（由本局填寫）

承辦人代碼：	
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

A6
B6

本案已向：

國（地區）　申請專利，申請日期：　　案號：　　，□有　☑無主張優先權

日本　　1998年3月13日特願平10-062907

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（1）

技術領域

本發明為關於安定性及生體吸收性優之喹啉酮衍生物製劑，及其製法。

本說明書為根據日本的專利申請（特願平10-62907號），該日本申請之記載內容為併入作為本說明書之一部份。

背景技術

本發明者等人於特開平9-255659號公報中，報告化學式（Ⅰ）所示之新穎的喹啉酮衍生物為毒性低，且對於即時型及延遲型過敏兩者為具有效果，並且極有用於作為抗過敏劑。

又，本發明者等人於日本藥劑學會第12年會演講（大宮，1997年）中，報告化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物存在α型、β型、γ型及δ型四種之結晶多型，且其在生體中的吸收性不同。但是，對於此四種結晶型之安定性，作為醫藥品製劑之較佳形態則仍未闡明。

發明之揭示

本發明所欲解決之課題為提供可作為醫藥，特別為抗過敏劑之有用的化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物的β型結晶和／或γ型結晶作為有效成分，且生體吸收性及安定性優良之喹啉酮衍生物製劑，及其製法。

本發明者等人為了達成上述課題，重覆致力研究，結果發現由乙醇再結晶所取得之化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物的各種結晶型，經由磨碎而非晶質化，並且提高生體吸收性，而β型結晶、γ型結晶及δ型結晶為比α

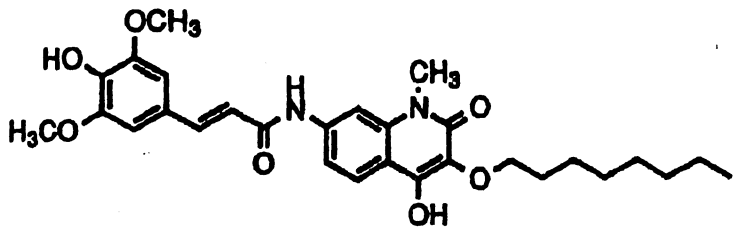
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（2）

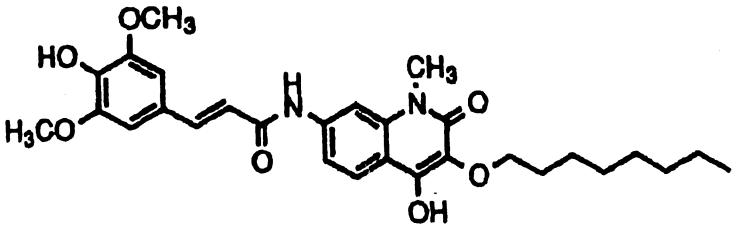
型結晶之生體吸收性更優，又，α型結晶、β型結晶、及γ型結晶為比δ型結晶之安定性更優，故以β型結晶和／或γ型結晶作為有效成分之醫藥品製劑為於生體吸收性及安定性最為優良，並且發現於β型結晶和／或γ型結晶作為有效成分之醫藥品製劑中添加抗氧化劑和／或潤滑劑，則成為安定性更優良之醫藥品製劑，並達到完成本發明。

即，本發明為提供

(1) 一種喹啉酮衍生物製劑，其為以化學式（Ⅰ）之喹啉酮衍生物之β型結晶和／或γ型結晶作為有效成分。



(2) 一種喹啉酮衍生物，其特徵為含有抗氧化劑和／或潤滑劑，且以化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物之β型結晶和／或γ型結晶作為有效成分。



(3) 如(1)或(2)記載之喹啉酮衍生物製劑，其特徵為β型結晶和／或γ型結晶為由乙醇再結晶而取得。

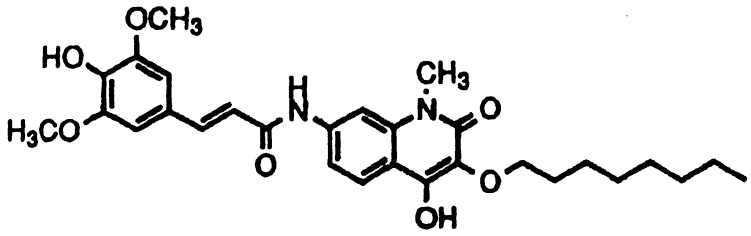
(4) 如(1)～(3)任一項記載之喹啉酮衍生物製劑，其特徵

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（3）

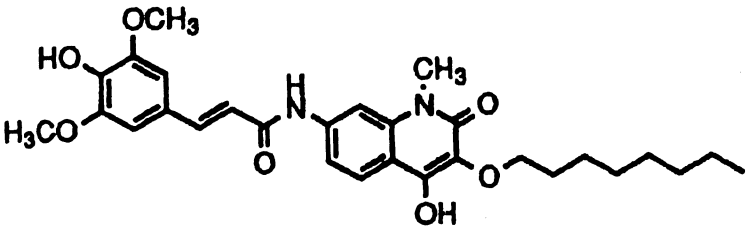
為製劑為具有遮光性之膠囊、包衣顆粒、包衣錠劑、或糖衣錠中所選出之劑型。

⑸ 一種喹啉酮衍生物製劑之製法，其特徵為使用化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物之β型結晶和／或γ型結晶



製成具有遮光性之膠囊、包衣顆粒、包衣錠劑、或糖衣錠中所選出之劑型。

⑹ 一種喹啉酮衍生物製劑之製法，其特徵為使用化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物之β型結晶和／或γ型結晶



且抗氧化劑和／或潤滑劑，製劑成具有遮光性之膠囊、包衣顆粒、包衣錠劑、或糖衣錠中所選出之劑型。

⑺ 如⑸或⑹記載之喹啉酮衍生物之製法，其特徵為β型結晶和／或γ型結晶為由乙醇中再結晶而取得。

圖面之簡單說明

第1圖為喹啉酮衍生物之四種結晶型中之粉末X射線繞射圖之模式圖。1（α）為α型結晶、2（β）為β型結晶、3（γ）為γ型結晶、4（δ）為δ型結晶之粉末X射線繞

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（4）

射圖。

第2圖為喹啉酮衍生物之四種結晶型中之DSC曲線圖之模式圖。5（α）為α型結晶、6（β）為β型結晶、7（γ）為γ型結晶、8（δ）為δ型結晶之DSC之曲線圖。

第3圖為喹啉酮衍生物之四種結晶型中之粉末X射線繞射圖之模式圖。9（α）為α型結晶磨碎物、10（β）為β型結晶磨碎物、11（γ）為γ型結晶磨碎物、12（δ）為δ型結晶磨碎物之粉末X射線繞射圖。

第4圖為喹啉酮衍生物之四種結晶型中之DSC曲線圖之模式圖。13（α）為α型結晶磨碎物、14（β）為β型結晶磨碎物、15（γ）為γ型結晶磨碎物、16（δ）為δ型結晶磨碎物之DSC之曲線圖。

實施發明之最佳形態

本發明之化學式（I）所示之喹啉酮衍生物為毒性低，且對於即時型及延遲型過敏疾病兩者具有功效，為極有用於作為抗過敏劑之化合物之情事為由本發明者等人所發現，且已於特開平9-255659號公報中記載。

但是，進一步研究之結果闡明該喹啉酮衍生物中，存在四種結晶型，且此四種結晶型對於各個生體之吸收性和安定性不同。本發明所指之四種結晶型為指化學式（I）所示之喹啉酮衍生物之α型結晶、β型結晶、γ型結晶及δ型結晶四種之結晶型，且其為經由各種粉末X射線繞射測定、及差示掃描熱量分析（DSC）予以特定。

