(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3901882号
(P3901882)
(45)発行日　平成19年4月4日(2007.4.4)　(24)登録日　平成19年1月12日(2007.1.12)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 31/4704	(2006.01)	A61K	31/4704
A61K 9/16	(2006.01)	A61K	9/16
A61K 9/28	(2006.01)	A61K	9/28
A61K 9/48	(2006.01)	A61K	9/48
A61P 37/08	(2006.01)	A61P	37/08

請求項の数 4　(全 20 頁)

(21)出願番号　特願平11-250032
(22)出願日　平成11年9月3日(1999.9.3)
(65)公開番号　特開2001-72593(P2001-72593A)
(43)公開日　平成13年3月21日(2001.3.21)
審査請求日　平成15年3月20日(2003.3.20)

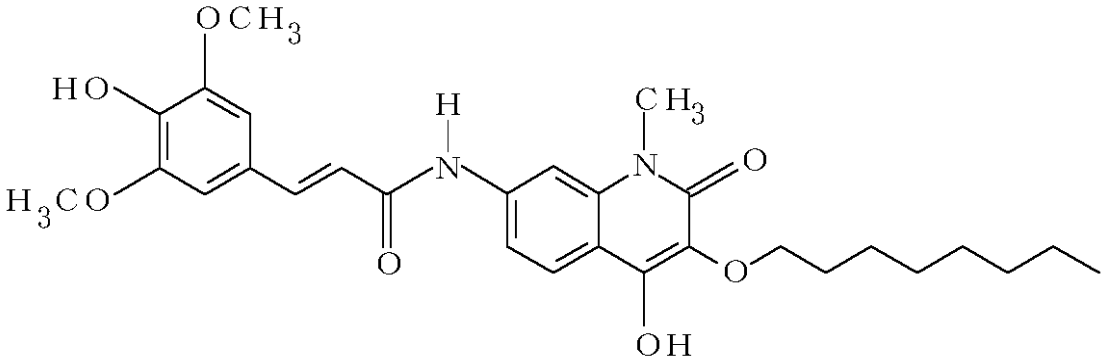
(73)特許権者　000002886
大日本インキ化学工業株式会社
東京都板橋区坂下３丁目３５番５８号
(74)代理人　100124970
弁理士　河野　通洋
(72)発明者　木村　信之
千葉県佐倉市鏑木町３７９－１３
(72)発明者　福井　啓之
千葉県佐倉市大崎台１－２７－１　Ｂ－１０６
(72)発明者　高垣　秀次
千葉県佐倉市六崎８２６－１８

審査官　今村　玲英子

最終頁に続く

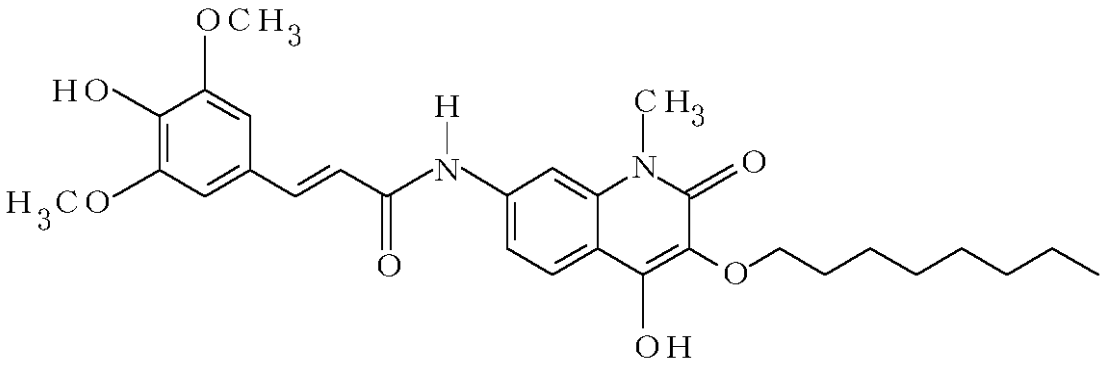
(54)【発明の名称】新規キノリノン誘導体製剤及びその製造方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
化学式（Ｉ）
【化１】



で表されるキノリノン誘導体のβ形結晶及び／又はγ形結晶を有効成分とし、酸化防止剤及び／又は滑沢剤を含有し、製剤の形態が、遮光性を有する、カプセル、コーティング顆粒、コーティング錠剤、又は糖衣錠から選ばれる剤形であることを特徴とするキノリノン誘導体製剤。
【請求項２】

β形結晶及び／又はγ形結晶が、エタノールからの再結晶により得られることを特徴とする請求項１に記載のキノリノン誘導体製剤。
【請求項３】
化学式（Ｉ）
【化２】



で表されるキノリノン誘導体のβ形結晶及び／又はγ形結晶並びに酸化防止剤及び／又は滑沢剤を用い、遮光性を有する、カプセル、コーティング顆粒、コーティング錠剤、又は糖衣錠から選ばれる剤形に製剤することを特徴とするキノリノン誘導体製剤の製造法。
【請求項４】
β形結晶及び／又はγ形結晶が、エタノールからの再結晶により得られることを特徴とする請求項３に記載のキノリノン誘導体製剤の製造法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】
本発明は、安定性及び生体吸収性に優れるキノリノン誘導体製剤、及びその製造方法に関する。
【０００２】
【従来の技術】
本発明者らは、特開平９－２５５６５９号公報において、化学式（Ｉ）で表される新規なキノリノン誘導体が、毒性が低く、かつ即時型及び遅延型アレルギーの両者に有効で、抗アレルギー剤として極めて有用であることを報告した。
【０００３】
また、本発明者らは、日本薬剤学会第１２年会講演（大宮、１９９７年）において、化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体に、α形、β形、γ形及びδ形の４種類の結晶多形が存在すること、その生体への吸収性が異なることを報告した。しかしながら、それら４種の結晶形の安定性や、医薬品製剤として好ましい形態については明らかになっていなかった。
【０００４】
【発明が解決しようとする課題】
本発明が解決しようとする課題は、医薬、特に抗アレルギー剤として有用である化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体のβ形結晶及び／又はγ形結晶を有効成分とする、生体吸収性及び安定性に優れる、キノリノン誘導体製剤、及びその製造法を提供することにある。
【０００５】
【課題を解決するための手段】
本発明者らは上記課題を達成するために、鋭意研究を重ねた結果、エタノールから再結晶することにより得られる、化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体の各結晶形は粉砕することにより非晶質化し、生体吸収性が向上するが、β形結晶、γ形結晶及びδ形結晶はα形結晶に比べて生体吸収性に優れること、また、α形結晶、β形結晶、及びγ形結晶は

