[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 31/4704
A61P 37/08

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02122651.2

[45] 授权公告日 2005 年 8 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 1214791C

[22] 申请日 2002.6.18 [21] 申请号 02122651.2
[30] 优先权
[32] 2001.6.20 [33] JP [31] 187138/2001
[71] 专利权人 大日本油墨化学工业株式会社
地址 日本东京
[72] 发明人 窪田隆二 荒谷弘 小畑香树
木村信之 福井启之 高垣秀次
审查员 周 英

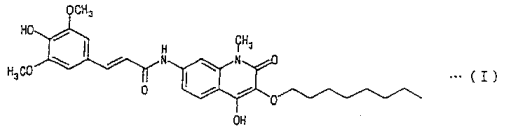
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 杨宏军

权利要求书 2 页 说明书 20 页 附图 5 页

[54] 发明名称 喹啉酮衍生物药物组合物及其制备方法

[57] 摘要

含有结构式(I)表示的喹啉酮衍生物的药物组合物，该喹啉酮衍生物是具有 0.5～10μm 的平均粒径、粒径为 15μm 以下的粒子的比例占 90%以上的粒径分布，且熔解焓为 30J/g 以上的粒子，所说的粒子的表面用含有水溶性高分子的水溶性组合物被覆。该喹啉酮衍生物的药物组合物的有效成分可以在消化道内迅速溶出，并且保持长期稳定性。

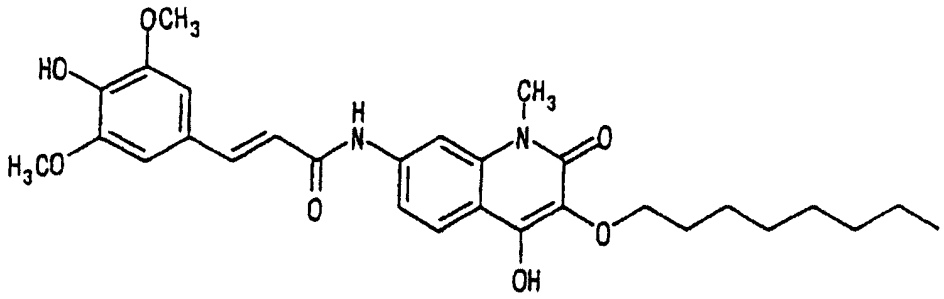


… (I)

ISSN1008-4274

知识产权出版社出版

1. 含有喹啉酮衍生物的药物组合物，其特征是含有结构式（I）



…（I）

表示的喹啉酮衍生物，该喹啉酮衍生物是具有 0.5～10μm 的平均粒径、粒径为 15μm 以下的粒子的比例占 90％以上的粒径分布，且熔解焓为 30J/g 以上的粒子，所说的粒子的表面用含有水溶性高分子的水溶性组合物被覆，同时所说的水溶性高分子的含量相对于 100 质量份喹啉酮衍生物为 0.5～12 质量份。

2. 权利要求 1 记载的药物组合物，其中水溶性高分子是纤维素衍生物。

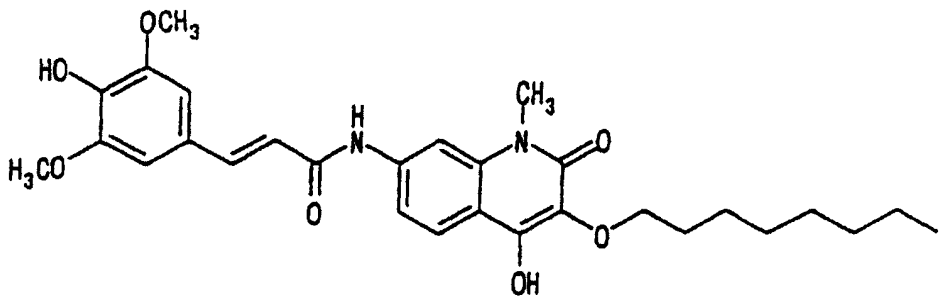
3. 权利要求 1 记载的药物组合物，其中水溶性组合物含有水溶性高分子和表面活性剂。