第1圖中，示出化學式（I）所示之喹啉酮衍生物之各

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 5 ）

結晶以Cu-Kα射線、40kV、30mA、2～60℃之條件測定之粉末X射線繞射圖。第1圖之橫軸為表示角度、2θ（度）、縱軸為表示強度（cps）。第1圖中之（α）為表示α型結晶之粉末X射線繞射圖，2（β）為β型結晶之粉末X射線繞射圖，3（γ）為γ型結晶之X射線繞射圖，4（δ）為表示δ型結晶之粉末X射線繞射圖。

如第1圖所闡明般，以Cu-Kα射線、40kV、30mA、2～60℃之條件測定粉末X射線繞射之情況為α型結晶為於7.14°、10.1°、22.8°、及7.14°、，β型結晶為於7.62°、8.84°、17.8°、及22.8°、，γ型結晶為於7.68°、8.88°、11.8°、13.2°、及22.9°，δ型結晶為於5.74°、11.6°、13.2°、16.0°、20.4°、23.9°、及26.6°示出各結晶型特徵之繞射波峰。

又，第2圖示出以升溫速度20℃／分鐘，測定範圍50～250℃下測定之各結晶型的DSC曲線圖。第2圖之橫軸為表示溫度（℃），縱軸為表示吸熱（mW）。第2圖中之5（α）為表示α型結晶之DSC曲線圖，6（β）為表示β型結晶之DSC曲線圖，7（γ）為表示γ型結晶之DSC曲線圖，8（δ）為表示δ型結晶之DSC曲線圖。

如第2圖所闡明般，以升溫速度20℃／分鐘，測定範圍50～250℃之條件測定差示掃描熱量分析（DSC）之情況為α型結晶為於187℃附近、β型結晶為於151℃附近、γ型結晶為於142℃附近、δ型結晶為於117℃附近示出各結晶型特徵之吸熱波峰。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 6 ）

本發明中，以Cu-Kα射線、40kV、30mA、2～60℃之條件中之粉末X射線繞射在7.14°、10.1°、22.8°、及7.14°附近顯示特徵性之繞射波峰，且於升溫條件20℃／分鐘，測定範圍50～250℃之條件中之差示掃描熱量分析（DSC）測定為在187℃附近顯示特徵性之吸熱波峰之結晶則稱為α型結晶，而於上述條件之粉末X射線繞射在7.62°、8.84°、17.8°、及22.8°附近顯示特徵性之繞射波峰，且於上述條件測定DSC為在151°附近顯示特徵性吸熱波峰之結晶則稱為β型結晶，而於上述條件之粉末X射線繞射在7.68°、8.88°、11.8°、13.2°、及22.9°附近顯示特徵性之繞射波峰，且於上述條件測定DSC為在142°附近顯示特徵性吸熱波峰之結晶則稱為γ型結晶，而於上述條件之粉末X射線繞射在5.74°、11.6°、13.2°、16.0°、20.4°、23.9°、及26.6°附近顯示特徵性之繞射波峰，且於上述條件測定DSC為在117°附近顯示特徵性吸熱波峰之結晶則稱為δ型結晶。

但是，此些結晶之粉末X射線繞射測定之繞射波峰、和差示掃描熱量分析（DSC）的吸熱波峰為受到此些結晶之結晶化度影響，而有若干變化之傾向。因此，於本發明中，此些結晶之繞射波峰位置和吸熱波峰位置為以附近之表現記載。

又，結晶化度為受到機械性磨碎結晶所影響，其結果，亦影響各結晶之特徵性的粉末X射線繞射測定的繞射

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 7 ）

波峰、和差示掃描熱量分析（DSC）的吸熱波峰，故需要注意。

將磨碎各結晶型所得之各結晶磨碎物，以同樣條件測定之粉末X射線繞射圖作為一例並且示於第3圖。各結晶磨碎物因結晶化度之降低，故比磨碎前各結晶型之粉末X射線繞射圖均為繞射波峰強度顯著減少。又，第4圖中示出各結晶磨碎物以同樣條件測定之DSC曲線圖。

於α型結晶磨碎物，在124℃附近察見非晶質部分之結晶化所伴隨的發熱波峰及α型結晶的吸熱波峰，又，於β型結晶磨碎物、γ型結晶磨碎物、及δ型結晶磨碎物則察見各結晶型之吸熱波峰變得非常小，並且察見被推定為結晶轉移之發熱波峰和與α型結晶同一溫度的吸熱波峰。因此，所有結晶均經由磨碎而令結晶化度顯著降低，並且對各結晶型引起非晶質化。

其次，將化學式（I）所示之喹啉酮衍生物各種結晶型及其磨碎物於生體之吸收性，以鼠之吸收實驗所得之最高血漿中濃度（Cmax）及血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）予以評價，求出對於生體吸收性優良之結晶型。結果，β型結晶、γ型結晶、及δ型結晶及其磨碎物為比α型結晶及其磨碎物，於Cmax值及AUC值均為較高，判定對於生體之吸收性優良。

因此，由對於生體之吸收性觀點而言，則化學式（I）所示之喹啉酮衍生物製劑較佳為使用β型結晶、γ型結晶、及δ型結晶及其磨碎物之任一種、或其混合物予以

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 8 ）

製造，而不佳為α型結晶。又，此處所用之β型、γ型、及δ型結晶為以被磨碎者於生體之吸收性較為增加，但並非必定需將其磨碎。

更且，如實施例所示般，以6個月之光安定性試驗評價本發明喹啉酮衍生物之各結晶型的安定性。其結果，明瞭各結晶型為經時地依序地含量減低，且對於光具有不安定之傾向。特別地，δ型結晶為比其他結晶型顯著不安定，相對地，α型結晶、β型結晶、及γ型結晶為比較具有優良之安定性。

因此，由生體吸收性優良之觀點而言，則較佳選擇β型結晶、γ型結晶、及δ型結晶作為結晶型，更且由安定性，特別是光安定性之觀點選擇，則於化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物之製劑中，使用生體吸收性及保存安定性優良之β型結晶和／或γ型結晶作為喹啉酮衍生物為佳。尚，此處所使用之β型結晶和／或γ型結晶可為磨碎或未磨碎亦可。

β型結晶及γ型結晶均為令化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物，以乙醇作為再結晶溶劑，經由公知慣用之再結晶法予以再結晶，其次予以減壓乾燥除去乙醇，則可取得各結晶型或兩結晶之混合物。β型結晶為在乙醇再結晶化後，以較低溫，即0～60℃、較佳為30～50℃下減壓乾燥，除去乙醇而取得。

又，γ型結晶為在乙醇再結晶化後，以較高溫，即60～110℃、較佳為70～90℃下減壓乾燥，除去乙醇而取

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 9 ）

得。於選擇性取得各種結晶型之情形中，可選擇適合各種結晶型之乾燥溫度行減壓乾燥。

本發明所使用之化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物之β型結晶和／或γ型結晶，並非僅限定由乙醇再結晶法所得之結晶，且使用根據其他方法所得之β型結晶和／或γ型結晶亦無問題。

例如，令化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物於二氯甲烷5及乙醇1之混合溶劑中溶解後，加入己烷令喹啉酮衍生物析出之方法亦可取得γ型結晶，且該結晶於本發明中使用亦無特別問題。

以化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物之β型結晶和／或γ型結晶作為有效成分之醫藥品製劑可予以經口（內服或吸入）或非經口投藥（例如靜脈投藥、皮下投藥、經皮投藥或直腸內投藥等），且於投藥時，可調製成適合各種投藥法之製劑形態。

