

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

|                                                         |                                                                                                                                                                                                                                  |                                          |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| (51) Int. Cl. <sup>6</sup><br>A61K 31/415<br>A61K 31/44 | (45) 공고일자<br>(11) 등록번호<br>(24) 등록일자                                                                                                                                                                                              | 2001년11월22일<br>10-0299562<br>2001년06월11일 |
| (21) 출원번호<br>(22) 출원일자                                  | 10-1998-0060261<br>1998년12월29일                                                                                                                                                                                                   | (65) 공개번호<br>(43) 공개일자                   |
|                                                         |                                                                                                                                                                                                                                  | 특2000-0043837<br>2000년07월15일             |
| (73) 특허권자                                               | 일양약품주식회사     우재영                                                                                                                                                                                                                 |                                          |
| (72) 발명자                                                | 경기도 용인시 수지읍 동천리 185-3<br>조길도<br>서울특별시 강동구 명일동 고덕 현대아파트 13동 405호<br>김동연<br>서울특별시 송파구 방이1동 대림아파트 1동 101호<br>박동우<br>서울특별시 송파구 오금동 165 상아아파트 7동507호<br>전흥렬<br>경기도 수원시 팔달구 우만동 우만주공아파트404동 804호<br>김희준<br>경기도 광명시 하안동 주공아파트 411동 703호 |                                          |
| (74) 대리인                                                | 김석중, 최규팔                                                                                                                                                                                                                         |                                          |

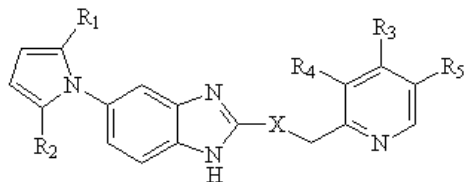
**심사관 : 이유희**

**(54) 안정성을극대화시킨5-피롤릴-2-피리딜메틸설피닐벤즈이미다졸유도체함유미세과립**

**요약**

본 발명은 항궤양제로서 매우 유용하지만 산에는 극히 불안정한 하기 화학식 1의 5-피롤릴-2-피리딜메틸설피닐벤즈이미다졸 유도체의 안정화제로서 알칼리 화합물을 사용하고 수용성 고분자를 결합제로 사용하여 제조된 미세과립에 관한 것이다:

**화학식 1**



상기식에서

X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 는 명세서에서 정의한 바와 같다.

**명세서**

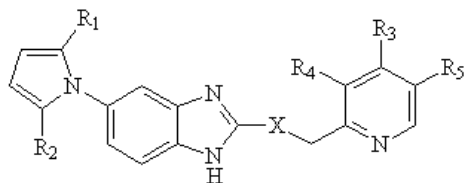
**발명의 상세한 설명**

**발명의 목적**

**발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술**

<1> 본 발명은 항궤양제로서 매우 유용하지만 산에는 극히 불안정한 하기 화학식 1의 5-피롤릴-2-피리딜메틸설피닐벤즈이미다졸 유도체의 안정화제로서 알칼리 화합물을 사용하고 수용성 고분자를 결합제로 사용하여 제조된 미세과립에 관한 것이다:

<2> 화학식 1



&lt;3&gt;

&lt;4&gt; 상기식에서

<5> X 는 S, SO 또는 SO<sub>2</sub> 를 나타내고,<6> R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬을 나타내며,<7> R<sub>3</sub> 은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -SR<sub>6</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, 1-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 4-메틸피페라진-1-일, 1-피롤리디닐, 또는 일반식 -OR<sub>6</sub> 또는 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z의 그룹을 나타내고, 여기에서<8> R<sub>6</sub> 는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, 치환되거나 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 사이클로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 플루오로알킬, 또는 하나 또는 2 이상의 할로겐 또는 할로겐에 의해 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 알콕시에 의해 각각 독립적으로 치환된 페닐 또는 벤질을 나타내며,<9> R<sub>7</sub> 은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬을 나타내고,<10> Z 는 일반식 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sub>8</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sub>9</sub> 또는 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OR<sub>10</sub> 의 그룹을 나타내며, 여기에서 p 및 q는 각각 독립적으로 1 내지 3의 정수를 나타내고, r 및 s는 각각 독립적으로 1 내지 5의 정수를 나타내며, R<sub>8</sub> 은 수소, 저급알킬, 아릴 또는 아르알킬을 나타내고, R<sub>9</sub> 는 수소, 알콕시카르보닐, 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내며, R<sub>10</sub>은 수소 또는 저급알킬을 나타내고,

&lt;11&gt; m 은 2 내지 10의 정수를 나타내며,

<12> R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 는 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬을 나타내거나, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 가 피리딘환에 인접한 탄소원자와 함께 환을 형성하는 경우에 R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 또는 R<sub>3</sub> 및 R<sub>5</sub> 는 -CH=CH-CH=CH-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-, -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 또는 -OCH=CH-를 나타내고, 여기에서 n은 1 내지 4의 정수를 나타낸다.

