5-((5-(4-chlorophenyl)-2-oxofuran-3(2H)-ylidene)methyl)furan-2-yl)benzoic acid, C₂₂H₁₂O₅Cl₂, MW=427.24028)은 통상적인 유기합성 방법으로 제조하거나 시판되는 것을 사용할 수 있다.

[0014] 본 발명에 따른 (E)-2-클로로-5-(5-((5-(4-클로로페닐)-2-옥소퓨란-3(2H)-일리덴)메틸)퓨란-2-일)벤조산은 암 억제자인 p53에 대한 인산가수분해효소인 DUSP26의 활성을 저해하는 우수한 효과를 가지고 있어, 암의 예방 또는 치료에 유용하게 이용될 수 있다.

[0015] 상기 암은 p53 유전자의 변형체(mutations or deletions)가 아닌 야생형의 암에 적용 가능하며, 신경모세포종양, 대장암, 췌장암, 위암, 폐암, 기관지암, 비인두암, 후두암, 피부암 또는 결장암일 수 있으나, 이제 제한되는 것은 아니다.

[0017] 본 발명의 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 또한 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 당해 기술분야에 알려진 적합한 제제는 문헌 (Remington's Pharmaceutical Science, 최근, Mack Publishing Company, Easton PA)에 개시되어 있는 것을 사용하는 것이 바람직하다. 상기 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등이 있다. 상기 조성물을 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트 (calcium carbonate), 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수용성제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 또한, 비수용성제, 현탁제로는 프로필렌글리콜 (propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡솔 (witepsol), 마크로콜, 트윈 (tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0018] 본 발명에서 사용되는 용어 "투여"는 임의의 적절한 방법으로 개체에게 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을 의미한다.

[0019] 본 발명의 약학적 조성물의 바람직한 투여량은 개체의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르며, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 (E)-2-클로로-5-(5-((5-(4-클로로페닐)-2-옥소퓨란-3(2H)-일리덴)메틸)퓨란-2-일)벤조산의 일일 투여량은 0.0001~1000mg/kg의 양으로 투여할 수 있으나 이에 한정되지 않으며, 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다.

[0020] 본 발명의 약학적 조성물은 개체에게 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관 내(intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0021] 본 발명의 조성물은 암의 예방 또는 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

[0022] 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예, 비교예 및 제제예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예, 비교예 및 제제예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 제제예, 실시예 및 비교예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0023] **실시예 1: 실험 재료 및 실험 방법**

[0024] **1-1. DUSP26 저해제**

[0025] 구조를 기반에 둔 가상적 프로그램(AutoDock program)을 통한 도킹 모의실험을 통해, 총 240,000개의 화합물의 DUSP26 저해 활성을 예측하였다. 그 중에서 높은 저해 활성을 띄는 화합물 148개를 선별하여 DUSP26에 대한 저해 활성을 측정하였다.

[0026] 실험에 사용된 화합물 중, (E)-2-클로로-5-(5-((5-(4-클로로페닐)-2-옥소퓨란-3(2H)-일리덴)메틸)퓨란-2-일)벤조산(C₂₂H₁₂O₅Cl₂, MW=427.24028, “이하 화학식 1의 화합물” 이라 칭한다)은 InterBioScreen Ltd. 에서 구매하였다(Catalog ID:STOCK2S-03467).