此類製劑為根據其用途，可調製成錠劑、膠囊劑、顆粒劑、細粒劑、散劑、藥片劑、舌下錠、栓劑、軟膏劑、注射劑、乳劑、懸浮劑、糖漿劑、氣溶膠劑等之製劑形態。

特佳之製劑形態為具有遮光性之膠囊、包衣顆粒、包衣錠劑、或糖衣錠。於其調製時，例如可使用此種藥劑中所通常使用之無毒賦形劑、黏合劑、崩散劑、潤滑劑、保存劑、抗氧化劑、等張化劑、緩衝劑、塗覆劑、矯味劑、助溶劑、基劑、分散劑、安定劑、著色劑等之添

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（10）

加劑，並且根據公知之方法予以製劑化。特佳為使用抗氧化劑和／或潤滑劑，根據公知之方法予以製劑化。

以下列舉此些無毒性添加劑之具體例。

抗氧化劑可列舉亞硫酸鹽類（亞硫酸鈉、亞硫酸氫鈉等）、雕白粉(Rongalit)、異抗壞血酸、L-抗壞血酸、半胱胺酸、硫甘油、丁基羥基茴香醚、二丁基羥基甲苯、沒食子酸丙酯、抗壞血酸棕櫚酸酯、dl-α-生育酚等，且較佳可列舉L-抗壞血酸。經由該劑之添加，可抑制喹啉酮衍生物的氧化。該劑之添加量若為具有上述效果之範圍即可，且一般相對於喹啉酮衍生物為0.01～100重量%、較佳為0.1～50重量%。

潤滑劑可列舉硬脂酸、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、滑石、矽酸及其鹽類（輕質矽酸酐、天然矽酸鋁等）、氧化鈦、磷酸氫鈣、乾燥氫氧化鋁膠、聚乙二醇或蔗糖脂肪酸酯（例如三菱化成食品股份有限公司製之RYOTO SUGAR ESTER P-1670）等，且較佳可舉出蔗糖脂肪酸酯。經由該劑之添加，可抑制將喹啉酮衍生物結晶體磨碎或混合時之壓力、摩擦或熱等防止結晶構造歪斜所造成的氧化分解。該劑之添加量若為具有上述效果之範圍即可，且一般相對於喹啉酮衍生物為0.01～100重量%、較佳為0.01～50重量%。

賦形劑可列舉澱粉及其衍生物（糊精、羧甲基澱粉等）、纖維素及其衍生物（甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素等）、糖類（乳糖、白糖、葡萄糖等）、矽酸及矽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明(11)

類（天然矽酸鋁、矽酸鎂）、碳酸鹽（碳酸鈣、碳酸鎂、碳酸氫鈉等）、氫氧化鋁-鎂、合成水滑石、聚氧乙烯衍生物、單硬脂酸甘油酯、單油酸山梨糖醇酐或蔗糖脂肪酸酯等，且較佳可列舉蔗糖脂肪酸酯。

黏合劑可列舉澱粉及其衍生物（α化澱粉、糊精等）、纖維素及其衍生物（乙基纖維素、羥甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素等）、阿拉伯膠、黃蓍膠、明膠、糖類（葡萄糖、白糖等）、乙醇、聚乙烯醇或蔗糖脂肪酸酯等，且較佳可列舉蔗糖脂肪酸酯。

崩散劑可列舉澱粉及其衍生物（羧甲基澱粉、羥丙基澱粉等）、纖維素及其衍生物（羧甲基纖維素、結晶纖維素、羥丙基甲基纖維素等）、碳酸鹽（碳酸鈣、碳酸氫鈣等）、黃蓍膠、明膠、洋菜或蔗糖脂肪酸酯等，且較佳可列舉蔗糖脂肪酸酯。

保存劑可列舉對羥基苯甲酸酯類、亞硫酸鹽類（亞硫酸鈉、焦亞硫酸鈉等）、磷酸鹽類（磷酸鈉、多磷酸鈣、多磷酸鈉、偏磷酸鈉等）、醇類（氯丁醇、苄醇等）、氯化苄烷銨、氯化苄乙氧銨、苯酚、甲酚、氯甲酚、脫氫醋酸、脫氫醋酸鈉、山梨酸甘油酯、糖類等。

等張化劑可列舉氯化鈉、硝酸鈉、硝酸鉀、糊精、甘油、葡萄糖等。又，緩衝劑可列舉碳酸鈉、鹽酸、硼酸、磷酸鹽（磷酸氫鈉等）等。

塗覆劑可列舉白糖、滑石、明膠、阿拉伯膠、支鏈澱粉、巴西棕櫚蠟、纖維素衍生物（羥丙基纖維素、醋酸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 12）

酞酸纖維羥丙基甲基纖維素酞酸酯等）、蟲膠、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯基吡咪類（聚-2-乙烯基吡咪、聚-2-乙烯基-5-乙基吡啶等）、聚乙烯基乙醯二乙胺基醋酸酯、聚乙烯醇酞酸酯、甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸共聚物或蔗糖脂肪酸酯等，且較佳可列舉蔗糖脂肪酸酯。

著色劑可列舉食用焦油色素（食用紅色2號、3號；黃色4號、5號；藍色1號、2號）、氧化鐵、氧化鈦、β-胡蘿蔔素、葉綠素、胭脂紅色素等。矯味劑可列舉糖類（葡萄糖、白糖、乳糖等）、糖精鈉、糖醇類等。

助溶劑可列舉乙二胺、菸鹼酸醯胺、糖精鈉、檸檬酸、檸檬酸鹽類、苯甲酸鈉、肥皂類、聚乙烯基吡咯烷酮、聚山梨酸酯類、山梨糖醇酐脂肪酸酯類、甘油、聚戊二烯乙二醇、苄醇或蔗糖脂肪酸酯等，且較佳可列舉蔗糖脂肪酸酯。

基劑可列舉脂肪類（豬脂等）、植物（橄欖油、芝麻油等）、動物油、羊毛脂酸、凡士林、石蠟、蠟、樹脂、膨潤土、甘油、乙二醇油、高級醇類（硬脂酸、鯨蠟醇等）或蔗糖脂肪酸酯等，且較佳可列舉蔗糖脂肪酸。

分散劑可列舉阿拉伯膠、黃蓍膠、纖維素衍生物（甲基纖維素等）、硬脂酸聚酯類、倍半油酸山梨糖醇酐、單硬脂酸鋁、藻酸鈉、聚山梨酸酯類、山梨糖醇酐脂肪酸酯類或蔗糖脂肪酸酯等，且較佳可列舉蔗糖脂肪酸酯。

又，安定化劑較佳可列舉蔗糖脂肪酸酯。

蔗糖脂肪酸酯除了上述以外，亦可使用作為界面活性

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（13）

劑、可溶化劑、懸浮化劑、濕潤劑、消泡劑、乳化劑、崩散輔助劑或防濕劑等。蔗糖脂肪酸酯之添加量相對於喹啉酮衍生物為0.01～100重量R、較佳為0.1～50重量%。

又，此類製劑中之化學式（I）之喹啉酮衍生物之β型結晶和／或γ型結晶之含量雖依據其劑型而異，但一般較佳為含有0.01～100重量%之濃度。投藥量雖為依據對象人類為首之溫血動物的種類、症狀之輕重、醫師之診斷等而可在廣範圍中變化，但一般於經口投藥之情況，每體重1公斤／日為以0.01～50毫克、較佳為0.05～10毫克之有效成分，於非經口投藥之情況，每體重1公斤／日為以0.01～10毫克、較佳為0.05～5毫克之有效成分為佳。

又，上述投藥量可為1日1回或分成數回投藥，且可依據患者之症狀輕重、醫師之診斷而適當變更。以本發明化學式（I）所示之喹啉酮衍生物之β型結晶和／或γ型結晶作為有效成分之製劑，具有優良之生體吸收性及安定性，且該喹啉酮衍生物之製劑特別極為有用於作為過敏性疾病治療用之製劑。