4. 权利要求 3 记载的药物组合物，其中表面活性剂是阴离子表面活性剂。

5. 权利要求 1-4 任一项记载的药物组合物，其中还含有崩解剂。

6. 权利要求 5 记载的药物组合物，其中崩解剂是从交联羧甲基纤维素钠、低取代度羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基淀粉钠以及交联聚乙烯吡咯烷酮中选择的至少一种。

7. 含有喹啉酮衍生物的药物组合物的制造方法，其特征是将结构式（I）



…（I）

表示的喹啉酮衍生物粉碎成具有 0.5～10μm 的平均粒径、粒径为15μm 以下的粒子的比例占 90％以上的粒径分布，且熔解焓为 30J/g 以上的粒子的第 1 工序，和将上述第 1 工序得到的粒子用含有水溶性高分子的水溶性组合物被覆，并使所说的水溶性高分子的含量相对于 100 质量份喹啉酮衍生物达到 0.5～12 质量份的第 2 工序。

8. 权利要求 7 记载的制造方法，其中第一工序是使用喷射式粉碎法进行的。

9. 权利要求 7 记载的制造方法，其中水溶性组合物还含有表面活性剂。

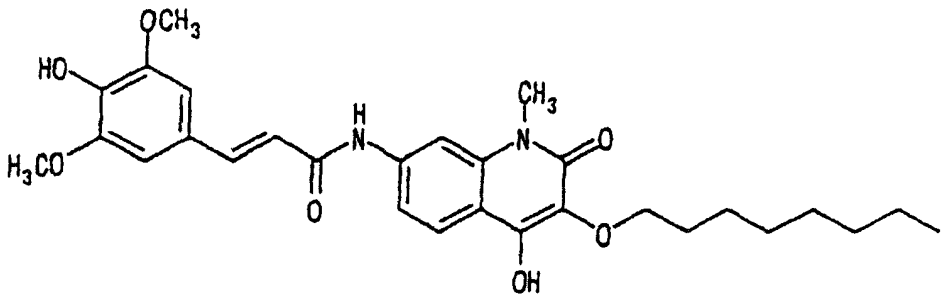
喹啉酮衍生物药物组合物及其制备方法

发明领域

本发明涉及含有作为抗过敏剂有用的喹啉酮衍生物的药物组合物及其制备方法。

背景技术

结构式（I）



…（I）

表示的喹啉酮衍生物，是在特开平 9－255659 号公报（对应的美国专利第 5942521 号）中公开的混合物，对于生物体的毒性低，是一种有用的抗过敏剂，对于即时型哮喘、迟延型哮喘、支气管哮喘、小儿哮喘、过敏性肺炎、特应性皮炎、过敏接触性皮肤炎、荨麻疹、湿疹、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎、花粉症、食物过敏、过敏性肠胃炎、过敏性大肠炎、药物过敏、自身免疫性疾病，特别是对即时型过敏性疾病和延迟型过敏性疾病有效。

但是，因为上述的喹啉酮衍生物是难溶性药物，所以按照上述公报中记载的方法制备的药物制剂在口服给药时在消化道内的溶出速度不充分，吸收率或吸收速度有变化的可能性。因此期待开发一种喹啉酮衍生物在消化道内的溶出速度提高了的、吸收性改善的药物组合物。

另一方面，在特开平 11－255649 中公开了，在上述喹啉酮衍生物中存在α、β、γ、δ形 4 种结晶多形，其中的β和γ形结晶比α形结晶的生物体吸收性好。在该公报中还记载了用自动玛瑙乳钵粉碎喹啉酮衍生物的各结晶形 10 分钟左右，粉碎后的粒子与粉碎前相比提高了生物体吸收性。