[0027] **1-2. DUSP26-CD 정제**

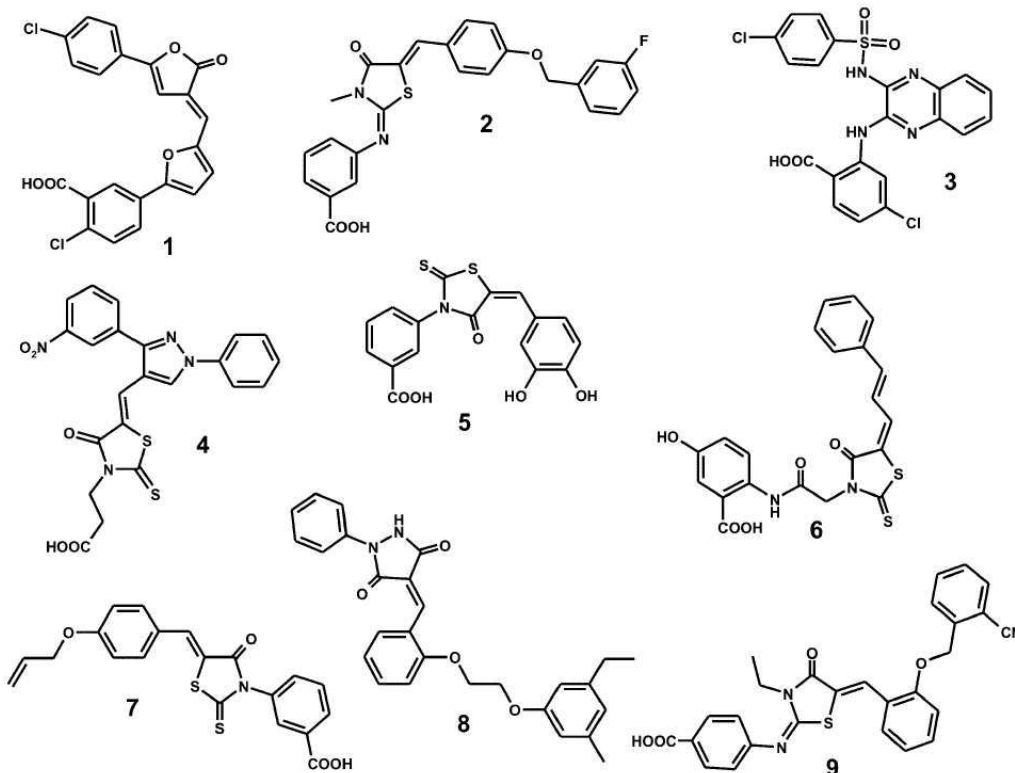
[0028] DUSP26의 촉매 도메인(DUSP26-CD, 잔기 61-211)은 pET28a에 서브클론(subclone)되고 대장균(*Escherichia coli*) BL21(DE3) RILP 균주(strain)를 사용하여 과 발현하였다. 세포는 유도 후에 0.1 mM IPTG를 사용하여 16시간 동안 291K에서 배양하였다. His-tagged DUSP26-CD는 니켈-친화성 크로마토그래피로 정제하였고 20 mM Tris-HCl (pH 7.5), 0.2 M NaCl, 5 % 글리세롤 및 2 mM DTT를 포함하는 완충용액에서 투석하였다.

[0029] 1-3. 효소 어세이

[0030] 효소 어세이는 OMFP(3-O-methylfluorescein phosphate)의 가수분해 정도를 분광형광계 분석(spectrofluorometric analysis)을 통해 관찰하여 수행하였다. 정제된 DUSP26-CD(3 μM), OMFP(10 μM), 그리고 저해제는 50 mM Tris-HCl (pH 7.5), 5% DMSO, 0.01% Triton X-100. 및 2 mM DTT가 포함된 반응 혼합물에서 30분 동안 배양하였다. 효소의 반응은 0.2M 소듐 하이드록사이드(sodium hydroxide)를 첨가하여 중지시켰다. 그 후 535 nm에서 기질의 가수분해에 기인한 흡광도 변화에 의하여 포스파타아제 활성을 관찰하였다. 저해제의 IC₅₀ 값은 다이렉트 회귀 곡선 분석(direct regression curve analysis)으로 결정하였다.

[0031] 실시예 2: DUSP26 저해 활성 실험

[0032] 상기 실시예 1에서 준비한 148개의 DUSP26 저해제 후보군으로부터 상기 실시예1-3의 방법을 이용하여 DUSP26에 대한 활성 저해 실험을 각각 진행하였다. 각 화합물을 50 μM 처리한 후 DUSP26의 활성 저해를 50% 이상 보인 화합물을 선별하였다. 선별된 화합물은 하기에 나타내었다.



[0033]

[0034] 실시예 3: DUSP26 저해제의 IC₅₀ 값 측정

[0035] 상기 실시예 2에서 확인한 9개의 화합물에 대하여 IC₅₀ 값을 측정하였으며, 이의 결과를 표1에 나타내었다.

표 1

[0036]

DUSP26에 대한 1-9 화합물의 IC ₅₀ 값(μM)	
저해제	IC ₅₀ (μM)
1	8.9 ± 0.9
2	12.5 ± 0.8
3	17.0 ± 1.8
4	22.3 ± 1.8
5	25.1 ± 1.9
6	26.3 ± 1.6
7	30.2 ± 1.6
8	36.6 ± 2.2
9	41.7 ± 1.1

[0037]

표 1에 나타낸 바와 같이, 화학식 1의 화합물((E)-2-클로로-5-(5-((5-(4-클로로페닐)-2-옥소퓨란-3(2H)-일리덴)메틸)퓨란-2-일)벤조산)의 IC₅₀값이 8.9 ± 0.9 μM로 측정되어 매우 우수한 DUSP26의 저해 효과가 있음을 확인하였다.