實施例

其次，依據實施例及參考例，更加詳細說明本發明，不用說，本發明並不限定於此些實施例之範圍。

（粉末X射線繞射測定法）

使用理學電機製RINT Ultima，以Cu-Kα射線、40kV、30mA之條件、2～60℃之範圍，依據常法進行測定。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（14）

（差示掃描熱量分析（DSC）法）

使用Perkin Elmer公司製DSC 7，以升溫速度20℃／分鐘之條件、50～250℃之範圍，依據常法進行測定。

（參考例1）α型結晶

氮氛圍氣下，於化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物1.00克中加入乙腈80毫升，並於50℃下攪拌2小時。將其於5℃中冷卻，並攪拌1小時後，將結晶於室溫中減壓乾燥，取得α型結晶966毫克。粉末X射線繞射測定結果示於第1圖之1（α），DSC分析結果示於第2圖之5（α）。DSC之吸熱波峰為於187℃察見。

（參考例2）β型結晶

氮氛圍氣下，於化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物1.00克中加入乙腈8毫升，並且加熱迴流並溶解。將其於室溫中冷卻，並攪拌1小時後，將結晶於30～50℃中減壓乾燥，取得β型結晶959毫克。粉末X射線繞射測定結果示於第1圖之2（β），DSC分析結果示於第2圖之6（β）。DSC之吸熱波峰為於150℃察見。

（參考例3）γ型結晶

氮氛圍氣下，於化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物1.00克中加入二氯甲烷10毫升及乙醇2毫升並溶解。於其中加入己烷25毫升並且攪拌1小時後，將結晶於室溫中減壓乾燥，取得γ型結晶953毫克。粉末X射線繞射測定結果示於第1圖之3（γ），DSC分析結果示於第2圖之7（γ）。DSC之吸熱波峰為於142℃察見。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（15）

（參考例4）δ型結晶

氮氛圍氣下，於化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物1.00克中加丙酮35毫升，並於50℃攪拌1小時。將其於5℃中冷卻，並攪拌1小時後，將結晶於室溫中減壓乾燥，取得δ型結晶909毫克。粉末X射線繞射測定結果示於第1圖之4(δ)，DSC分析結果示於第2圖之8(δ)。DSC之吸熱波峰為於180℃察見。

（參考例5）δ型結晶

氮氛圍氣下，於化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物1.00克中加乙醇8毫升，並且加熱迴流並溶解。將其於室溫中冷卻，並攪拌1小時後，將結晶於70～90℃中減壓乾燥，取得γ型結晶961毫克。粉末X射線繞射測定結果及DSC分析結果為與參考例3所得之γ型結晶相同。DSC之吸熱波峰為於180℃察見。

＜參考例6）各結晶型之磨碎物

使用自動瑪瑙乳鉢，將上述結晶型分別磨碎10分鐘所得之各結晶磨碎物，以同上述之Cu-Kα射線、40kV、30mA、2～60℃之條件測定之粉末X射線繞射圖為例，示於第3圖。第3圖之橫軸為表示角度、2θ（度），縱軸為表示強度（cps）。

第3圖中之9(α)為表示α型結晶磨碎物之粉末X射線繞射圖，10(β)為表示β型結晶磨碎物之粉末X射線繞射圖，11(γ)為表示γ型結晶磨碎物之粉末X射線繞射圖，12(δ)為表示δ型結晶磨碎物之粉末X射線繞射

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（16）

圖。各結晶之磨碎物為因結晶化度之降低，比磨碎前之各結晶型之粉末X射線繞射圖均為繞射波峰強度顯著降低。

又，第4圖中示出各結晶磨碎物以同上述之升溫速度20℃／分鐘，測定範圍50～200℃之條件下所測定之DSC曲線圖。第4圖之橫軸為表示溫度（℃），縱軸為表示吸熱（mW）。第4圖中之13（α）為表示α型結晶磨碎物之DSC曲線圖，14（β）為表示β型結晶磨碎物之DSC曲線圖，15（γ）為表示γ型結晶磨碎物之DSC曲線圖，16（δ）為表示δ型結晶磨碎物之DSC曲線圖。

於α型結晶磨碎物，在124℃附近察見非晶質部分之結晶化所伴隨的發熱波峰及α型結晶的吸熱波峰，又，於β型結晶磨碎物、γ型結晶磨碎物、及δ型結晶磨碎物則察見各結晶型之吸熱波峰為變得非常小，並且分別於170℃、157℃、及144℃附近，察見被推定為結晶轉移之發熱波峰和與α型結晶相同溫度的吸熱波峰。因此，所有結晶均經由磨碎而令結晶化度顯著降低，並且對各結晶型引起非晶質化。

（實施例1）於鼠中之吸收性試驗

對於化學式（I）之喹啉酮衍生物之各結晶型、及其磨碎物使用鼠，進行生體吸收性之比較。尚，化學式（I）所示之喹啉酮衍生物之各結晶型為使用自動瑪瑙乳　，分別磨碎10分鐘。

以下說明試驗方法。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（17）

對絕食16小時之SD系公鼠（6週齡）3隻，將試料100毫克／公斤使用胃探針經口投藥1回。將試料於0.5%甲基纖維素水溶液中懸浮，並且調製成100毫克／5毫升之濃度進行投藥。投藥後，經時使用肝素處理之玻璃管，由尾靜脈採血，並以HPLC法定量所得血漿中之喹啉酮衍生物濃度。

由各採血時點之喹啉酮衍生物之定量值，求出最高血漿中濃度（Cmax）及血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）。其結果示於表1。

尚，Cmax為由實測值求出，AUC為在測定時點為止由台型公式算出，且其後使用消失速度常數予以算出。比較例為記載化學式（I）之喹啉酮衍生物之各結晶型的Cmax、AUC。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 18）

表 1

試　　料	Cmax（μg/mL）	AUC（μg・h/mL）
α 型結晶磨碎物	33	253
β 型結晶磨碎物	67	586
γ 型結晶磨碎物	65	575
δ 型結晶磨碎物	63	597
α 型結晶	10	73
β 型結晶	41	375
γ 型結晶	38	325
δ 型結晶	51	512

如（表 1）中所示般，β 型結晶、γ 型結晶、及 δ 型結晶及其磨碎物為比 α 型結晶及其磨碎物之 Cmax 值及 AUC 值高，可判定吸收性優良。又，即使磨碎、未磨碎，亦為 β 型結晶、γ 型結晶、及 δ 型結晶為比 α 型結晶之吸收性優良。

（實施例 2）光安定性試驗

於透明之氣密容器中，氮氛圍氣下，將化學式（I）所示之喹啉酮衍生物之各結晶型分別充填 0.5 克，且於室於中，直射日光下保存 6 個月。

經時地以 HPLC 法，定量化學式（I）所示之喹啉酮衍生

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 19）

物之各結晶型含量並且比較安定性。以保存前視為100%之以殘存率表示之結果示於（表２）。

表２

保存期間	喹啉酮衍生物之殘存率（%）			
	α型結晶	β型結晶	γ型結晶	δ型結晶
0日	100	100	100	100
15日	99.1	98.7	98.9	96.2
1個月	97.3	96.8	96.5	91.4
6個月	85.1	84.5	84.1	57.3

如（表２）中所示般，各結晶型為經時地含量降低，且顯示出對光為不安定之傾向。特別地，δ型結晶於經過6個月時之殘存率為57.3%，判定為比其他結晶型為非常不安定。又，得知α型結晶、β型結晶、及γ型結晶為比δ型結晶較為安定。

（實施例3）包衣顆粒劑

包衣顆粒劑之製造例示於下。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
表
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 20）

