

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
C07F 1/04  
C07C 309/25

(45) 공고일자 1990년05월 19일  
(11) 공고번호 특 1990-0003452

(21) 출원번호	특 1983-0000949	(65) 공개번호	특 1984-0004121
(22) 출원일자	1983년03월09일	(43) 공개일자	1984년10월06일
(30) 우선권주장	57-37411 1982년03월09일	일본(JP)	
(71) 출원인	닛본신야꾸 가부시기가이샤	모리시따 히로시	

일본국 교오도시 미나미구 킷쇼오인 니시노 쇼오몬 구 찌쵸오 14반지

(72) 발명자 가와마따 마사노부  
일본국 교오도시 미나미구 킷쇼오인 니시노쇼오몬구 찌쵸오 14반지 닛본  
신야꾸 가부시기가이샤내  
우시마루 코오이찌  
일본국 교오도시 미나미구 킷쇼오인 니시노쇼오몬구 찌쵸오 14반지 닛본  
신야꾸 가부시기가이샤내  
고오시 히로유키  
일본국 교오도시 미나미구 킷쇼오인 니시노쇼오몬구 찌쵸오 14반지 닛본  
신야꾸 가부시기가이샤내  
미야사꼬 히데이찌  
일본국 교오도시 미나미구 킷쇼오인 니시노쇼오몬구 찌쵸오 14반지 닛본  
신야꾸 가부시기가이샤내  
(74) 대리인 이윤모

심사관 : 신진균 (특허공보 제1876호)

(54) 아줄렌 유도체의 안정화 방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

아줄렌 유도체의 안정화 방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 그 아이아줄렌의 수용성 유도체인 소동 1,4-디메틸이소프로필아줄렌-3-설포네이트의 안정화방법에 관한 것이다.

소동 1,4-디메틸이소프로필아줄렌-3-설포네이트(이하 「GASN」으로 칭한다)는 항염증 작용 및 항게양작용이 있어 정제, 과립제의 형태로 널리 의약품으로서 사용되고 있다. GASN은 온수, 알코올, 무수 초산에 용해하나, 냉수에는 용해되지 않고, 에테르, 벤젠 등의 용매에는 거의 용해되지 않기 때문에, 통상 물에서 재결정되어 정제되고있다. 물에서 재결정했을때 얻어지는 결정은 침상 또는 인편상(鱗片狀) 결정이다.

GASN은 고체상태에 있어서도 불안정한 화합물이고, 실온에서도 분해하여 승화성의 물질과 페이스트상 물질로 되고, 이것을 정제나 과립제로서 제공화해도 장기간의 보존은 불가능했다. 그로 인해 옛날에는 항상화제 및 약염기성 금속염 또는 알칼리도류 금속을 첨가함으로써 GASN의 열에 대한 안정화법(독일특허 1034327호) 또는 최근에는 아미노산 첨가에 의한 GASN의 열에 대한 안정화법(특공소 49-11219호) 등이 고려되어왔으나, 그 효과는 반드시 좋다고는 할 수 없었다.

본 발명자들은 GASN의 과립제를 개발중에 우연히도 어떤 일정한 조건에서 제제화를 실시하면 극히 안정된 GASN이 얻어지는 것을 발견하고, 그후 예의 연구를 계속한 결과 본 발명을 완성하게 되었다.

본 발명의 안정화법은 GASN을 용매에 일단 용해해서 용액으로하여 이 용액에서 용매를 이하에 설명하는 일정방법으로 급격히 유거하는 극히 간단한 조작에 의한다.

즉, GASN을 물, 저급지방족 알코올류 또는 이들 알코올의 수용액에 용해하고, 그 다음에 분무건조방식이나 동결건조방식과 같은 급격한 방법으로 용매를 유거한다. 여기에 사용하는 저급지방족 알코올로서는 탄소수 1-4의 직쇄 또는 측쇄 알코올을 사용할 수 있으나, 특히 메틸알코올 또는 에틸알코올이 좋다. 또, 이들의 알코올을 수용액으로서 사용할 때, 그 비율은 특히 한정되지 않는다.