&lt;13&gt; 화학식 1의 5-피롤릴-2-피리딜메틸설피닐벤즈이미다졸 유도체는 본 출원인에 의해 개발이 완료되어 한국, 일본, 미국 등 17개국에 물질특허로서 출원되거나 등록된 신규 화합물로서, 이미 널리 알려진 오메프라졸이나 란소프라졸 등과 마찬가지로 프로톤펌프 억제제로 작용하지만 산성 내지 중성의 조건에서 매우 불안정하여 제제화에 많은 문제가 있는 화합물이다.

&lt;14&gt; 5-피롤릴-2-피리딜메틸설피닐벤즈이미다졸 유도체(이하, '본 발명에 따른 유효성분'이라 한다)는 pH 7.6 이상의 알칼리에서는 매우 안정하지만 pH 4.0 정도의 산성에서는 반감기가 40분 이하이고 pH 7.0의 중성 조건에서는 35시간이다. 따라서, 역시 산성 및 중성의 조건에서 불안정한 오메프라졸, 란소프라졸에 비해 동일조건에서 더욱 불안정한 물질로서 보관, 유통시에 많은 문제점을 야기시키게 된다. 특히, 보관, 유통시의 온도가 40℃ 이상이 되면 본 발명에 따른 유효성분은 수분과 산성환경에 의해 분해가 더욱 가속화되므로, 4℃ 이하의 저온, 무수조건 및 알칼리환경을 조성해주는 것이 필수적으로 요구된다.

&lt;15&gt; 일반적으로 산에 불안정한 물질을 안정화시키는 방법은 알칼리환경을 만들어주는 한편, 주위 환경으로부터 수분의 유입을 차단시키는 것이다. 그러나, 산에 불안정한 본 발명의 유효성분을 알칼리 화합물과 단순히 혼합하는 것으로는 기대하는 만큼의 안정화 효과를 누리기가 힘든 것으로 밝혀졌다.

### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

&lt;16&gt; 이에 본 발명자들은 본 발명에 따른 유효성분을 함유하는 미세과립을 제조함에 있어서, 유효성분의 안정성을 확보하기 위한 방법을 확립하고자 집중적이고 광범위한 연구를 수행하였으며, 그 결과 본 발명에 따른 유효성분에 알칼리 화합물을 특정의 몰비로 함유시켜 산도를 조절해줌과 동시에 결합제로서 일정 함량의 수용성 고분자를 사용하면 이와 같은 문제점이 해결된 미세과립을 제조할 수 있음을 발견하고 본 발명을 완성하게 되었다. 특히, 본원 발명자들은 많은 연구를 수행한 결과 공지의 알칼리 화합물 중에서도 특정의 알칼리염, 즉 수산화마그네슘이 본 발명에 따른 유효성분에 적합하여 이를 안정화시키는데 특별히 바람직함을 발견하였다.

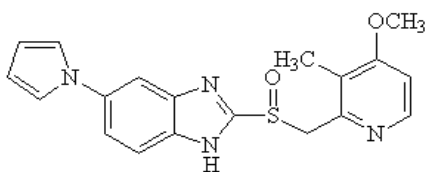
&lt;17&gt; 따라서, 본 발명은 안정성을 극대화시킨 5-피롤릴-2-피리딜메틸설피닐벤즈이미다졸 유도체의 미세과립을 제조함을 목적으로 한다. 좀더 구체적으로 본 발명은 화학식 1의 5-피롤릴-2-피리딜메틸설피닐벤즈이미다졸 유도체가 안정화체인 0.2 내지 7.0 몰배량의 알칼리 화합물과 배합되고, 결합제로서 수용성 고분자를 전체 과립을 기준으로 하여 0.1 내지 50중량% 함유하는 미세과립을 제조함을 목적으로 한다. 본 명세서에서 미세과립이란 평균 1.5mm 이상의 일반과립에 대응되는 의미로서 사용된다. 이러한 미세과립은 본 발명에 따른 유효성분을 약제의 원료물질로서 유통 및 보관하는 경우에 매우 바람직한 형태로서 이용될 수 있다.