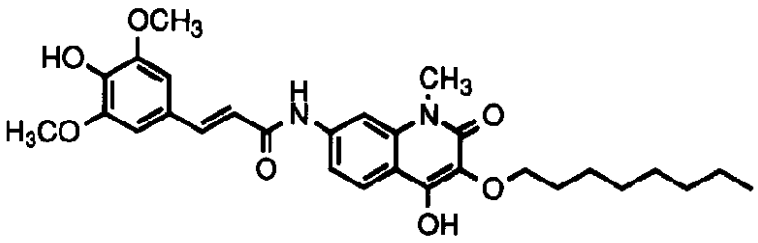
δ形結晶に比べて安定性に優れることから、β形結晶及び／又はγ形結晶を有効成分とする医薬品製剤が生体吸収性及び安定性に優れ最も好ましいことを見出し、更にβ形結晶及び／又はγ形結晶を有効成分とする医薬品製剤に酸化防止剤及び／又は安定化剤を添加する事で更に安定性に優れる医薬品製剤を見出し、本発明を完成するに至った。

【０００６】

即ち、本発明は、（１）　化学式（Ｉ）

【０００７】

【化３】



【０００８】

で表されるキノリノン誘導体のβ形結晶及び／又はγ形結晶を有効成分とし、酸化防止剤及び／又は滑沢剤を含有し、製剤の形態が、遮光性を有する、カプセル、コーティング顆粒、コーティング錠剤、又は糖衣錠から選ばれる剤形であることを特徴とするキノリノン誘導体製剤、

【０００９】

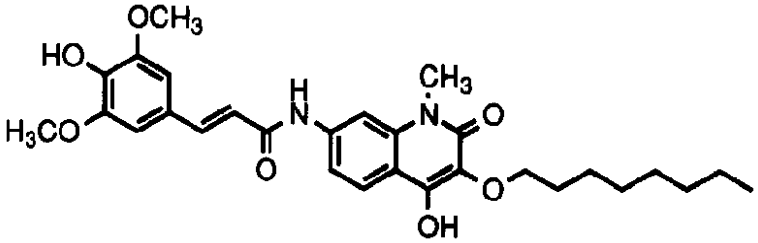
（２）　β形結晶及び／又はγ形結晶が、エタノールからの再結晶により得られることを特徴とする（１）に記載のキノリノン誘導体製剤、

【００１１】

（３）　化学式（Ｉ）

【００１２】

【化４】



【００１３】

で表されるキノリノン誘導体のβ形結晶及び／又はγ形結晶並びに酸化防止剤及び／又は滑沢剤を用い、遮光性を有する、カプセル、コーティング顆粒、コーティング錠剤、又は糖衣錠から選ばれる剤形に製剤することを特徴とする、キノリノン誘導体製剤の製造法、

【００１４】

（４）　β形結晶及び／又はγ形結晶が、エタノールからの再結晶により得られることを特徴とする（３）に記載のキノリノン誘導体製剤の製造法、を提供するものである。

【００１５】

【発明の実施の形態】

本発明の化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体は、毒性が低く、即時型及び遅延型アレルギー疾患の両者に有効で、抗アレルギー剤として極めて有用な化合物であることが、本発明者らによって見いだされ、既に特開平９－２５５６５９号公報に記載されている。

【００１６】

しかしながら、更なる研究の結果、該キノリノン誘導体には、４種の結晶形が存在するこ

と、その４種の結晶形は、各々生体への吸収性や安定性が異なることが解明された。本発明で言う４種の結晶形とは、化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体のα形結晶、β形結晶、γ形結晶及びδ形結晶の４種類の結晶形を言い、これらは各々、粉末Ｘ線回折測定、及び示差走査熱量分析（ＤＳＣ）により特定される。

【００１７】

図１に、化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体の各結晶を、Ｃｕ－Ｋα線、４０ｋＶ、３０ｍＡ、２～６０°の条件で測定した粉末Ｘ線回折図を示す。図１の横軸は角度、２θ（degree）を、縦軸は強度（ｃｐｓ）を示す。図１中の１（α）はα形結晶の粉末Ｘ線回折図を、２（β）はβ形結晶の粉末Ｘ線回折図を、３（γ）はγ形結晶の粉末Ｘ線回折図を、４（δ）はδ形結晶の粉末Ｘ線回折図を各々示す。

【００１８】

図１から明らかなように、Ｃｕ－Ｋα線、４０ｋＶ、３０ｍＡ、２～６０°の条件で粉末Ｘ線回折を測定した場合は、α形結晶は７.１４°、１０.１°、２２.８°、及び７.１４°に、β形結晶は７.６２°、８.８４°、１７.８°、及び２２.８°に、γ形結晶は７.６８°、８.８８°、１１.８°、１３.２°、及び２２.９°に、δ形結晶は５.７４°、１１.６°、１３.２°、１６.０°、２０.４°、２３.９°、及び２６.６°に各結晶形を特徴づける回折ピークを示す。

【００１９】

また、図２に昇温速度２０℃／ｍｉｎ、測定範囲５０～２５０℃で測定した各結晶形のＤＳＣ曲線図を示す。図２の横軸は温度（℃）を、縦軸は吸熱（ｍＷ）を示す。図２中の５（α）はα形結晶のＤＳＣ曲線図を、６（β）はβ形結晶のＤＳＣ曲線図を、７（γ）はγ形結晶のＤＳＣ曲線図を、８（δ）はδ形結晶のＤＳＣ曲線図を各々示す。

【００２０】

図２から明らかなように、昇温速度２０℃／ｍｉｎ、測定範囲５０～２５０℃の条件で示差走査熱量分析（ＤＳＣ）測定した場合は、α形結晶は１８７℃付近に、β形結晶は１５１℃付近に、γ形結晶は１４２℃付近に、δ形結晶は１１７℃付近に、各結晶形を特徴づける吸熱ピークを示す。

【００２１】

本発明では、Ｃｕ－Ｋα線、４０ｋＶ、３０ｍＡ、２～６０°の条件での粉末Ｘ線回折で、７.１４°、１０.１°、２２.８°、及び７.１４°付近に特徴的な回折ピークを示し、また昇温速度２０℃／ｍｉｎ、測定範囲５０～２５０℃の条件での示差走査熱量分析（ＤＳＣ）測定で、１８７℃付近に特徴的な吸熱ピークを示す結晶をα形結晶と称し、上記条件での粉末Ｘ線回折で、７.６２°、８.８４°、１７.８°、及び２２.８°付近に特徴的な回折ピークを示し、また上記条件でのＤＳＣ測定で、１５１℃付近に特徴的な吸熱ピークを示す結晶をβ形結晶と称し、