（顆粒配方）

表 3

喹啉酮衍生物（β型結晶）	3.00克
乳糖	20.00克
澱粉	6.70克
明膠	0.30克
計	30.00克

（塗覆液組成）

表 4

羥丙基纖維素	40毫克
甘油脂肪酸酯	10毫克
氧化鈦	4毫克
滑石	5毫克
胭脂紅色素	1毫克
精製水	940毫克
計	1000毫克

於乳鉢內，將化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物β型結晶與等量之澱粉混合磨碎。於其中加入剩餘的乳糖、澱粉並且混合。另外於明膠300毫克中加入精製水10毫升，並加熱溶解，冷卻後一邊令其混合一邊加入乙醇10毫升，調製成明膠液，於先前之混合物中添加明膠液並且練合、造粒後、乾燥整粒、作成顆粒劑，並且使用上述

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（21）

之塗覆液15克，依常法予以塗覆，製造成包衣顆粒劑。

（實施例4）包衣錠劑

包衣錠劑之製造例示於下。

（素錠配方）

表5

喹啉酮衍生物（γ型結晶）	5毫克
乳糖	62毫克
澱粉	30毫克
滑石	2毫克
硬脂酸鎂	1毫克
計	100毫克／錠

（塗覆液組成）

表6

羥丙基纖維素	40毫克
甘油脂肪酸酯	10毫克
氧化鈦	4毫克
胭脂紅色素	1毫克
乙醇	945毫克
計	1000毫克

使用上述配合之30倍量進行製造。即，將化學式（I）所示之喹啉酮衍生物之γ型結晶之150毫克結晶，於乳內磨碎，於其中加入乳糖及澱粉並且混合。於上述配

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 22）

合物中加入10% 之澱粉糊並且練合、造粒。乾燥後，混合滑石及硬脂酸鎂，並依常法打錠成為素錠，並且使用上述之塗覆液1.8 克依常法進行塗覆，製造出包衣錠劑。

（實施例5） 包衣錠劑

包衣錠劑之製造例示於下。

表 7

喹啉酮衍生物（γ型結晶）	5毫克
乳糖	61毫克
澱粉	30毫克
滑石	2毫克
L-抗壞血酸	1毫克
硬脂酸鎂	1毫克
計	100毫克／錠

（塗覆液組成）

表 8

羥丙基纖維素	40毫克
甘油脂肪酸酯	10毫克
氧化鈦	4毫克
胭脂紅色素	1毫克
乙醇	945毫克
計	1000毫克

使用上述配合之30倍量進行製造。即，於化學式（I）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（23）

所示之喹啉酮衍生物之γ型結晶之150毫克結晶中加入L-抗壞血酸，於乳　內磨碎混合。於其中加入乳糖及澱粉並且充分混合。於上述配合物中加入10%之澱粉糊並且練合、造粒。乾燥後，混合滑石及硬脂酸鎂，並依常法打錠成為素錠，並且使用上述之塗覆液1.8克依常法進行塗覆，製造出包衣錠劑。

（實施例6）包衣錠劑

包衣錠劑之製造例示於下。

表9

喹啉酮衍生物（γ型結晶）	20毫克
6%羥丙基纖維素乳糖	75毫克
硬脂酸滑石	2毫克
馬鈴薯澱粉	3毫克
計	100毫克／錠

（塗覆液組成）

表8

羥丙基纖維素	40毫克
甘油脂肪酸酯	10毫克
氧化鈦	4毫克
滑石	5毫克
胭脂紅色素	1毫克
精製水	940毫克
計	1000毫克

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（24）

使用上述記載之30倍量進行製造。即，將羥丙基纖維素6克於適量之乙醇中溶解，並於其中加入乳糖94克並且練合。稍微乾燥後，以60號篩予以整粒，作成6%羥丙基纖維素乳糖。又，將硬脂酸鎂和滑石以1:4之比例混合，作成硬脂酸滑石。

將化學式（I）所示之喹啉酮衍生物之γ型結晶、6%羥丙基纖維素乳糖、硬脂酸滑石及馬鈴薯澱粉充分混合，依常法打錠，作成素錠，並且使用上述塗覆液1.5克依常法進行塗覆，製造出包衣錠劑。

（實施例7）包衣錠劑

包衣錠劑之製造例示於下。

（素錠配方）

表11

喹啉酮衍生物（γ型結晶）	20毫克
蔗糖脂肪酸酯	73毫克
硬脂酸滑石	2毫克
馬鈴薯澱粉	3毫克
計	100毫克／錠

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 25）

（塗覆液組成）

表12

羥丙基纖維素	40毫克
甘油脂肪酸酯	10毫克
氧化鈦	4毫克
滑石	5毫克
胭脂紅色素	1毫克
精製水	940毫克
計	1000毫克

使用上述記載之30倍量進行製造。即，將羥丙基纖維素6克於適量之乙醇中溶解，並於其中加入乳糖94克並且練合。稍微乾燥後，以60號篩予以整粒，作成6%羥丙基纖維素乳糖。又，將硬脂酸鎂和滑石以1:4之比例混合，作成硬脂酸滑石。

於化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物之γ型結晶中，加入蔗糖脂肪酸酯並且充分混合，其次將6%羥丙基纖維素乳糖、硬脂酸滑石及馬鈴薯澱粉加入並且充分混合，依常法打錠，作成素錠，並且使用上述塗覆液1.5克依常法進行塗覆，製造出包衣錠劑。

（實施例8）糖衣錠

糖衣錠之製造例示於下。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 26）

（素錠配方）

表13

喹啉酮衍生物（β型結晶）	60毫克
乳糖	93毫克
玉米澱粉	38毫克
羥丙基纖維素	6毫克
滑石	2毫克
硬脂酸鎂	1毫克
計	200毫克／錠

（再塗覆液組成）

表14

白糖	850毫克
阿拉伯膠粉末	50毫克
精製水	450毫克
計	1350毫克

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 27）

（平滑液組成）

表15

白糖	850毫克
明膠	5毫克
阿拉伯膠粉末	20毫克
精製水	450毫克
沈澱碳酸鈣	1000毫克
色素液	5毫克
計	2330毫克

（著色液組成）

表16

白糖	850毫克
明膠	5毫克
精製水	450毫克
色素液	3毫克
計	1308毫克

（修飾液組成）

表17

白糖	850毫克
精製水	450毫克
色素液	3毫克
計	1303毫克

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（28）

（色素液組成）

表18

紅色3號	30毫克
精製水	270毫克
計	300毫克

使用上述化合物各300倍量進行製造。即，於乳鉢內，將18克化學式（I）之喹啉酮衍生物之β型結晶充分磨碎，並於其中加入乳糖及玉米澱粉且充分混合。於羥丙基纖維素中加入適量之精製水，且添加至上述之混合物中，並且練合造粒。

乾燥後，混合滑石及硬脂酸鎂，並依常去打錠成為素錠，並且使用上述之再塗覆液1.00克，平滑液1.73克、著色液0.97克、修飾液0.97克，依據常法經過再塗覆、平滑、著色、修飾、磨光工程，製造出糖衣錠。

（實施例9）10毫克膠囊劑

膠囊劑之製造例示於下。

表19

喹啉酮衍生物（β型結晶）	300毫克
乳糖	2000毫克
澱粉	670毫克
明膠	30毫克
計	3000毫克

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（29）

以實施例3同樣之方法製造顆粒，並將該顆粒100毫克分別充填至具有遮光性之膠囊中，製造出膠囊劑。

（實施例10）20毫克膠囊劑

膠囊劑之製造例示於下。

表20

喹啉酮衍生物	600毫克
乳糖	1500毫克
澱粉	651毫克
蔗糖脂肪酸酯	150毫克
結晶纖維素	60毫克
羥丙基纖維素	39毫克
計	3000毫克

於乳　內，於化學式（I）所示之喹啉酮衍生物之β型結晶中，加入蔗糖脂肪酸酯並且充分混合。於其中加入乳糖、澱粉及結晶纖維素並且充分混合。另外於羥丙基纖維素中加入適量之精製水，且添加至上述之混合物中，並且練合造粒。乾燥後、整粒作成顆粒劑。將該顆粒100毫克分別充填至具有遮光性之膠囊中，製造出膠囊劑。