### 발명의 구성 및 작용

&lt;18&gt; 본 발명에 따른 미세과립에서 유효성분을 안정화시키기 위해 사용하는 알칼리 화합물로는 산화마그네슘, 인산일수소나트륨, 인산일수소칼륨, 수산화마그네슘, 탄산마그네슘, 수산화알루미늄, 탄산알루미늄, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산칼륨, 탄산수소칼륨, 인산알루미늄, 인산칼슘, 인산나트륨, 인산

칼륨, 시트르산알루미늄, 시트르산칼슘, 시트르산나트륨, 시트르산칼륨, 복합알루미늄/마그네슘화합물 ( $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  또는  $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ), 아르기닌, 리진 및 히스티딘 중에서 선택된 1종 이상을 언급할 수 있다. 본 발명에서 안정화제는 산에 불안정한 유효성분의 주위환경을 pH 7 내지 13 정도로 유지시켜 유효성분의 안정을 도모하게 된다.

- <19> 그러나, 상기 언급된 안정화제는 각각의 용해도, 알칼리반응효율, 유효성분과의 적합도 등에 따라 본 발명에 따른 유효성분의 안정화에 대한 기여도에 있어서 차이가 있다. 예를들어 수산화마그네슘은 다른 안정화제와 비교하여 본 발명의 유효성분에 대해 상대적으로 탁월한 안정화효과를 나타내었다(실시예 1 내지 2 참조). 반면 수산화알루미늄, 리진 등은 안정화제를 사용하지 않은 대조 제제와 비교하면 물론 상당한 안정화효과가 있었지만 효과가 그리 크지는 않았다. 본 발명자들은 공지의 약제로서 본 발명에 따른 화합물과 유사하게 산에 불안정한 성질을 갖는 오메프라졸을 비교약제로 사용하여 안정화효과에 대한 실험을 수행하였는데, 오메프라졸에 대한 실험결과와 비교할 때 안정화제의 종류에 따른 효과의 차이는 더욱 뚜렷이 부각되었다.
- <20> 알칼리 화합물을 본 발명에 따른 유효성분의 안정화제로서 적용하는 경우 그 사용량은 유효성분의 양을 기준으로 하여 통상 0.2 내지 7.0 몰배량 사용한다. 알칼리 화합물의 종류에 따라 정도의 차이는 있지만, 0.2 몰배량 미만으로 사용하면 안정화효율이 떨어지고 7.0 몰배량을 초과하여 사용하면 안정화제의 흡습성향이 강해져서 제제화에 장애요인으로 작용하게 되는 문제점이 있기 때문이다. 특히 바람직하게는 0.5 내지 5.0 몰배량으로 안정화제를 사용하여 제제화의 편리함과 뚜렷한 안정화효과를 도모할 수 있다.
- <21> 이들 안정화제를 본 발명에 따른 유효성분과 배합시키고 결합제를 사용하여 본 발명에 따른 미세과립을 제조할 수 있다. 이때 사용하는 결합제는 수용성이고 액성은 중성 내지 약알칼리성을 나타내어야 한다. 일부 코팅기제나 결합제는 산성을 나타내기도 하며, 이들을 사용하면 본 발명에 따른 유효성분의 분해를 야기시키므로 신중히 선택하여 사용하여야 한다. 본 발명에서 결합제로 사용하기에 적합한 것은 수용성 고분자이며, 이들의 구체적인 예로는 하이드록시메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 알긴산나트륨, 알긴산, 카보폴<sup>®</sup>류(카보머, 카복시비닐폴리머), 카복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 한천, 카라기난, 펙틴, 구아르검, 로커스트빈검, 잔탄검, 겔란검, 아라비아검 등을 들 수 있다.
- <22> 결합제는 과립 전체 중량에 대하여 0.1 내지 50중량%의 양으로 사용한다. 0.1중량% 미만의 소량으로 사용하면 과립형성이 불가능한 문제점이 있고, 50중량%를 초과하여 사용할 때에는 주성분의 양이 최종 제제에 대하여 너무 적고, 그때부터는 피복효과가 있어 코팅의 개념이 성립되기 때문이다.
- <23> 미세과립의 제조에는 일반 과립기 또는 CF-그래놀레이터를 사용하거나 유동층 조립기를 사용할 수 있다. 그러나, 일반 과립기를 사용하는 것은 정립, 건조 등의 공정에 많은 시간이 소요되고 건조도중 지속적으로 수분에 노출되므로 과립표면의 변색이 관찰되는 등 문제점이 있다. 따라서, 유효성분의 안정성 개선이나 변색, 분해 및 함량저하 방지 측면에서 유동층 조립기나 CF-그래놀레이터를 사용하는 것이 훨씬 유리하며, 특히 유동층 조립기를 사용하면 단시간에 결합액중의 수분이 제거되고 균일한 입자를 얻을 수 있으므로 안정된 과립을 얻을 수 있다.
- <24> 이러한 방법에 따라 제조된 본 발명에 따른 미세과립은 고온, 다습한 조건에서의 보관 및 유통시 월등히 높은 안정성을 나타내는 것으로 확인되었다(하기 실시예 참조).
- <25> 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의거하여 보다 구체적으로 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명에 대한 이해를 돕기위한 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이들 실시예로 한정되는 것은 아니다. 하기 실시예에서 IY-81149는 화학식 1의 화합물에서 X는 설피닐(S=O)을 나타내고, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 수소를 나타내며, R<sub>3</sub>는 메톡시를 나타내고, R<sub>4</sub>는 메틸을 나타내는 하기 구조식의 화합물을 지칭한다:



### 발명의 효과

- <27> 실시예 1
- <28> 안정화제에 따른 유효성분의 안정성시험

<29> 본 발명에 따른 유효성분(IY-81149) 및 공지의 유효성분 오메프라졸을 하기 표 1에 기재된 알칼리 화합물과 1:1의 물비로 혼합하였다. 즉, 유효성분 1.0g에 대해  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  159.2mg,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  387.7mg,  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  475.6mg,  $\text{NaHCO}_3$  229.3mg,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  289.4mg,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  377.3mg,  $\text{KHCO}_3$  273.3mg,  $\text{Al}(\text{OH})_3$  212.9mg, 아르기닌 475.6mg, 히스티딘 423.7mg 또는 리진 399.1mg을 각각 혼합하고 가속조건(40℃, 75% 상대습도)에서 15일간 보관한 후, 미분해된 유효성분의 함량을 고속 액체 크로마토그래피법으로 분석하였다. 안정화제를 포함시키지 않고 유효성분만을 함유하는 시료를 대조군으로 하였다. 분석조건은 다음과 같으며, 분석결과 는 표 1에 나타내었다.

<30> <고속액체크로마토그래프 분석조건>

<31> 컬럼:  $\mu$ -Bondapak C18(4.6 X 250mm) 또는 이와 유사한 것

- <32> 검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장:280nm)  
 <33> 이동상: 아세트니트릴/인산염완충액(pH7.8)=45/55, v/v  
 <34> 유속: 1.0ml/분  
 <35> 주입량: 20 $\mu$ l

[표 1]

- <36> 안정화제 종류에 따른 유효성분의 안정성 시험

| 안정화제                             | 분자량   | 몰비  | 물에대한 용해도<br>(g/ml) | 유효성분의 함량(%)<br>(1Y-81149) |      | 유효성분의 함량(%)<br>(오메프라졸) |      |
|----------------------------------|-------|-----|--------------------|---------------------------|------|------------------------|------|
|                                  |       |     |                    | 초기                        | 15일후 | 초기                     | 15일후 |
| 없음                               | -     | -   | -                  | 100.1                     | 12.6 | 99.3                   | 26.7 |
| Mg(OH) <sub>2</sub>              | 58.3  | 1:1 | 1/80,000           | 99.8                      | 93.5 | 100.2                  | 86.1 |
| Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> | 142.0 | 1:1 | 1/8                | 99.2                      | 82.1 | 99.8                   | 94.0 |
| K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>  | 174.2 | 1:1 | 1/0.67             | 100.0                     | 74.2 | 99.4                   | 70.7 |
| NaHCO <sub>3</sub>               | 84.0  | 1:1 | 1/10               | 98.9                      | 78.0 | 99.7                   | 87.5 |
| Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | 106.0 | 1:1 | 1/3.5              | 99.4                      | 79.9 | 100.1                  | 75.3 |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>   | 138.2 | 1:1 | 1/1                | 100.5                     | 63.4 | 100.0                  | 63.9 |
| KHCO <sub>3</sub>                | 100.1 | 1:1 | 1/2.8              | 100.3                     | 65.3 | 99.9                   | 59.4 |
| Al(OH) <sub>3</sub>              | 78.0  | 1:1 | 1/10,000           | 99.6                      | 50.7 | 99.6                   | 67.6 |
| 아르기닌                             | 174.2 | 1:1 | 1/6.67             | 99.2                      | 75.5 | 99.1                   | 76.0 |
| 히스티딘                             | 155.2 | 1:1 | 1/23.9             | 100.6                     | 66.2 | 99.7                   | 67.1 |
| 리진                               | 146.2 | 1:1 | 1/1미만              | 100.6                     | 58.8 | 99.2                   | 60.3 |