【００２２】

また上記条件での粉末Ｘ線回折で、７.６８°、８.８８°、１１.８°、１３.２°、及び２２.９°付近に特徴的な回折ピークを示し、また上記条件でのＤＳＣ測定で、１４２℃付近に特徴的な吸熱ピークを示す結晶をγ形結晶と称し、上記条件での粉末Ｘ線回折で、５.７４°、１１.６°、１３.２°、１６.０°、２０.４°、２３.９°、及び２６.６°付近に特徴的な回折ピークを示し、また上記条件でのＤＳＣ測定で、１１７℃付近に特徴的な吸熱ピークを示す結晶をδ形結晶と称する。

【００２３】

しかしながら、これらの結晶の粉末Ｘ線回折測定の回折ピークや、示差走査熱量分析（ＤＳＣ）の吸熱ピークは、これらの結晶の結晶化度により影響を受け、若干変化する傾向がある。この為に、本発明においては、これらの結晶の回折ピーク位置や吸熱ピーク位置は付近との表現で記載する。

【００２４】

また、結晶化度は、結晶を機械的に粉砕することにより影響を受け、その結果、各結晶に特徴的な、粉末Ｘ線回折測定の回折ピークや、示差走査熱量分析（ＤＳＣ）の吸熱ピーク

も影響を受けるので注意を要する。

【００２５】

各結晶形を粉砕して得た各結晶粉砕物を、同様の条件で測定した粉末Ｘ線回折図を１例として、図３に示す。各結晶粉砕物は、結晶化度の低下により、粉砕前の各結晶形の粉末Ｘ線回折図に比べ、いずれも回折ピーク強度が著しく減少している。また、図４に各結晶粉砕物を、同様の条件で測定したＤＳＣ曲線図を示す。

【００２６】

α形結晶粉砕物では、１２４℃付近に非晶質部分の結晶化に伴う発熱ピークとα形結晶の吸熱ピークを認め、また、β形結晶粉砕物、γ形結晶粉砕物、及びδ形結晶粉砕物では、各結晶形の吸熱ピークが非常に小さくなり、結晶転移と推定される発熱ピークとα形結晶と同一温度の吸熱ピークが認められる。従って、いずれの結晶も粉砕により、結晶化度が著しく低下し、各結晶形に非晶質化の起きていることが認められる。

【００２７】

次に、化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体の種々の結晶形及びその粉砕物の生体への吸収性を、ラットにおける吸収実験から得られた最高血漿中濃度（Ｃｍａｘ）及び血漿中濃度時間曲線下面積（ＡＵＣ）により評価することにより、生体吸収性に優れる結晶形を求めた。この結果、β形結晶、γ形結晶、及びδ形結晶及びそれらの粉砕物は、α形結晶及びその粉砕物に比べて、Ｃｍａｘ値及びＡＵＣ値が共に高く、生体への吸収性に優れていることが判った。

【００２８】

従って、生体への吸収性の観点からは、化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体の製剤は、β形結晶、γ形結晶、及びδ形結晶及びそれらの粉砕物のいずれか、又はそれらの混合物を用いて製造されることが好ましく、α型結晶は好ましくない。また、ここで用いるβ形、γ形、及びδ形結晶は、粉砕されている方が生体への吸収性は増加するが、必ずしも粉砕されていなくても良い。

【００２９】

更に、実施例に示すように、本発明のキノリノン誘導体の各結晶形の安定性を６ヶ月間の光安定性試験により評価した。その結果、各結晶形は経時的に次第に含量が低下し、光に対して不安定な傾向にあることが明らかとなった。特に、δ形結晶が他の結晶形に比べて著しく不安定であり、これに対して、α形結晶、β形結晶、及びγ形結晶は比較的、安定性に優れていることが明らかとなった。

【００３０】

従って、生体吸収性に優れる観点からは、β形結晶、γ形結晶、及びδ形結晶が好ましい結晶形として選択されたが、更に、安定性、特に光安定性の観点から選択することにより、化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体の製剤には、生体吸収性と保存安定性に優れる、β形結晶及び／又はγ形結晶を用いることが、キノリノン誘導体製剤として好ましい。尚、ここで用いるβ形結晶及び／又はγ形結晶は粉砕されていても、いなくても良い。

【００３１】

β形結晶とγ形結晶は、いずれも化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体をエタノールを再結晶溶媒として、公知慣用の再結晶法により再結晶させ、次いで減圧乾燥してエタノールを除去することにより、各々の結晶形もしくは両結晶の混合物として得ることができる。β形結晶は、エタノール再結晶化後、比較的低温、即ち、０℃～６０℃、好ましくは３０℃～５０℃で減圧乾燥して、エタノールを除去することにより得られる。

【００３２】

また、γ形結晶はエタノール再結晶化後、比較的高温、即ち、６０℃～１１０℃、好ましくは、７０℃～９０℃で減圧乾燥して、エタノールを除去することにより得られる。各々の結晶形を選択的に得る場合には、各々の結晶形に適した乾燥温度を選択して減圧乾燥を行えばよい。

【００３３】

本発明に用いられる化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体のβ形結晶及び／又はγ形

結晶は、必ずしもエタノールからの再結晶法で得られるものに限定されるわけではなく、他の方法により得られるβ形結晶及び／又はγ形結晶も問題なく用いることができる。

【００３４】

例えば、化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体を塩化メチレン５とエタノール１の混合溶剤に溶解後に、ヘキサンを加えてキノリノン誘導体を析出させる方法によってもγ形結晶を得ることができ、該結晶も本発明に特に問題なく用いることができる。

【００３５】

化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体のβ形結晶及び／又はγ形結晶を有効成分とする医薬品製剤は、経口（内服又は吸入）又は非経口投与（例えば静脈内投与、皮下投与、経皮投与又は直腸内投与等）することができ、投与に際してはそれぞれの投与法に適した製剤形態に調製することができる。

【００３６】

かかる製剤は、その用途に応じて錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、トローチ剤、舌下錠、坐剤、軟膏剤、注射剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤、エアゾール剤等の製剤形態に調製することができる。