본 발명의 중요한 요지의 하나는 용매의 유거방법에 있다. 즉, 지금까지 안정화 수단으로서는 사용하지 않았던 분무건조나 동결건조를 사용해서 용매를 유거함으로써 열에 대하여 안정된 용질을 취득할 수 있다.

상압에서의 용매의 유거나, 감압에 있어서도 예를 들면 회전증발기와 같은 장치로 유거할 경우에는 용액이 농축되어서 일부가 결정으로서 석출되나, 이와 같은 방법으로는 용질의 안정화는 기대할 수도 없다. 본 발명은 분무건조방식 또는 동결건조방식과 같은 급격히 용매를 유거 또는 분리하는 수단을 취하는 것을 특징으로하고 있다.

본 발명으로 얻어지는 GASN의 분말 X선 회절을 관찰했을 경우, 결정형의 그것에 비해서 특성의 피이크를 나타내지 않고, 비결정질화하고 있음이 알려져 있다. 이것은 본 발명 방식으로 얻어지는 중요한 특징이다.

이하 본 발명의 방법에 의한 구체적인 실시예를 들어 그 안정효과를 설명한다.

#### [실시예 1]

GASN 50g을 25℃의 물 5ℓ에 용해하고 니로사제의 모오비르 마이너형 스프레이 도라이어를 사용하여 공급공기온도 100℃로 1시간당 2ℓ의 비율로 스프레이 드라이를 실시하여 미분말 GASN을 얻었다.

#### [실시예 2]

GASN 50g을 25℃의 물 5ℓ에 용해하고, 그라트 유동층 조립장치 WSG-5형(그라트-오오 가와하라(大川原)제)을 사용하여 흡기온도 70℃의 조건으로 유당 4950g을 유동시켜서 이것에 상기 용액을 1분간당 100mℓ 분무하여 건조하고, 1% GASN을 함유하는 조성들을 얻었다.

#### [실시예 3]

GASN 50g을 50% 메탄올 3.5ℓ에 실온으로 용해하고, 실시예 2에 준해서(흡기온도는 60℃), GASN : 유당=1 : 99의 조성물을 얻었다.

#### [실시예 4]

GASN 1g을 물 100mℓ에 용해하고, 야마도제 동결건조기(DC-35형)로 아세톤드라이아이스를 한제로서 동결건조했다. 실시예 1-4의 GASN은 하기와 같은 샘플로서 40.℃ 항온중에 방치하고, 정량법으로서 pH 7.0의 인산 완충액중에 있어서의 568nm의 흡광도를 측정하는 방법을 사용하여 다음식에 따라 잔존 GASN을 구했다.

$$\text{GASN의 양(mg)} = \frac{A}{20.25} \times 1000$$

40℃ 항온중에 방치했을 때의 안정성의 데이터를 제 1표에 표시한다.

시료 1. 실시예 1에서 얻은 GASN 1g을 유당 99g에 혼합해서 100g로 했다.

시료 2. 실시예 2에서 얻은 조성을 그대로 사용했다.

시료 3. 실시예 3에서 얻은 조성을 그대로 사용했다.

시료 4. 실시예 4에서 얻은 GASN 1g을 유당 99g에 혼합해서 100g로 했다.

대조. 미처리의 GASN 1g을 유당 99g에 혼합해서 100g로 했다. 각 시료는 사알레에 분할하고 상면은 폴리에틸렌 필름으로 밀폐했다.(조제직후의 정량치를 100으로 했다.)

[표 1] 40℃ 확대에 있어서의 잔존율(%)

시료	조제직후	1주일	2주일	3주일	4주일
1	100	97.9	91.4	80.3	68.6
2	100	98.9	97.1	94.1	92.6
3	100	97.8	95.3	93.4	90.4
4	100	98.1	79.6	54.1	28.7
대조	100	26.3	3.5	0	0

제 1표로 대조에 비교해서 본 발명의 방법으로 얻은 GASN은 안정성이 높은 것이 명백하다.

또, 상기 방법에 있어서 GASN의 용액에 불활성 또는 활성의 가용성 첨가물을 첨가하여 동일한 처리를 하는 것은 상기와 같은 급격한 용매의 제거라는 조건이 준수되는 한 GASN의 안정성을 손상하지 않는다. 불용성의 첨가물을 첨가했을 경우의 조성의 GASN의 안정성은 실시예 2, 3의 조성의 거의 동일함을 알 수 있다.