- <37> 상기 표 1의 결과는 본 발명에 따른 유효성분의 안정화제로 사용될 수 있는 알칼리 화합물을 선택하는데 매우 중요한 정보를 제공하고 있다. 즉, 안정화제를 첨가하지 않은 대조군에 비해 Mg(OH)<sub>2</sub> > Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> > Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> > NaHCO<sub>3</sub> > 아르기닌 > K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> > 히스티딘 > KHCO<sub>3</sub> > K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> > 리진 > Al(OH)<sub>3</sub>의 순으로 본 발명에 따른 유효성분에 대한 안정화 효과가 우수함을 알 수 있었다. 특히, 수산화마그네슘은 2위의 안정화효과를 나타낸 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>에 비해서도 무려 11% 이상의 효과차이를 나타내고 있으므로 다른 안정화제에 비해 본 발명에 따른 유효성분에 대해서 선택적으로 탁월한 안정화 효과를 나타냄을 확인하였다. 반면에 오메프라졸의 경우에는 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> > NaHCO<sub>3</sub> > Mg(OH)<sub>2</sub> > 아르기닌 > Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> > K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> > Al(OH)<sub>3</sub> > 히스티딘 > K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> > 리진 > KHCO<sub>3</sub>의 순으로 안정화 효과를 나타내었다. 따라서, 유효성분이 어떤 것이냐에 따라 동일한 알칼리 화합물이라도 상이한 정도의 안정화효과를 나타내며, 본 발명에 따른 유효성분에는 수산화마그네슘이 특히 적합함을 알 수 있다.

- <38> 한편, 표 1의 결과는 안정화제의 물에 대한 용해도, 즉 흡습성 및 안정화제의 알칼리화 능력이 안정화 효과와 밀접한 관련이 있음을 시사하고 있다. 따라서, 특정 화합물에 대한 안정화제를 선택하는 경우에 반드시 고려해야할 사항중의 하나가 안정화제의 물에 대한 용해도임을 알 수 있다.

## <39> 실시예 2

### <40> 안정화제의 적정량 선정

- <41> 표 1의 결과를 토대로 안정화제를 선정한 다음에는 그 적정 사용량을 결정하여야 한다. 따라서, 본 발명자들은 적정량을 결정하기 위하여 각 안정화제 별로 하기와 같은 혼합비율로 본 발명에 따른 유효성분(1Y-81149)과 혼합한 후 가속조건하(40℃, 75% 상대습도)에서 15일간 보관하고 유효성분의 함량을 분석하였다. 유효성분의 함량은 실시예 1에서와 동일한 방법에 따라 분석하였으며, 결과는 표 2에 나타낸 바와 같다.

- <42> 1) Mg(OH)<sub>2</sub> : 본 발명에 따른 유효성분 1.0g 당 31.8mg(몰비 1:0.2), 79.6mg(몰비 1:0.5), 159.2mg(몰비 1:1), 318.3mg(몰비 1:2), 795.8mg(몰비 1:5) 및 1114.1mg(몰비 1:7);

- <43> 2) Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> : 본 발명에 따른 유효성분 1.0g 당 77.5mg(몰비 1:0.2), 193.8mg(몰비 1:0.5), 387.7mg(몰비 1:1), 775.3mg(몰비 1:2), 1938.3mg(몰비 1:5) 및 2713.6mg(몰비 1:7);

- <44> 3) K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> : 본 발명에 따른 유효성분 1.0g 당 95.1mg(몰비 1:0.2), 237.8mg(몰비 1:0.5), 475.6mg(몰비 1:1), 951.1mg(몰비 1:2), 2377.8mg(몰비 1:5) 및 3329.0mg(몰비 1:7);