【００３７】

特に好ましい製剤形態は、遮光性を有するカプセル、コーティング顆粒、コーティング錠剤、及び糖衣錠である。これらの調製に際しては、例えばこの種の薬剤に通常使用されている無毒の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、保存剤、酸化防止剤、等張化剤、緩衝剤、コーティング剤、矯味剤、溶解補助剤、基剤、分散剤、安定化剤、着色剤等の添加剤を使用して公知の方法により製剤化することができる。特に酸化防止剤及び／又は滑沢剤を使用して公知の方法により製剤化することが好ましい。

【００３８】

これらの無毒性の添加剤の具体例を以下に列挙する。

酸化防止剤としては、亜硫酸塩類（亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム等）、ロンガリット、エリソルビン酸、Ｌ－アスコルビン酸、システイン、チオグリセロール、ブチルヒドロキシアニゾール、ジブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、アスコルビン酸パルミテート、ｄｌ－α－トコフェロール等が挙げられ、好ましくはＬ－アスコルビン酸が挙げられる。該剤の添加により、キノリノン誘導体の酸化を抑えることができる。該剤の添加量は、上述の効果を有する範囲であれば良く、一般にキノリノン誘導体に対して、０．０１～１００重量％、好ましくは０．１～５０重量％である。

【００３９】

滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸及びその塩類（軽質無水ケイ酸、天然ケイ酸アルミニウム等）、酸化チタン、リン酸水素カルシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、マクロゴール又はショ糖脂肪酸エステル（例えば三菱化成食品株式会社製のRYOTOシュガーエステルP-1670）等が挙げられ、好ましくはショ糖脂肪酸エステルが挙げられる。該剤の添加により、キノリノン誘導体結晶体を粉砕又は混合する際の圧力、摩擦若しくは熱等による結晶構造の歪みを防ぐことにより酸化分解を抑えることができる。該剤の添加量は、上述の効果を有する範囲であれば良く、一般にキノリノン誘導体に対して、０．０１～１００重量％、好ましくは０．１～５０重量％である。

【００４０】

賦形剤としては、でんぷん及びその誘導体（デキストリン、カルボキシメチルスターチ等）、セルロース及びその誘導体（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等）、糖類（乳糖、白等、ブドウ糖等）、ケイ酸及びケイ酸塩類（天然ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム）、炭酸塩（炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム等）、水酸化アルミニウム・マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、ポリオキシエチレン誘導体、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸ソルビタン又はショ糖脂肪酸エステル等が挙げられ、好ましくはショ糖脂肪酸エステルが挙げられる。

【００４１】

結合剤としては、でんぷん及びその誘導体（アルファー化デンプン、デキストリン等）、セルロース及びその誘導体（エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、糖類（ブドウ糖、白糖等）、エタノール、ポリビニルアルコール又はショ糖脂肪酸エステル等が挙げられ、好ましくはショ糖脂肪酸エステルが挙げられる。

【００４２】

崩壊剤としては、でんぷん及びその誘導体（カルボキシメチルスターチ、ヒドロキシプロピルスターチ等）、セルロース及びその誘導体（カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、炭酸塩（炭酸カルシウム、炭酸水素カルシウム等）、トラガント、ゼラチン、寒天又はショ糖脂肪酸エステル等が挙げられ、好ましくはショ糖脂肪酸エステルが挙げられる。

【００４３】

保存剤としては、パラオキシ安息香酸エステル類、亜硫酸塩類（亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、リン酸塩類（リン酸ナトリウム、ポリリン酸カルシウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム等）、アルコール（クロロブタノール、ベンジルアルコール等）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール、デヒドロ酢酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸グリセリン、糖類等が挙げられる。

【００４４】

等張化剤としては、塩化ナトリウム、硝酸ナトリウム、硝酸カリウム、デキストリン、グリセリン、ブドウ糖等が挙げられる。また緩衝剤としては、炭酸ナトリウム、塩酸、ホウ酸、リン酸塩（リン酸水素ナトリウム等）等が挙げられる。

【００４５】

コーティング剤としては、白糖、タルク、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナウバロウ、セルロース誘導体（ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）、セラック、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピリジン類（ポリ－２－ビニルピリジン、ポリ－２－ビニル－５－エチルピリジン等）、ポリビニルアセチルジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコールフタレート、メタアクリレート・メタアクリル酸共重合体又はショ糖脂肪酸エステル等が挙げられ、好ましくはショ糖脂肪酸エステルが挙げられる。

【００４６】

着色剤としては、食用タール色素（食用赤色２号、３号；黄色４号、５号；青色１号、２号）、酸化鉄、酸化チタン、β－カロチン、クロロフィル、レーキ色素等が挙げられる。矯味剤としては、糖類（ブドウ糖、白糖、乳糖等）、サッカリンナトリウム、糖アルコール類等が挙げられる。

【００４７】

溶解補助剤としては、エチレンジアミン、ニコチン酸アミド、サッカリンナトリウム、クエン酸、クエン酸塩類、安息香酸ナトリウム、石鹸類、ポリビニルピロリドン、ポリソルベート類、ソルビタン脂肪酸エステル類、グリセリン、ポリプレングリコール、ベンジルアルコール又はショ糖脂肪酸エステル等が挙げられ、好ましくはショ糖脂肪酸エステルが挙げられる。

【００４８】

基剤としては、脂肪類（豚脂等）、植物油（オリーブ油、ゴマ油等）、動物油、ラノリン酸、ワセリン、パラフィン、ロウ、樹脂、ベントナイト、グリセリン、グリコール油、高級アルコール類（ステアリルアルコール、セタノール等）又はショ糖脂肪酸エステル等が挙げられ、好ましくはショ糖脂肪酸が挙げられる。

【００４９】

分散剤として、アラビアゴム、トラガント、セルロース誘導体（メチルセルロース等）、ステアリン酸ポリエステル類、セスキオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸アルミニウム、アルギン酸ナトリウム、ポリソルベート類、ソルビタン脂肪酸エステル類又はショ