또, 본 발명의 또 하나의 특징은 용매의 유거전에 가용성 또는 불용성의 첨가물을 첨가하는 데에 있다. 본 발명자 등은 이 첨가물에 대하여도 여러 가지로 검토한 결과 가용성의 첨가물에 있어서도,

당, 마크로고올류, 계면활성제, 무기 또는 유기염류 등을 첨가했을 경우에는 실시예 2, 3과 GASN의 안정성은 거의 변함이 없으나, 그 자신 증점제나 분산제 또는 정제, 과립제 등의 결합제로 사용되는 고분자 화합물을 GASN과 같이 용액으로 하고, 이것을 분무건조 방식 또는 동결건조 방식에 의하여 건조해서 얻어지는 조성은 이들의 고분자를 첨가하지 않는 경우에 비교해서 더욱 현저한 안정성이 증대하는 예기치 않는 사실을 발견했다. 본 발명은 이 신지견에 따라 비로소 완성을 보게된 것이다.

여기에 사용하는 고분자는 일반적으로 증점제, 분산제, 결합제로서 사용되는 화합물이다. 대표적인 예로서는 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올로 대표되는 비닐계 고분자, 폴리아크릴산나트륨으로 대표되는 아크릴계 고분자, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 카아보포울 934(등록상표), 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스로 대표되는 셀룰로오스 유도체, 옥수수, 감자, 쌀, 밀, 타피오카, 갈분 등 식물재료에서 분리되는 전분, 및 이것을 가공한 열처리전분, 산화전분, 산처리전분, 산소처리전분,  $\alpha$ -화 전분 등의 이른바 가공전분, 및 전분인산에스테르나트륨, 카로복시메틸전분 등으로 대표되는 전분유도체, 또는 트라칸트, 아르킨산나트륨, 젤라틴, 한천 등의 천연재료를 들 수 있다.

고분자의 첨가량은 GASN에 대하여 0.5% 이하에서는 첨가하지 아니한 경우와 안정효과는 변함이 없으나, 0.5% 이상에서는 실시예 2, 3의 GASN보다 안정효과가 현저히 높아진다. 물론 이들의 고분자 화합물은 혼합하여 사용할 수 있고, 또, 그 용액에 다른 가용성 또는 불가용성의 첨가물을 혼합해서 사용할 수도 있다.

본 발명의 방법으로 얻은 GASN 또는 이것을 함유하는 조성중의 GASN의 분말 X선 회절패턴을 관찰하면, GASN의 물에서 재결정한 침상정 또는 인편상정에서 볼 수 있는 강한 회절피이크는 거의 볼 수 없고, 비정질화되는 것이 특징이다.

일반적으로 비정질체는 결정형에 비해서 열역학적으로 불안정하고, 당연히 그 자신의 안정성도 낮다고 생각되나, 반대로 극히 안정되고 이러한 예는 볼 수가 없는 것이다.

이하 본 발명의 실시예를 보이고, 그 조성중의 GASN의 안정성을 표 2에 표시한다.

#### [실시예 5]

GASN 10g 및 폴리비닐피롤리돈(프라스돈C(등록상표))90g을 물 1ℓ에 용해하고, 니로사제 모오발마이 너형스프레이 드라이어를 사용하여 흡기온도 120℃, 분무액량 1분간에 40mℓ의 조건으로 분무건조하고, 10% GASN을 포함하는 조성물을 얻었다.

#### [실시예 6]

GASN 20g 및 폴리비닐알코올(고오제노올(등록상표)) 100g을 2ℓ의 물에 용해하고, 그레이트 유동층 조립장치 WSG-5-형(그레이트-오오가와하라(大用原)제)을 사용하여 흡기온도 70℃의 조건하에서 유당 4880g을 유동시키고, 이것에 GASN 폴리비닐알코올 용액을 1분간에 100mℓ 분무하고, 건조하여 0.4% GASN을 함유하는 조성물을 얻었다.