- <45> 4) NaHCO<sub>3</sub> : 본 발명에 따른 유효성분 1.0g 당 45.9mg(몰비 1:0.2), 114.7mg(몰비 1:0.5), 229.3mg(몰비 1:1), 458.6mg(몰비 1:2), 1146.6mg(몰비 1:5) 및 1605.2mg(몰비 1:7);

- <46> 5) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> : 본 발명에 따른 유효성분 1.0g 당 57.9mg(몰비 1:0.2), 144.7mg(몰비 1:0.5), 289.4mg(몰비 1:1), 578.8mg(몰비 1:2), 1446.9mg(몰비 1:5) 및 2025.7mg(몰비 1:7);

- <47> 6)  $K_2CO_3$  : 본 발명에 따른 유효성분 1.0g 당 75.5mg(몰비 1:0.2), 188.6mg(몰비 1:0.5), 377.3mg(몰비 1:1), 754.6mg(몰비 1:2), 1886.4mg(몰비 1:5) 및 2641.0mg(몰비 1:7);
- <48> 7)  $KHCO_3$  : 본 발명에 따른 유효성분 1.0g 당 54.7mg(몰비 1:0.2), 136.6mg(몰비 1:0.5), 273.3mg(몰비 1:1), 546.5mg(몰비 1:2), 1366.4mg(몰비 1:5) 및 1912.9mg(몰비 1:7);
- <49> 8)  $Al(OH)_3$  : 본 발명에 따른 유효성분 1.0g 당 42.6mg(몰비 1:0.2), 106.5mg(몰비 1:0.5), 212.9mg(몰비 1:1), 425.9mg(몰비 1:2), 1064.7mg(몰비 1:5) 및 1490.6mg(몰비 1:7);
- <50> 9) 아르기닌 : 본 발명에 따른 유효성분 1.0g 당 95.1mg(몰비 1:0.2), 237.8mg(몰비 1:0.5), 475.6mg(몰비 1:1), 951.1mg(몰비 1:2), 2377.8mg(몰비 1:5) 및 3329.0mg(몰비 1:7);
- <51> 10) 히스티딘 : 본 발명에 따른 유효성분 1.0g 당 84.7mg(몰비 1:0.2), 211.8mg(몰비 1:0.5), 423.7mg(몰비 1:1), 847.4mg(몰비 1:2), 2118.5mg(몰비 1:5) 및 2793.9mg(몰비 1:7);
- <52> 11) 리진 : 본 발명에 따른 유효성분 1.0g 당 79.8mg(몰비 1:0.2), 199.6mg(몰비 1:0.5), 399.1mg(몰비 1:1), 798.3mg(몰비 1:2), 1995.6mg(몰비 1:5) 및 2793.9mg(몰비 1:7).

### [표 2]

- <53> 안정화제의 혼합비에 따른 유효성분의 안정성 시험

| 안정화제        | 몰비(1:0.2) | 몰비 (1:0.5) | 몰비 (1:1) | 몰비 (1:2) | 몰비 (1:5) | 몰비 (1:7) |
|-------------|-----------|------------|----------|----------|----------|----------|
|             | 15일후함량%   | 15일후 함량%   | 15일후 함량% | 15일후 함량% | 15일후 함량% | 15일후 함량% |
| $Mg(OH)_2$  | 65.7      | 87.2       | 93.5     | 97.0     | 93.3     | 90.0     |
| $Na_2HPO_4$ | 56.0      | 76.8       | 82.1     | 88.4     | 80.2     | 73.3     |
| $K_2HPO_4$  | 78.4      | 67.4       | 74.2     | 73.5     | 64.7     | 52.6     |
| $NaHCO_3$   | 58.5      | 72.1       | 78.0     | 80.8     | 77.6     | 72.5     |
| $Na_2CO_3$  | 51.2      | 68.0       | 79.9     | 84.2     | 70.0     | 66.2     |
| $K_2CO_3$   | 37.9      | 56.7       | 63.4     | 64.0     | 54.5     | 47.1     |
| $KHCO_3$    | 40.8      | 58.5       | 65.3     | 68.4     | 62.7     | 53.3     |
| $Al(OH)_3$  | 27.6      | 38.3       | 50.7     | 53.1     | 53.5     | 52.9     |
| 아르기닌        | 51.0      | 66.9       | 75.5     | 77.3     | 69.4     | 68.4     |
| 히스티딘        | 38.2      | 55.4       | 66.2     | 68.5     | 67.1     | 61.5     |
| 리진          | 34.6      | 51.7       | 58.8     | 47.1     | 42.7     | 43.8     |

- <54> 상기 표 2의 결과로 부터 본 발명자들은 안정화제의 수용해도가 유효성분의 안정성과 밀접한 관련이 있음을 알 수 있었다. 즉, 안정화제의 수용해도는 흡습성과 관계가 있고 유효성분은 수분에 상당히 민감하므로 결과적으로 안정화제의 수용해도는 유효성분의 안정성에 상당한 영향을 줄 수 있다. 따라서, 안정화제의 사용량도 안정화제의 흡습도를 고려하여 결정되어야 한다.