糖脂肪酸エステル等が挙げられ、好ましくはショ糖脂肪酸エステルが挙げられる。
また、安定化剤として、ショ糖脂肪酸エステル好ましく挙げられる。
【００５０】
ショ糖脂肪酸エステルは上述以外に、界面活性剤、可溶化剤、懸濁化剤、湿潤剤、消泡剤、乳化剤、崩壊補助剤又は防湿剤等としても用いられる。ショ糖脂肪酸エステルの添加量は、キノリノン誘導体に対して、０．０１～１００重量％、好ましくは０．１～５０重量％である。
【００５１】
また、かかる製剤中における化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体のβ形結晶及び／又はγ形結晶の含有量は、その剤形に応じて異なるが、一般に０．０１～１００重量％の濃度で含有していることが望ましい。投与量は、対象とする人間をはじめとする温血動物の種類、症状の軽重、医師の診断等により広範囲に変えることができるが、一般に有効成分として、経口投与の場合、体重１ｋｇ当たり１日に０.０１～５０ｍｇ、好ましくは、０.０５～１０ｍｇ、非経口投与の場合は、体重１ｋｇ当たり１日に０.０１～１０ｍｇ、好ましくは、０.０５～５ｍｇ投与することが好ましい。
【００５２】
また、上記投与量は１日１回又は数回に分けて投与することができ、患者の症状の軽重、医師の診断に応じて適宜変えることができる。本発明の化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体のβ形結晶及び／又はγ形結晶を有効成分とする製剤は、優れた生体への吸収性及び安定性を有し、該キノリノン誘導体の製剤、特にアレルギー性疾患の治療用の製剤として極めて有用である。
【００５３】
【実施例】
次に、実施例及び参考例により本発明を更に詳細に説明するが、もとより本発明はこれらの実施例の範囲に限定されるものではない。
【００５４】
（粉末Ｘ線回折測定法）
理学電機製ＲＩＮＴ Ｕｌｔｉｍａを用い、Ｃｕ－Ｋα線、４０ｋＶ、３０ｍＡの条件で、２～６０°の範囲で、常法により測定した。
【００５５】
（示差走査熱量分析（ＤＳＣ）法、）
Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ社製ＤＳＣ７を用い、昇温速度２０℃／ｍｉｎの条件で、５０～２５０℃の範囲で、常法により測定した。
【００５６】
（参考例１）α形結晶
窒素雰囲気下、化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体１.００ｇにアセトニトリル８０ｍＬを加え、５０℃にて２時間撹拌した。これを５℃に冷却し、１時間撹拌した後、結晶を室温にて減圧乾燥し、α形結晶９６６ｍｇを得た。粉末Ｘ線回折測定結果を図１の１（α）に、ＤＳＣ分析結果を図２の５（α）に示す。ＤＳＣの吸熱ピークは１８７℃に認められた。
【００５７】
（参考例２）β形結晶
窒素雰囲気下、化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体１.００ｇにエタノール８ｍＬを加え、加熱還流し溶解した。これを室温に冷却し、１時間撹拌した後、結晶を３０～５０℃にて減圧乾燥し、β形結晶９５９ｍｇを得た。粉末Ｘ線回折測定結果を図１の２（β）に、ＤＳＣ分析結果を図２の６（β）に示す。ＤＳＣの吸熱ピークは１５０℃に認められた。
【００５８】
（参考例３）γ形結晶
窒素雰囲気下、化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体１.００ｇに塩化メチレン１０

ｍＬ及びエタノール２ｍＬを加え溶解した。これにヘキサン２５ｍＬを加え１時間撹拌した後、結晶を室温にて減圧乾燥し、γ形結晶９５３ｍｇを得た。粉末Ｘ線回折測定結果を図１の３（γ）に、ＤＳＣ分析結果を図２の７（γ）に示す。ＤＳＣの吸熱ピークは１４２℃に認められた。

【００５９】

（参考例４）δ形結晶

窒素雰囲気下、化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体１．００ｇにアセトン３５ｍＬを加え、５０℃にて１時間撹拌した。これを５℃に冷却し、１時間撹拌した後、結晶を室温にて減圧乾燥し、δ形結晶９０９ｍｇを得た。粉末Ｘ線回折測定結果を図１の４（δ）に、ＤＳＣ分析結果を図２の８（δ）に示す。ＤＳＣの吸熱ピークは１１７℃に認められた。

【００６０】

（参考例５）γ形結晶

窒素雰囲気下、化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体１．００ｇにエタノール８ｍＬを加え、加熱還流し溶解した。これを室温に冷却し、１時間撹拌した後、結晶を７０～９０℃にて減圧乾燥し、γ形結晶９６１ｍｇを得た。粉末Ｘ線回折測定結果及びＤＳＣ分析結果は参考例３で得たγ形結晶のものと同一であった。

【００６１】

（参考例６）各結晶形の粉砕物

自動メノウ乳鉢を用いて、上記の結晶形を各々１０分間粉砕して得た各結晶粉砕物を、上記と同様のＣｕ－Ｋα線、４０ｋＶ、３０ｍＡ、２～６０°の条件で測定した粉末Ｘ線回折図を例として、図３に示す。図３の横軸は角度、２θ（degree）を、縦軸は強度（ｃｐｓ）を示す。

【００６２】

図３中の９（α）はα形結晶粉砕物の粉末Ｘ線回折図を、１０（β）はβ形結晶粉砕物の粉末Ｘ線回折図を、１１（γ）はγ形結晶粉砕物の粉末Ｘ線回折図を、１２（δ）はδ形結晶粉砕物の粉末Ｘ線回折図を各々示す。各結晶の粉砕物は、結晶化度の低下により、粉砕前の各結晶形の粉末Ｘ線回折図に比べ、いずれも回折ピーク強度が著しく減少している。

【００６３】

また、図４に各結晶粉砕物を、上記と同様の、昇温速度２０℃／ｍｉｎ、測定範囲５０～２５０℃の条件で測定したＤＳＣ曲線図を示す。図４の横軸は温度（℃）を、縦軸は吸熱（ｍＷ）を示す。図４中の１３（α）はα形結晶粉砕物のＤＳＣ曲線図を、１４（β）はβ形結晶粉砕物のＤＳＣ曲線図を、１５（γ）はγ形結晶粉砕物のＤＳＣ曲線図を、１６（δ）はδ形結晶粉砕物のＤＳＣ曲線図を各々示す。

【００６４】

α形結晶粉砕物では、１２４℃付近に非晶質部分の結晶化に伴う発熱ピークとα形結晶の吸熱ピークを認め、また、β形結晶粉砕物、γ形結晶粉砕物、及びδ形結晶粉砕物では、各結晶形の吸熱ピークが非常に小さくなり、それぞれ１７０℃、１５７℃、及び１４４℃付近に結晶転移と推定される発熱ピークとα形結晶と同一温度の吸熱ピークが認められる。従って、いずれの結晶も粉砕により、結晶化度が著しく低下し、各結晶形に非晶質化の起きていることが認められた。

【００６５】

（実施例１）ラットにおける吸収性試験

化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体の各結晶形、及びそれらの粉砕物についてラットを用いて生体への吸収性の比較を行った。尚、化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体の各結晶形の粉砕は、自動メノウ乳鉢を用いて、それぞれ１０分間粉砕した。