[0038]

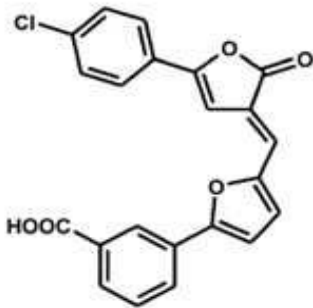
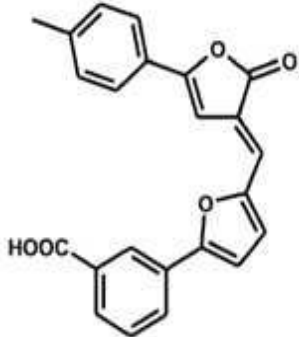
비교예 1: 화합물 1 유도체의 IC₅₀값 측정

[0039]

상기 실시예 2에서 확인한 화합물 중 화합물 1 유도체의 DUSP26 저해 활성을 측정하였다. 화합물 1에 존재하는 벤조산 오르토(ortho) 위치의 클로로기를 제거한 화합물(1a)과, 화합물 1a의 클로로기를 메틸기로 치환한 화합물(1b)이 갖는 DUSP26 저해 활성을 상기 실시예 1-3의 방법과 동일한 방법으로 측정하였다. 이의 결과는 표 2에 나타내었다.

표 2

[0040]

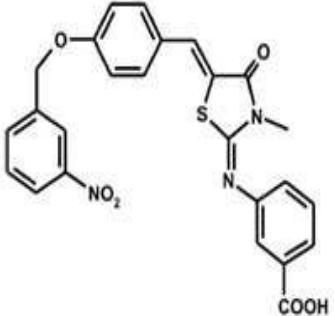
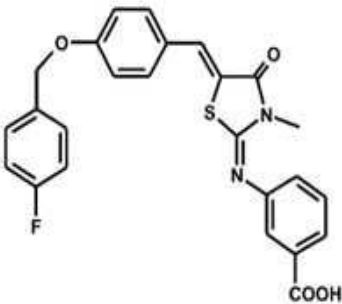
화합물	IC ₅₀ (μM)
<p>1a</p> 	>100 μM
<p>1b</p> 	>100 μM

[0041] 표 2에 나타난 바와 같이, 화합물 1a와 1b는 모두 IC₅₀값이 100 μM 이상인 것을 확인하였다.

[0042] **비교예 2: 화합물 2 유도체의 IC₅₀값 측정**

[0043] 상기 실시예 2에서 확인한 화합물 중 화합물 2 유도체의 DUSP26 저해 활성을 측정하였다. 화합물 2 구조에서 불소를 나이트로기(-NO₂)로 치환한 화합물(2a)와, 불소를 메타(meta) 위치가 아닌 파라(para) 위치로 치환한 화합물(2b)이 갖는 DUSP26 저해 활성을 상기 실시예 1-3의 방법과 동일한 방법으로 측정하였다. 이의 결과는 표 3에 나타내었다.

표 3

[0044]	화합물	IC ₅₀ (μM)
2a		19.8 μM
2b		26.9 μM

[0045] 표 3에 나타난 바와 같이, 화합물 2a와 2b는 IC₅₀값이 19.8 μM과 26.9 μM인 것을 확인하였다.

[0046] 이하 본 발명의 제조예에 대하여 예시한다.

[0047] **제조예 1. 약학적 제제의 제조**

[0048] 1-1. 산제의 제조

[0049] 화학식 1의 화합물 100 mg

[0050] 유당 100 mg

[0051] 탈크 10 mg

[0052] 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조한다.

[0053] 1-2. 정제의 제조

[0054] 화학식 1의 화합물 100 mg

- [0055] 옥수수전분 100 mg
- [0056] 유당 100 mg
- [0057] 스테아린산 마그네슘 2 mg
- [0058] 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.
- [0059] 1-3. 캡슐제의 제조
- [0060] 화학식 1의 화합물 100 mg
- [0061] 결정성 셀룰로오스 3 mg
- [0062] 락토오스 14.8 mg
- [0063] 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg
- [0064] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.
- [0065] 1-4. 주사제의 제조
- [0066] 화학식 1의 화합물 100 mg
- [0067] 만니톨 180 mg
- [0068] 주사용 멸균 증류수 2974 mg
- [0069] Na₂HPO₄·2H₂O 26 mg
- [0070] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당 (2 ml) 상기의 성분 함량으로 제조한다.
- [0071] 1-5. 액제의 제조
- [0072] 화학식 1의 화합물 100 mg
- [0073] 이성화당 10 g
- [0074] 만니톨 5 g
- [0075] 정제수 적량
- [0076] 통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100 ml로 조절한 후 갈색병에 충전하여 멸균시켜 액제를 제조한다.