- <55> 상기 표 2의 결과를 통해 안정화제의 수용해도를 고려한 적정량은 본 발명에 따른 유효성분을 기준으로 하여 0.2 내지 7.0 몰배량임을 알 수 있었다. 0.2 몰배량 미만으로 안정화제를 사용하게 되면 원하는 정도의 안정화효과를 얻을 수 없고 7.0 몰배량을 초과하여 사용하면 흡습성향이 강해져서 제제화에 장애요인으로 작용하게 되기 때문이다.

- <56> 실시예 3

- <57> 수용성 고분자를 결합제로 사용한 미세과립의 제조

- <58> 안정화제를 유효성분(1Y-81149) 대비 1:1 몰비로 사용하고 하이드록시프로필메틸셀룰로오스를 결합제로 사용하여 하기 표 3의 처방에 따라 미세과립을 제조하였다. 과립제조시 수분과의 접촉을 배제하고 단시간에 과립제조 및 건조를 동시에 수행할 수 있는 유동층 조립기(SFC-MINI, FREUND.CO.,LTD., Japan)를 사용하였다. 즉, 표 3의 처방에 따라 주성분 및 안정화제를 유동층 조립기의 챔버에 넣고 65℃의 챔버 유입공 온도하에 결합액을 분무하였으며, 챔버내의 주성분과 안정화제 혼합물의 온도는 40℃이하를 유지시켰다. 결합제의 양은 최종적으로 수득된 과립을 기준으로 하여 7중량%로 하였으며 용매인 물은 결합제를 15배 희석시키는 양으로 사용하였다. 또한, 챔버에 투입되는 유효성분과 안정화제의 양은 합하여 300g이 되도록 하였다. 분무속도와 온도를 적절히 조절하여 제조된 미세과립의 평균입자 크기는 직경 0.8mm이었으며, 이 과립을 각각 15일 및 8주간 가속조건(40℃, 75% 상대습도)하에 보관한 후 유효성분의 함량을 실시예 1에서와 동일한 방법으로 측정하고 그 결과를 표 3에 나타내었다.

### [표 3]

&lt;59&gt;

결합제를 사용하여 제조한 미세과립의 조성 및 안정성 시험

| 성분              | 대조과립            | Mg(OH) <sub>2</sub> | Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> | K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> | NaHCO <sub>3</sub> | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | KHCO <sub>3</sub> | Al(OH) <sub>3</sub> | 아르기닌  | 히스틴   | 리진    |       |
|-----------------|-----------------|---------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------|---------------------|-------|-------|-------|-------|
| 주성분(IY-81149)   | 300             | 258.9               | 216.2                            | 203.3                           | 244.0              | 232.7                           | 217.8                          | 235.6             | 247.3               | 203.3 | 210.7 | 214.4 |       |
| 안정화제            | -               | 41.1                | 83.8                             | 96.7                            | 56.0               | 67.3                            | 82.2                           | 64.4              | 52.7                | 96.7  | 89.3  | 85.6  |       |
| 결합제             | 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 | 22.6                | 22.6                             | 22.6                            | 22.6               | 22.6                            | 22.6                           | 22.6              | 22.6                | 22.6  | 22.6  | 22.6  |       |
| 용제              | 정제수(ml)         | 340                 | 340                              | 340                             | 340                | 340                             | 340                            | 340               | 340                 | 340   | 340   | 340   |       |
| 초기 함량%          |                 | 99.7                | 100.3                            | 99.6                            | 100.1              | 99.2                            | 99.0                           | 100.0             | 99.7                | 99.8  | 99.5  | 99.9  | 100.1 |
| 15일후 유효 성분의 함량% |                 | 25.7                | 95.9                             | 87.0                            | 79.6               | 83.2                            | 85.3                           | 68.4              | 70.9                | 57.2  | 77.3  | 71.5  | 64.0  |
| 8주후 유효 성분의 함량%  |                 | 14.8                | 86.5                             | 68.7                            | 58.1               | 63.3                            | 60.7                           | 45.9              | 55.0                | 48.2  | 65.0  | 51.4  | 49.8  |