【００６６】

以下に試験方法を説明する。

１６時間絶食したＳＤ系雄性ラット（６週齢）３匹に、試料１００ｍｇ／ｋｇを、胃ゾン

デを用いて１回経口投与した。試料は０.５％メチルセルロース水溶液に懸濁し、１００ｍｇ／５ｍＬの濃度に調製し投与した。投与後、経時的にヘパリン処理したガラス管を用いて尾静脈より採血し、得られた血漿中のキノリノン誘導体濃度をＨＰＬＣ法により定量した。

【００６７】

各採血時点のキノリノン誘導体の定量値から最高血漿中濃度（Ｃｍａｘ）及び血漿中濃度時間曲線下面積（ＡＵＣ）を求めた。その結果を表１に示す。

尚、Ｃｍａｘは実測値より求め、ＡＵＣは測定時点までは台形公式により算出し、以後は消失速度定数を用いて算出した。比較例として、化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体の各結晶形のＣｍａｘ、ＡＵＣを記載する。

【００６８】

【表１】

試料	Ｃｍａｘ (μｇ／ｍＬ)	ＡＵＣ (μｇ・ｈ／ｍＬ)
α形結晶粉砕物	３３	２５３
β形結晶粉砕物	６７	５８６
γ形結晶粉砕物	６５	５７５
δ形結晶粉砕物	６３	５９７
α形結晶	１０	７３
β形結晶	４１	３７５
γ形結晶	３８	３２５
δ形結晶	５１	５１２

【００６９】

（表１）に示すように、β形結晶、γ形結晶、及びδ形結晶及びその粉砕物はα形結晶及びその粉砕物に比べ、Ｃｍａｘ値及びＡＵＣ値が高く、吸収性に優れていることが判る。また、粉砕されていても、いなくても、β形結晶、γ形結晶、及びδ形結晶はα形結晶に比べて、吸収性に優れている。

【００７０】

（実施例２）光安定性試験

透明な気密容器に、窒素雰囲気下に化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体の各結晶形を０.５ｇずつ充填し、室温にて直射日光下で６カ月間保存した。

経時的に、ＨＰＬＣ法により化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体の各結晶形の含量を定量し安定性を比較した。保存前を１００％とした残存率で示した結果を（表２）に示す。

【００７１】

【表２】

保存期間	キノリノン誘導体の残存率（%）			
	α形結晶	β形結晶	γ形結晶	δ形結晶
０日	１００	１００	１００	１００
１５日	９９．１	９８．７	９８．９	９６．２
１ヶ月	９７．２	９６．８	９６．５	９１．４
６ヶ月	８５．１	８４．５	８４．１	５７．３

【００７２】
（表２）に示すように、各結晶形は経時的に含量が低下し、光に対して不安定な傾向を示した。特に、δ形結晶は６ヶ月経過時の残存率が５７．３％になり、他の結晶形と比べ、非常に不安定であることが判明した。また、α形結晶、β形結晶、及びγ形結晶はδ形結晶に比べ、比較的安定であることが明らかである。
【００７３】
（実施例３）コーティング顆粒剤
コーティング顆粒剤の製造例を以下に示す。
（顆粒処方）
【００７４】
【表３】

キノリノン誘導体（β形結晶）	３．００ｇ
乳糖	１９．５０ｇ
Ｌ－アスコルビン酸	０．５０ｇ
でんぷん	６．７０ｇ
ゼラチン	０．３０ｇ
計	３０．００ｇ

【００７５】
（コーティング液組成）
【００７６】
【表４】

ヒドロキシプロピルセルロース	４０ｍｇ
グリセリン脂肪酸エステル	１０ｍｇ
酸化チタン	４ｍｇ
タルク	５ｍｇ
レーキ色素	１ｍｇ
精製水	９４０ｍｇ
計	１０００ｍｇ

【００７７】
乳鉢内で、化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体のβ形結晶を等量のでんぷん、及びＬ－アスコルビン酸と混合粉砕した。これに乳糖、でんぷんの残分を加え混合した。別にゼラチン３００ｍｇに精製水１０ｍＬを加えて、加熱溶解し、冷後かき混ぜながらこれにエタノール１０ｍＬを加え、ゼラチン液としたものを調製し、先の混合物にゼラチン液を添加練合し、造粒した後、乾燥して整粒し、顆粒剤とし、上記コーティング液１５ｇを用い、常法によりコーティングして、コーティング顆粒剤を製造した。
【００７８】
（実施例４）コーティング錠剤
コーティング錠剤の製造例を以下に示す。
（素錠処方）
【００７９】
【表５】

キノリノン誘導体（γ形結晶）	５ｍｇ
乳糖	６１ｍｇ
でんぷん	３０ｍｇ
タルク	２ｍｇ
Ｌ－アスコルビン酸	１ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	１ｍｇ
	１００ｍｇ／錠

【００８０】
（コーティング液組成）
【００８１】
【表６】

ヒドロキシプロピルセルロース	４０ｍｇ
グリセリン脂肪酸エステル	１０ｍｇ
酸化チタン	４ｍｇ
レーキ色素	１ｍｇ
エタノール	９４５ｍｇ
計	１０００ｍｇ

【００８２】
上記配合の３０倍量を用いて製造した。即ち、化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体のγ形結晶１５０ｍｇの結晶にＬ－アスコルビン酸を加え乳鉢内で粉砕混合した。それに乳糖及びでんぷんを加え充分混合した。更に１０％でんぷんのりを上記の配合体に加えて練合し、造粒した。乾燥後、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、常法により打錠して素錠とし、上記のコーティング液１.８ｇを用いて常法によりコーティングして、コーティング錠剤を製造した。
【００８３】
（実施例５）コーティング錠剤
コーティング錠剤の製造例を以下に示す。
（素錠処方）
【００８４】
【表７】

キノリノン誘導体（γ形結晶）	２０ｍｇ
６％ヒドロキシプロピルセルロース乳糖	７３ｍｇ
ショ糖脂肪酸エステル	２ｍｇ
ステアリン酸タルク	２ｍｇ
バレイショデンプン	３ｍｇ
	１００ｍｇ／錠

【００８５】
（コーティング液組成）
【００８６】
【表８】

ヒドロキシプロピルセルロース	４０ｍｇ
グリセリン脂肪酸エステル	１０ｍｇ
酸化チタン	４ｍｇ
タルク	５ｍｇ
レーキ色素	１ｍｇ
精製水	９４０ｍｇ
計	１０００ｍｇ