#### [실시예 7]

GASN 50g 및 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L(등록상표))100g을 메탄올 2ℓ에 용해하고, 실시예 6에 보인 유동층 조립장치를 사용하여 흡기온도 60℃의 조건하에서 4850g의 유당을 유동시켜서, 이것에 상기 용액을 1분간에 150mℓ의 비율로 분무하고, 1% GASN을 함유하는 조성을 얻었다.

#### [실시예 8]

감자전분 20g을 끓는 물 1ℓ에 용해하고, 실온에서 방냉한 후 이것에 GASN 10g을 첨가하여 용해하고, 유당을 4970g으로 하여 실시예 6과 동일한 조작으로 0.1% GASN을 함유하는 조성물을 얻었다.

#### [실시예 9]

GASN 1g 및 카르복시메틸셀룰로오스나트륨(세로겐 7A(등록상표)) 9g을 200mℓ의 물에 용해하고, 아세톤 드라이아이스를 사용해서 동결건조하고, 20% GASN을 함유하는 조성물을 얻었다.

이들 실시예 5-9의 조성물을 40℃ 항온중에 방치했을 때의 안정성의 데이터를 제 2표에 표시한다.

시료 5 실시예 5의 조성

시료 6 실시예 6의 조성

시료 7 실시예 7의 조성

시료 8 실시예 8의 조성

시료 9 실시예 9의 조성

대조 GASN 1g을 PVA 5g 및 유당 94g에 단순혼합한것.

시료 5, 7, 8, 9의 동일조성의 단순혼합물도 동일한 결과였으므로 대표적인 대조로서 상기의 조성을 선택했다.

[표 2] 40℃ 확대에 있어서의 잔존율(%)

	제조직후	2주일	1개월	2개월	3개월	4개월	5개월	6개월
시료 5	100	100.8	99.5	99.2	98.8	99.3	98.1	96.3
시료 6	100	99.6	99.6	99.0	99.8	98.9	98.3	97.5
시료 7	100	99.1	99.4	98.9	99.5	98.6	99.0	98.4
시료 8	100	99.8	99.0	99.5	99.1	98.7	98.8	97.9
시료 9	100	100.3	99.8	98.9	97.3	96.0	95.1	93.2
대조	100	29.6	0	—	—	—	—	—

제 2표에서, 실시예 5-9의 조성중의 GASN은 극히 안정되고, 40℃, 6개월이 경과해도 거의 분해되지 않는 것이 명백하다.

시료 5-9°는 1개월 후에 있어서도 99-100%의 잔존율을 나타내고, 첨가물을 첨가하지 않는 경우(제 1표에 있어서의 시료 1-4)의 4주일 후의 잔존율 28-92%에 비해서 극히 안정함이 명백하다.

이와 같은 GASN에 중점제를 첨가해서 처리하는 방법은 GASN 단독으로 처리할 경우에 비해서 현저한 효과를 보였다. 이와 같은 방법은 제제화 공정에 쉽게 사용되어서 여기에서 얻어진 조성은 그대로 산제, 세립제로서 의약품으로 제공할 수 있고, 또, 정제용, 캡셀제용의 과립으로도 이용할 수 있으므로 본 발명의 유용성은 대단히 크다.

#### (57) 청구의 범위

##### 청구항 1

소동 1,4-디메틸이소프로필아줄렌-3-설포네이트의 용액에 생리적으로 무해한 첨가물을 첨가하고, 그 후 분무건조방식 또는 동결건조 방식으로 용매를 유거하거나, 또는 분리하는 것을 특징으로하는 열에 안정된 소동 1,4-디메틸이소프로필아줄렌-3-설포네이트의 안정화 방법.

##### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 용매가 물, 메틸알콜, 에틸알콜 또는 이들의 혼합 용매인 것을 특징으로하는 방법.

##### 청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 첨가물이 중점제, 분산제, 또는 결합제로서 통상 사용되고 있는 고분자 화합물인 것을 특징으로하는 방법.

##### 청구항 4

제 3 항에 있어서, 첨가물이 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알콜, 폴리아크릴산나트륨, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 전분, 산처리전분, 산화전분, 열처리전분, 산소처리전분,  $\alpha$ -화전분, 전분인산에스테르나트륨, 카르복시메틸전분, 트라간트, 알긴산나트륨, 젤라틴, 또는 한천인것을 특징으로하는 방법.