&lt;60&gt; 주) 단위: g

<61> 상기 표 3의 결과를 통해 본 발명에 따른 유효성분을 안정화제와 단순히 혼합해서 사용하는 것보다는 결합제를 사용하여 유효성분과 안정화제를 더욱 밀접하게 존재시키는 것이 유효성분의 안정화에 보다 상승적으로 기여함을 알 수 있다. 또한, 결합제의 사용은 과립에 일종의 코팅효과까지 부여함으로써 유효성분의 안정성을 극대화시킬 수 있다. 따라서, 이와 같이 안정성이 극대화된 과립형태는 본 발명에 따른 유효성분을 산업적으로 이용하는 과정에서 실온에 보관하거나 유통시키는 과정에서 매우 유익하게 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

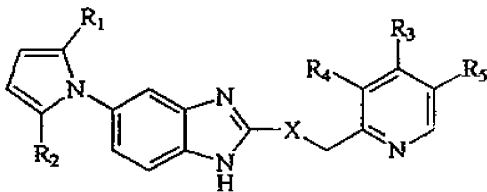
<62> 또한, 상기 실험에서도 수산화마그네슘을 안정화제로서 사용한 경우에 기타의 안정화제에 비해 탁월한 효과가 얻어짐을 확인할 수 있었다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

유효성분으로서 하기 화학식 1의 5-피롤릴-2-피리딜메틸설피닐벤즈이미다졸 유도체, 안정화제로서 유효성분을 기준으로 하여 0.2 내지 7.0 몰배량의 수산화마그네슘 및 결합제로서 전체 과립을 기준으로 하여 0.1 내지 50중량%의 수용성 고분자를 함유함을 특징으로 하는 과립:

[화학식 1]



상기식에서

X 는 S, SO 또는 SO<sub>2</sub> 를 나타내고,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬을 나타내며,

R<sub>3</sub> 은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -SR<sub>6</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, 1-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 4-메틸피페라진-1-일, 1-피롤리디닐, 또는 일반식 -OR<sub>6</sub> 또는 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z의 그룹을 나타내고, 여기에서

R<sub>6</sub> 는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, 치환되거나 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 사이클로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 플루오로알킬, 또는 하나 또는 2 이상의 할로겐 또는 할로겐에 의해 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 알콕시에 의해 각각 독립적으로 치환된 페닐 또는 벤질을 나타내며,

R<sub>7</sub> 은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬을 나타내고,

Z 는 일반식 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sub>8</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sub>9</sub> 또는 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OR<sub>10</sub> 의 그룹을 나타내며, 여기에서 p 및 q는 각각 독립적으로 1 내지 3의 정수를 나타내고, r 및 s는 각각 독립적으로 1 내지 5의 정수를 나타내며, R<sub>8</sub> 은 수소, 저급알킬, 아릴 또는 아르알킬을 나타내고, R<sub>9</sub> 는 수소, 알콕시카르보닐, 아릴 또는 테로아릴을 나타내며, R<sub>10</sub>은 수소 또는 저급알킬을 나타내고,

m 은 2 내지 10의 정수를 나타내며,

R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 는 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬을 나타내거나, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>가 피리딘환에 인접한 탄소원자와 함께 환을 형성하는 경우에 R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 또는 R<sub>3</sub> 및 R<sub>5</sub> 는 -CH=CH-CH=CH-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-, -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 또는 -OCH=CH-를 나타내고, 여기에서 n은 1 내지 4의 정수를 나타낸다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 수용성 고분자가 하이드록시메틸셀룰로오스, 하이드록시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 알긴산나트륨, 알긴산, 카보폴<sup>®</sup>류(카보머, 카복시비닐폴리머), 카복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 한천, 카라기난, 펙틴, 구아르검, 로커스트빈검, 잔탄검, 겔란검, 아라비아검 중에서 선택된 1종 이상인 과립.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 화학식 1의 5-피롤릴-2-피리딜메틸설피닐벤즈이미다졸 유도체에 대해 0.5 내지 5.0 몰배량의 수산화마그네슘을 안정화제로서 사용한 과립.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 유동층 조립기 또는 CF-그래놀레이터를 사용하여 제조된 과립.