（實施例11）50毫克膠囊劑

膠囊劑之製造例示於下。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（30）

表21

喹啉酮衍生物	1500毫克
乳糖	1025毫克
澱粉	376毫克
結晶纖維素	60毫克
羥丙基纖維素	39毫克
計	3000毫克

於乳鉢內，於化學式（I）所示之喹啉酮衍生物之β型結晶中加入乳糖、澱粉及結晶纖維素並且充分混合。另外於羥丙基纖維素中加入適量之精製水，且添加至上述之混合物中，並且練合造粒。乾燥後、整粒作成顆粒劑。將該顆粒100毫克分別充填至具有遮光性之膠囊中，製造出膠囊劑。

（實施例12）50毫克膠囊劑

膠囊劑之製造例示於下。

表22

喹啉酮衍生物	1500毫克
乳糖	875毫克
澱粉	376毫克
L-抗壞血酸	150毫克
結晶纖維素	60毫克
羥丙基纖維素	39毫克
計	3000毫克

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 31）

於乳鉢內，於化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物之β型結晶中，加入L-抗壞血酸並且充分混合。於其中加入乳糖、澱粉及結晶纖維素並且充分混合。另外於羥丙基纖維素中加入適量之精製水，且添加至上述之混合物中，並且練合造粒。乾燥後、整粒作成顆粒劑。將該顆粒100毫克分別充填至具有遮光性之膠囊中，製造出膠囊劑。

（實施例13）50毫克膠囊劑

膠囊劑之製造例示於下。

表23

喹啉酮衍生物	1500毫克
乳糖	875毫克
澱粉	376毫克
蔗糖脂肪酸酯	150毫克
結晶纖維素	60毫克
羥丙基纖維素	39毫克
計	3000毫克

於乳鉢內，於化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物之β型結晶中，加入蔗糖脂肪酸酯並且充分混合。於其中加入乳糖、澱粉及結晶纖維素並且充分混合。另外於羥丙基纖維素中加入適量之精製水，且添加至上述之混合物中，並且練合造粒。乾燥後、整粒作成顆粒劑。將該顆粒100毫克分別充填至具有遮光性之膠囊中，製造出膠囊

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 32）

劑。

（實施例14）50毫克膠囊劑

膠囊劑之製造例示於下。

表24

喹啉酮衍生物	1500毫克
乳糖	875毫克
澱粉	376毫克
蔗糖脂肪酸酯	75毫克
L-抗壞血酸	75毫克
結晶纖維素	60毫克
羥丙基纖維素	39毫克
計	3000毫克

於乳鉢內，於化學式（I）所示之喹啉酮衍生物之β型結晶中，加入L-抗壞血酸及蔗糖脂肪酸酯並且充分混合。於其中加入乳糖、澱粉及結晶纖維素並且充分混合。另外於羥丙基纖維素中加入適量之精製水，且添加至上述之混合物中，並且練合造粒。乾燥後、整粒作成顆粒劑。將該顆粒100毫克分別充填至具有遮光性之膠囊中，製造出膠囊劑。

（實施例15）製劑之安定性試驗

使用實施例11、12、13中製造之顆粒劑，實施安定性試驗。

於褐色之氣密容器中，分別充填0.5克實施例11、12

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 33）

、13中製造之顆粒劑，並於80℃相對濕度50% 以下保存二週，且以HPLC法定量化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物之含量，比較安定性。將保存前視為100%之以殘存率表示之結果，示於表25。

表25

保存期間	喹啉酮衍生物之殘存率（%）		
	實施例11	實施例12（5%抗壞血酸）	實施例13（5%蔗糖脂肪酸酯）
0日	100	100	100
14日	89.3	100	97.4

如（表25）中所示般，不含有抗壞血酸及蔗糖脂肪酸酯之製劑，於14日後之殘存率為89.3%，而含有抗壞血酸及蔗糖脂肪酸酯之製劑殘存率分別為100%及97.4%。因此，經由含有抗壞血酸及蔗糖脂肪酸酯，可提高安定性。

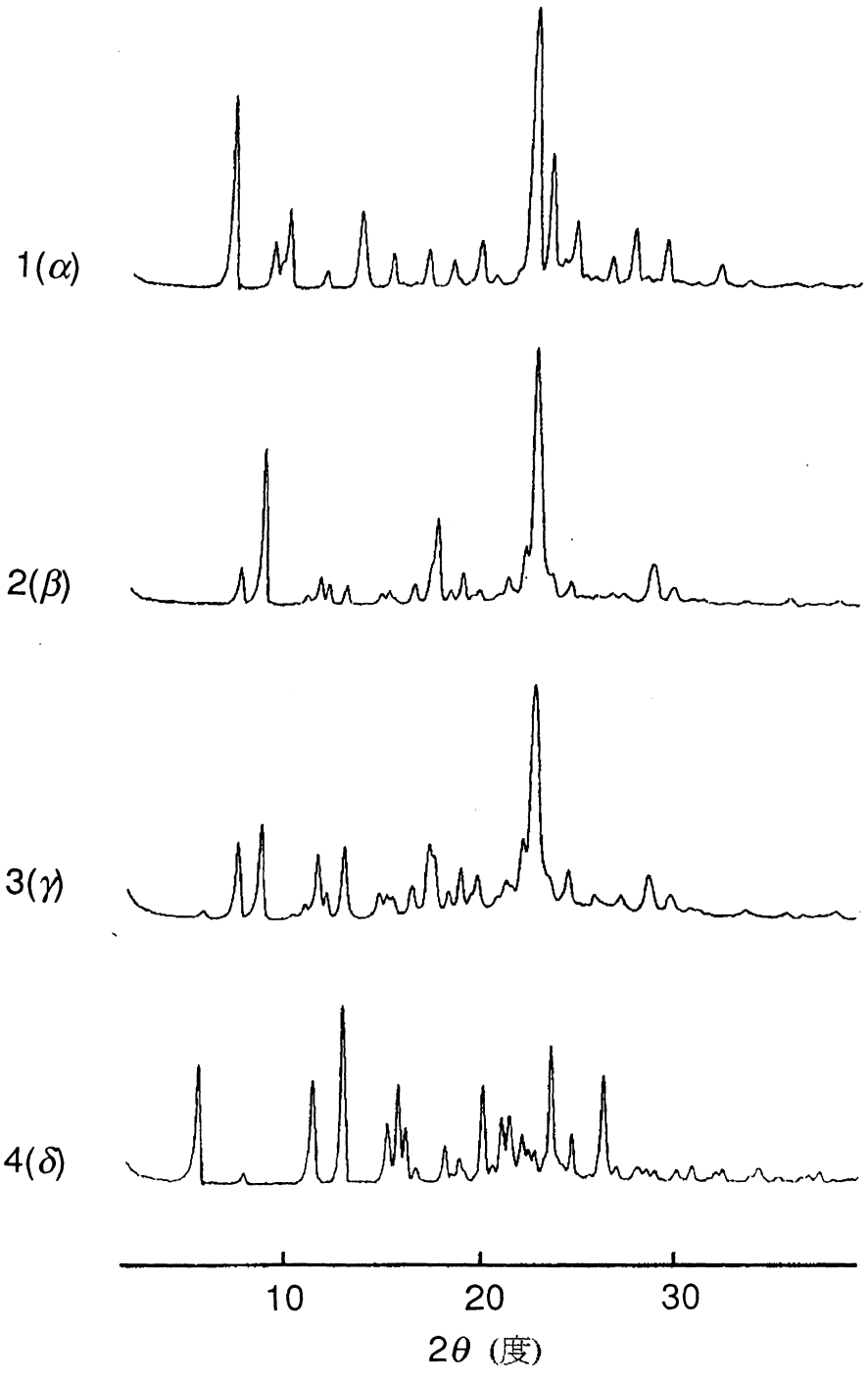
產業上之可利用性

本發明為提供可作為醫藥，特別為抗過敏劑之有用之化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物之β型結晶和／或γ型結晶作為有效成分，生體吸收性及安定性優良之喹啉酮衍生物製劑，及其製法。