【００８７】
上記記載の３０倍量を用いて製造した。即ち、ヒドロキシプロピルセルロース６ｇを適量のエタノールに溶解し、これに乳糖９４ｇを添加して練合した。少し乾燥した後、６０号ふるいにて整粒し、６％ヒドロキシプロピルセルロース乳糖とした。またステアリン酸マグネシウムとタルクを１：４の割合で混合しステアリン酸タルクとした。
【００８８】
化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体のγ形結晶にショ糖脂肪酸エステルを加え充分混合し、次いで６％ヒドロキシプロピルセルロース乳糖、ステアリン酸タルク及びバレイショデンプンを加え充分混合し、常法により打錠して、素錠とし、上記コーティング液１.５ｇを用い常法によりコーティングして、コーティング錠剤を製造した。
【００８９】
（実施例６）１０ｍｇカプセル剤
カプセル剤の製造例を以下に示す。
【００９０】
【表９】

キノリノン誘導体（β形結晶）	３００ｍｇ
乳糖	１９７０ｍｇ
Ｌ－アスコルビン酸	３０ｍｇ
でんぷん	６７０ｍｇ
ゼラチン	３０ｍｇ
計	３０００ｍｇ

【００９１】
実施例３と同様の方法で顆粒を製造し、該顆粒１００ｍｇずつを遮光性を有するカプセルに充填して、カプセル剤を製造した。
【００９２】
（実施例７）２０ｍｇカプセル剤
カプセル剤の製造例を以下に示す。
【００９３】
【表１０】

キノリノン誘導体	６００ｍｇ
乳糖	１５００ｍｇ
でんぷん	６５１ｍｇ
ショ糖脂肪酸エステル	１５０ｍｇ
結晶セルロース	６０ｍｇ
ヒドロキシプロピルセルロース	３９ｍｇ
計	３０００ｍｇ

【００９４】
乳鉢内で化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体のβ形結晶に、ショ糖脂肪酸エステルを加え充分混合した。それに乳糖、でんぷん及び結晶セルロースを加えながら充分混合した。別にヒドロキシプロピルセルロースに適量の精製水を加え、上記の混合物に添加練合し造粒した。乾燥後、整粒し、顆粒剤とした。該顆粒１００ｍｇずつを遮光性を有するカプセルに充填して、カプセル剤を製造した。
（実施例８）５０ｍｇカプセル剤
カプセル剤の製造例を以下に示す。
【００９５】
【表１１】

キノリノン誘導体	１５００ｍｇ
乳糖	１０２５ｍｇ
でんぷん	３７６ｍｇ
結晶セルロース	６０ｍｇ
ヒドロキシプロピルセルロース	３９ｍｇ
計	３０００ｍｇ

【００９６】
乳鉢内で化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体のβ形結晶に、乳糖、でんぷん及び結晶セルロースを加えながら充分混合した。別にヒドロキシプロピルセルロースに適量の精製水を加え、上記の混合物に添加練合し造粒した。乾燥後、整粒し、顆粒剤とした。該顆粒１００ｍｇずつを遮光性を有するカプセルに充填して、カプセル剤を製造した。
【００９７】
（実施例９）５０ｍｇカプセル剤
カプセル剤の製造例を以下に示す。
【００９８】
【表１２】

キノリノン誘導体	１５００ｍｇ
乳糖	８７５ｍｇ
でんぷん	３７６ｍｇ
Ｌ－アスコルビン酸	１５０ｍｇ
結晶セルロース	６０ｍｇ
ヒドロキシプロピルセルロース	３９ｍｇ
計	３０００ｍｇ

【００９９】
乳鉢内で化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体のβ形結晶に、Ｌ－アスコルビン酸を加え充分混合した。それに乳糖、でんぷん及び結晶セルロースを加えながら充分混合した。別にヒドロキシプロピルセルロースに適量の精製水を加え、上記の混合物に添加練合し造粒した。乾燥後、整粒し、顆粒剤とした。該顆粒１００ｍｇずつを遮光性を有するカプセルに充填して、カプセル剤を製造した。
【０１００】
（実施例１０）５０ｍｇカプセル剤
カプセル剤の製造例を以下に示す。
【０１０１】
【表１３】

キノリノン誘導体	１５００ｍｇ
乳糖	８７５ｍｇ
でんぷん	３７６ｍｇ
ショ糖脂肪酸エステル	１５０ｍｇ
結晶セルロース	６０ｍｇ
ヒドロキシプロピルセルロース	３９ｍｇ
計	３０００ｍｇ

【０１０２】
乳鉢内で化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体のβ形結晶に、ショ糖脂肪酸エステルを加え充分混合した。それに乳糖、でんぷん及び結晶セルロースを加えながら充分混合した。別にヒドロキシプロピルセルロースに適量の精製水を加え、上記の混合物に添加練合し造粒した。乾燥後、整粒し、顆粒剤とした。該顆粒１００ｍｇずつを遮光性を有するカプセルに充填して、カプセル剤を製造した。
【０１０３】
（実施例１１）５０ｍｇカプセル剤
カプセル剤の製造例を以下に示す。
【表１４】

キノリノン誘導体	１５００ｍｇ
乳糖	８７５ｍｇ
でんぷん	３７６ｍｇ
ショ糖脂肪酸エステル	７５ｍｇ
Ｌ－アスコルビン酸	７５ｍｇ
結晶セルロース	６０ｍｇ
ヒドロキシプロピルセルロース	３９ｍｇ
計	３０００ｍｇ

【０１０４】
乳鉢内で化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体のβ形結晶に、Ｌ－アスコルビン酸及びショ糖脂肪酸エステルを加え充分混合した。それに乳糖、でんぷん及び結晶セルロースを加えながら充分混合した。別にヒドロキシプロピルセルロースに適量の精製水を加え、上記の混合物に添加練合し造粒した。乾燥後、整粒し、顆粒剤とした。該顆粒１００ｍｇずつを遮光性を有するカプセルに充填して、カプセル剤を製造した。
【０１０５】
（実施例１２）製剤の安定性試験
実施例８、９、１０において製造した顆粒剤を用い安定性試験を実施した。
褐色な気密容器に、実施例８、９、１０において製造した顆粒剤を０.５ｇずつ充填し、８０℃相対湿度５０％下にて２週間保存し、ＨＰＬＣ法により化学式（Ｉ）で表されるキノリノン誘導体の含量を定量し安定性を比較した。保存前を１００％とした残存率で示した結果を（表１５）に示す。
【０１０６】
【表１５】