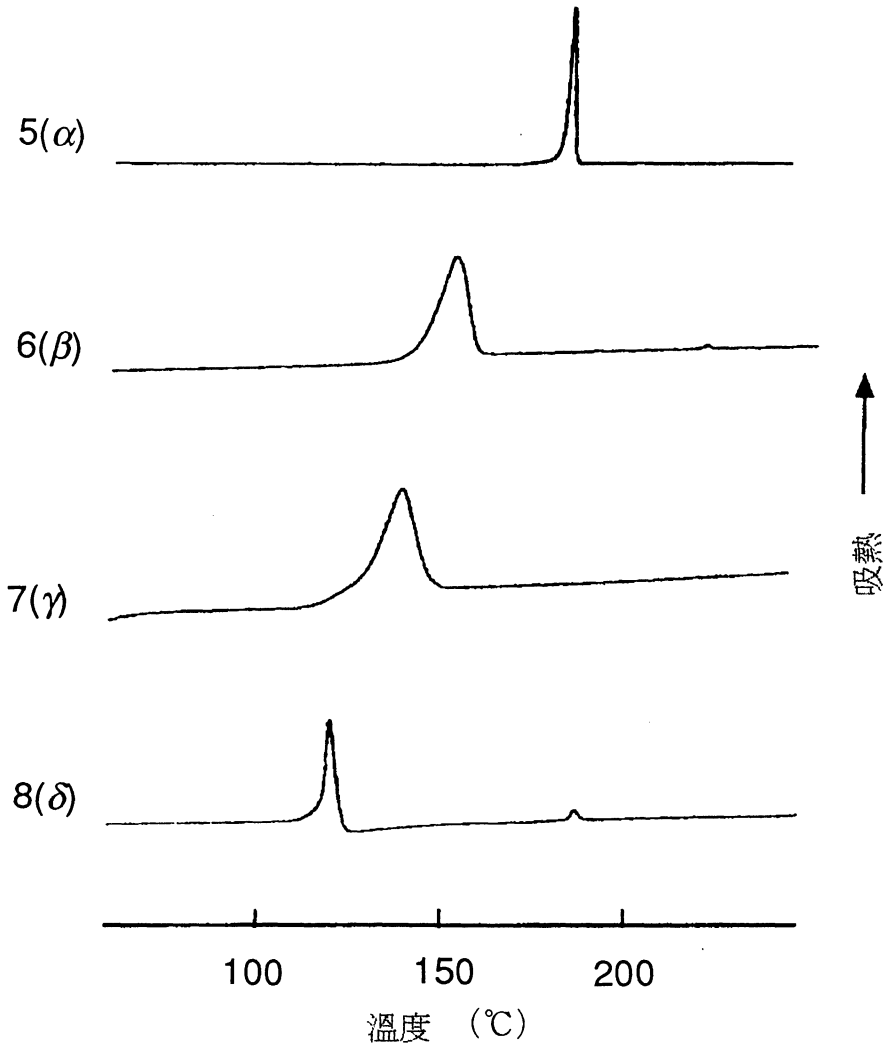
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

公告本

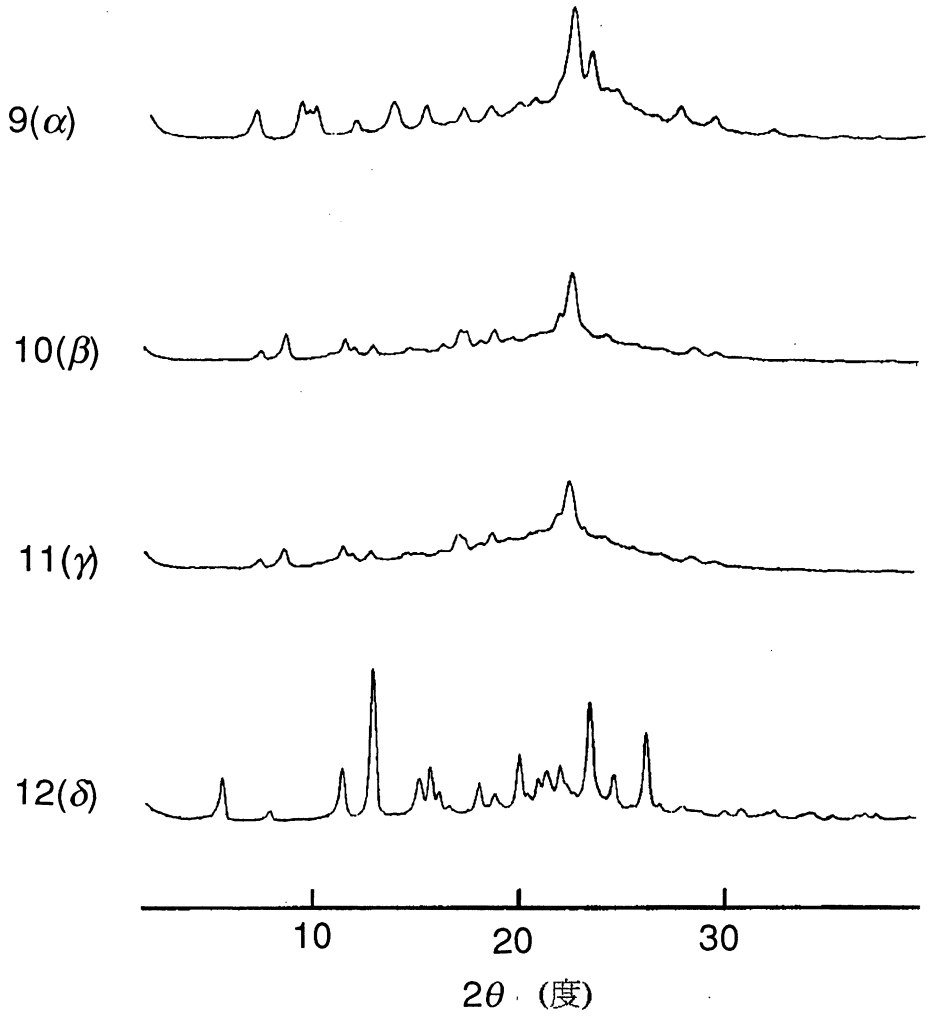
第1圖



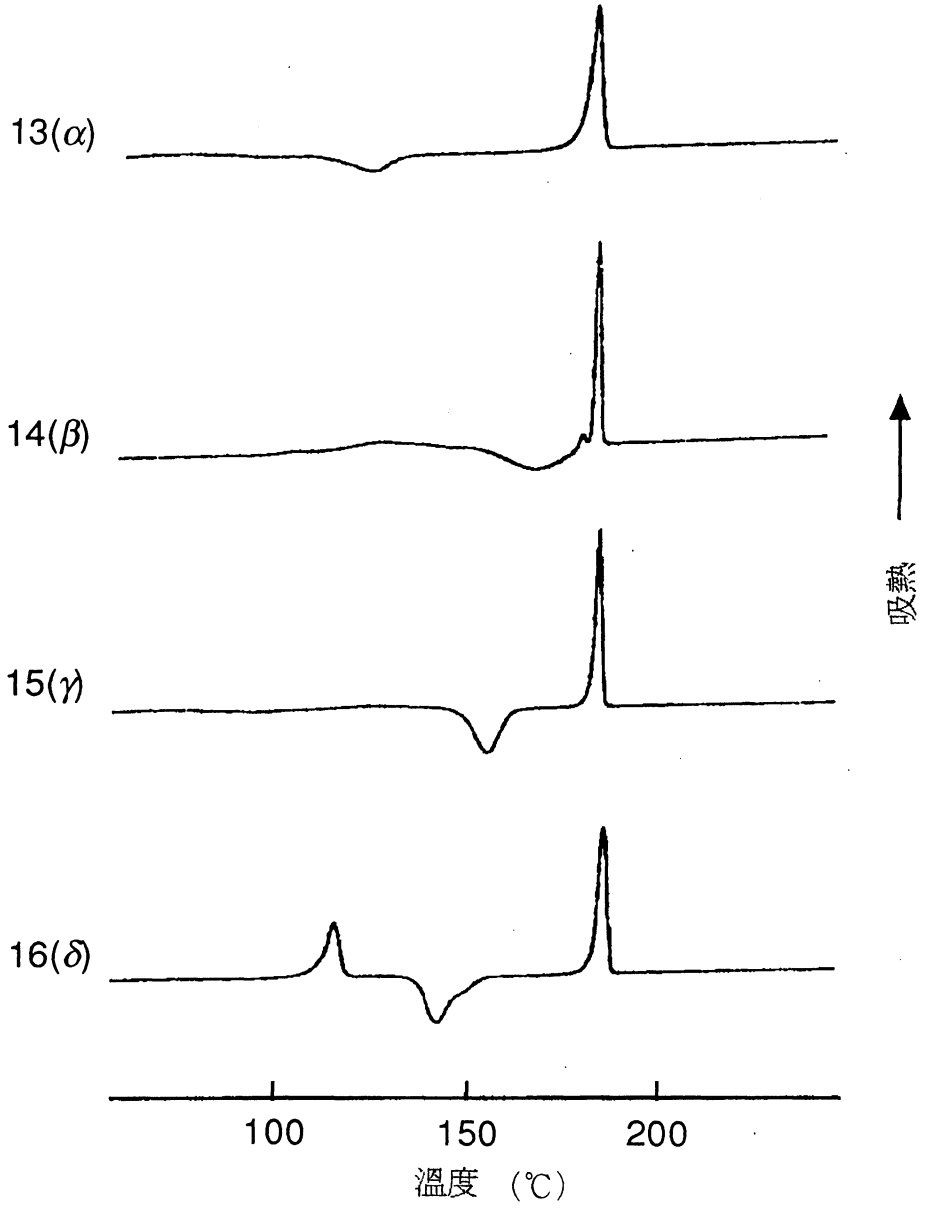
第2圖



第3圖



第4圖



93.12.28 正本

A4
C4

9915517

申請日期	1999,9,13
案號	88115731
類別	A61K9/28, 9/48, 31/47

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書

一、發明 新型 名稱	中文	喹啉酮衍生物製劑 （93年12月28日修正）
	英文	QUINOLINONE DERIVATIVE PREPARATION
二、發明 創作 人	姓名	1.木村信之 2.福井啟之 3.高垣秀次 4.村竹菜穗子
	國籍	1-4 皆屬日本
	住、居所	1.千葉縣佐倉市鏑木町379-13 2.千葉縣佐倉市大崎台1-27-1、B-106 3.千葉縣佐倉市六崎826-18 4.埼玉縣浦和市鹿手袋1-27-1
三、申請人	姓名（名稱）	大日本油墨化學工業股份有限公司 （大日本インキ化學工業株式會社）
	國籍	日本
	住、居所（事務所）	東京都板橋區坂下3丁目35番58號
	代表人姓名	奧村晃三

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

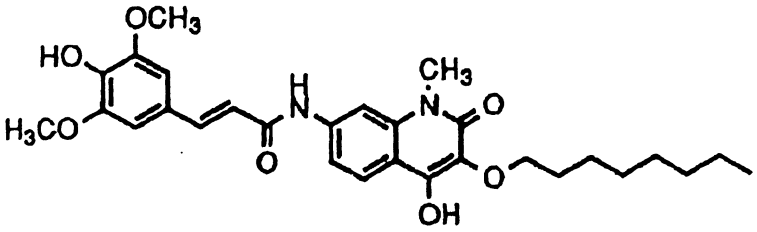
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

裝 訂 線

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：　喹啉酮衍生物製劑　）

本發明所欲解決之課題為提供可作為醫藥，特別為抗過敏劑之有用的化學式（Ⅰ）所示之喹啉酮衍生物的β型結晶和／或γ型結晶作為有效成分，且生體吸收性及安定性優良之喹啉酮衍生物製劑，及其製法。提供以化學式（Ⅰ）

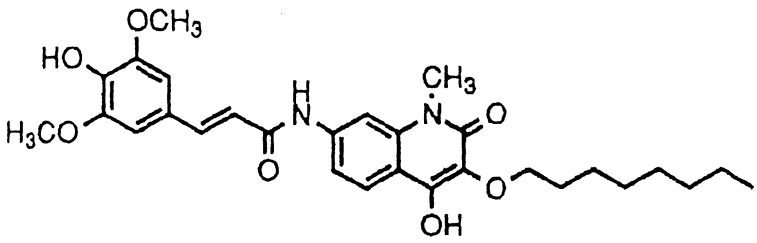


所示之喹啉酮衍生物之β型結晶和／或γ型結晶作為有效成分之喹啉酮衍生物製劑，及其製法。

英文發明摘要（發明之名稱：　QUINOLINONE DERIVATIVE PREPARATION　）

The objective to be solved by the present invention is provided a medicine, especially a quinolinone derivative preparation which uses the β form crystal and/or γ form crystal of quinolinone derivative shown by formula (Ⅰ) as its active ingredient of anti anaphylactic agent and which is excellent in living body absorption and stability, and process for preparing thereof.

Quinolinone derivative preparation which comprises β form crystal and/or γ form crystal of quinolinone derivative shown by formula (Ⅰ):



as its active ingredient, and process for preparing thereof are provided.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

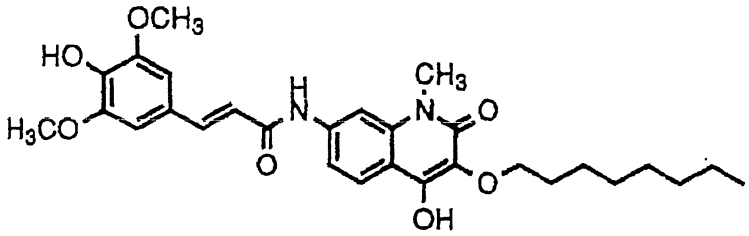
六、申請專利範圍

第 88115731 號「喹啉酮衍生物製劑」專利案

(93 年 12 月 28 日修正)

六申請專利範圍：

1.一種喹啉酮衍生物製劑，其爲以化學式(I)



所示之喹啉酮衍生物之β型結晶和／或γ型結晶作爲有效成分，爲具有遮光性之膠囊、包衣顆粒、包衣錠劑、或糖衣錠之劑型。

2.如申請專利範圍第 1 項之喹啉酮衍生物製劑，其中β型結晶和／或γ型結晶爲由乙醇之再結晶所取得。

3.如申請專利範圍第 1 或 2 項之喹啉酮衍生物製劑，其中再含有抗氧化劑和／或潤滑劑。