保存期間	キノリノン誘導体の残存率（%）		
	実施例８	実施例９ (5%ｱｽｺﾙﾋﾞﾝ酸)	実施例１０ （５%ｼｮ糖脂肪酸ｴｽﾃﾙ)
０日	１００	１００	１００
１４日	８９．３	１００	９７．４

【０１０７】
（表１５）に示すように、アスコルビン酸及びショ糖脂肪酸エステルを含有しない製剤は１４日後の残存率が８９．３％であるのに対し、アスコルビン酸及びショ糖脂肪酸エステルを含有製剤の残存率は各々１００％及び９７．４％であった。よって。アスコルビン酸及びショ糖脂肪酸エステルの含有により安定性が向上した。
【０１０８】
【発明の効果】
本発明は、医薬、特に抗アレルギー剤として有用である化学式（Ｉ）で表されるキノリノ

ン誘導体のβ形結晶及び／又はγ形結晶と酸化防止剤及び／又は滑沢剤とを含有する、生体吸収性及び安定性に優れる、キノリノン誘導体製剤、及びその製造法を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

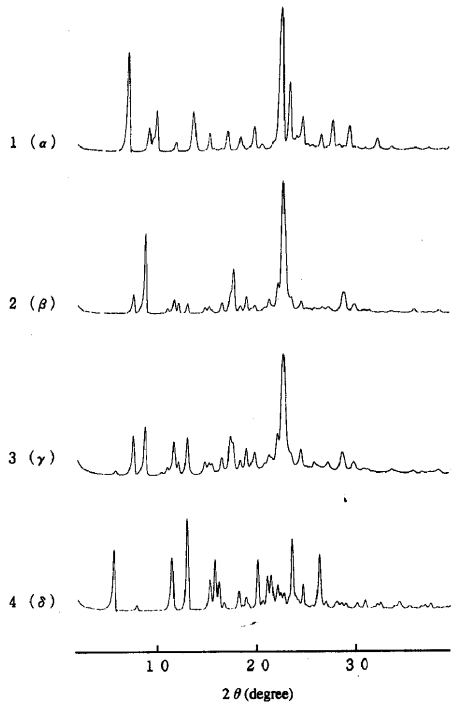
【図１】　キノリノン誘導体の４種の結晶形における粉末Ｘ線回折図にかかる模式図。１（α）はα形結晶、２（β）はβ形結晶、３（γ）はγ形結晶、４（δ）はδ形結晶の粉末Ｘ線回折図である。

【図２】　キノリノン誘導体の４種の結晶形におけるＤＳＣ曲線図にかかる模式図。５（α）はα形結晶、６（β）はβ形結晶、７（γ）はγ形結晶、８（δ）はδ形結晶のＤＳＣ曲線図である。

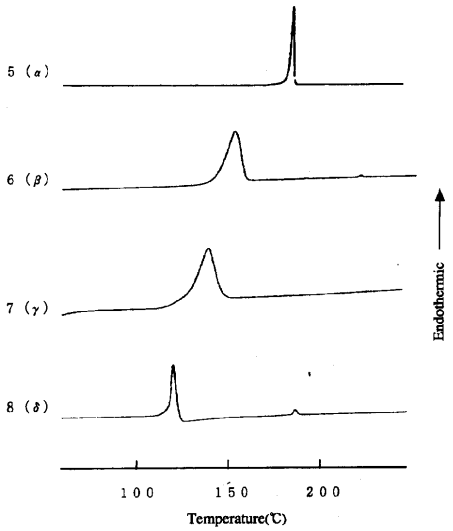
【図３】　キノリノン誘導体の４種の結晶粉砕物における粉末Ｘ線回折図にかかる模式図。９（α）はα形結晶粉砕物、１０（β）はβ形結晶粉砕物、１１（γ）はγ形結晶粉砕物、１２（δ）はδ形結晶粉砕物の粉末Ｘ線回折図である。

【図４】　キノリノン誘導体の４種の結晶粉砕物におけるＤＳＣ曲線図にかかる模式図。１３（α）はα形結晶粉砕物、１４（β）はβ形結晶粉砕物、１５（γ）はγ形結晶粉砕物、１６（δ）はδ形結晶粉砕物のＤＳＣ曲線図である。

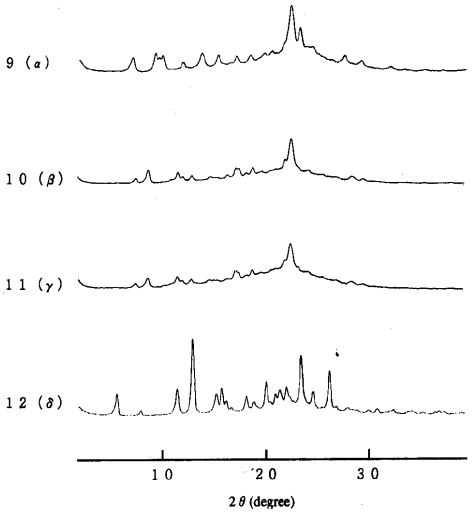
【図１】



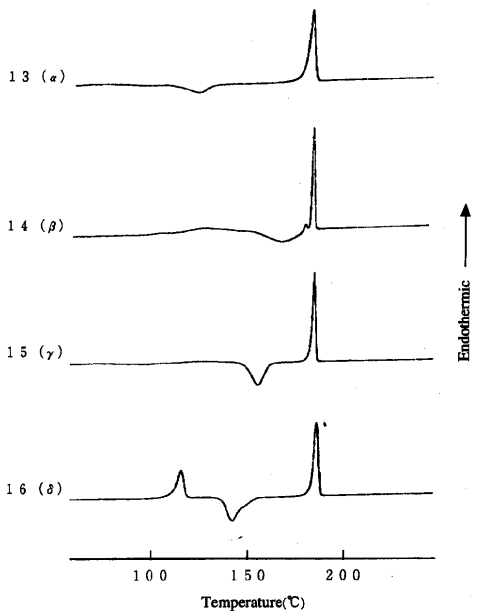
【図２】



【図３】


9 (α)
10 (β)
11 (γ)
12 (δ)
10
20
30
2θ (degree)

【図４】


13 (α)
14 (β)
15 (γ)
16 (δ)
Endothermic
100
150
200
Temperature(℃)

フロントページの続き

(56)参考文献 特開平９－２５５６５９（ＪＰ，Ａ）
国際公開第９７／３９７５２（WO，Ａ１）
特開平４－３４６９２９（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K 31/4704
A61K 9/16
A61K 9/28
A61K 9/48