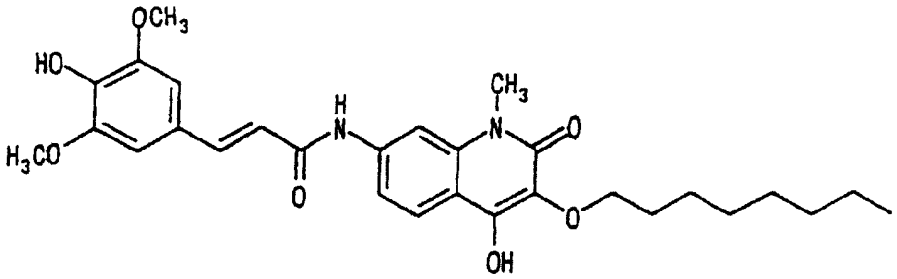
但是，如果用这种方法粉碎喹啉酮衍生物，则喹啉酮衍生物结晶的结晶化度降低，结果导致得到的喹啉酮衍生物的物理化学稳定性降低，这是该方法存在的问题。

发明概述

本发明的目的在于提供一种可以在消化道内迅速溶出有效成分、且保存稳定性优良的喹啉酮衍生物药物组合物及其制备方法。

为实现上述目的，本发明人经锐意研究，结果发现，将喹啉酮衍生物粒子一边维持其熔解焓在高水平一边粉碎成具有 0.5～10μm 的平均粒径、粒径为 15μm 以下的粒子的比例占 90％以上的粒径分布的粒子，再将所说的粒子用含有水溶性高分子的水溶性组合物被覆，由此可以提高在消化道内的溶出速度且可提高长期保存的稳定性，从而完成了本发明。

也就是说，本发明提供了含有结构式（Ⅰ）



…（Ⅰ）

表示的喹啉酮衍生物的药物组合物，该喹啉酮衍生物是具有 0.5～10μm 的平均粒径、粒径为 15μm 以下的粒子的比例占 90％以上的粒径分布，且熔解焓为 30J/g 以上的粒子，所说的粒子表面用含有水溶性高分子的水溶性组合物被覆。

本发明还提供了喹啉酮衍生物药物组合物的制备方法，其特征在于包括第 1 和第 2 工序，第一工序是将结构式（Ⅰ）表示的喹啉酮衍生物粉碎成具有 0.5～10μm 的平均粒径、粒径为 15μm 以下的粒子的比例占 90％以上的粒径分布，且熔解焓为 30J/g 以上的粒子；第 2 工序是将第 1 工序得到的粒子用含有水溶性高分子的水溶性组合物被覆。

本发明的药物组合物中的结构式（Ⅰ）表示的喹啉酮衍生物可以迅速在消化道内溶出，且保存稳定性优良，所以可以作为对以下疾病有效的抗过敏剂使用：即时型哮喘、迟延型哮喘、支气管哮喘、小儿哮喘、过

敏性肺炎、特应性皮炎、过敏接触性皮肤炎、荨麻疹、湿疹、过敏性鼻炎、花粉症、食物过敏、过敏性肠胃炎、过敏性大肠炎、药物过敏、自身免疫性疾病，特别是即时型过敏性疾病和延迟型过敏性疾病。

另外，特开平 9－255659 号公报和美国专利第 5942521 号在本说明书中引用。

附图说明

图 1 是喹啉酮衍生物的粉碎前后的粉末 X 线衍射图。

图 2 是表示喹啉酮衍生物在粉碎前后的溶出时间和溶出率之间关系的图表。

图 3 是表示被覆喹啉酮衍生物的水溶性高分子的种类不同的情况下溶出时间和溶出量之间关系的图表。

图 4 是表示被覆喹啉酮衍生物的羟丙基纤维素的添加率与喹啉酮衍生物药物组合物的崩解时间的关系的图表。

图 5 是表示被覆喹啉酮衍生物的羟丙基纤维素的添加率变化时的喹啉酮衍生物药物组合物的溶出率与溶出时间的关系的图表。

图 6 是表示喹啉酮衍生物药物组合物中添加的崩解剂的种类与喹啉酮衍生物药物组合物的崩解时间的关系的图表。

图 7 是表示喹啉酮衍生物药物组合物中添加的崩解剂的种类与喹啉酮衍生物药物组合物的溶出时间和溶出率的关系的图表。

图 8 是表示添加 Ac-Di-Sol 作为崩解剂时喹啉酮衍生物药物组合物的溶出时间与溶出率的关系的图表。

图 9 是表示被覆水溶性高分子和表面活性剂的喹啉酮衍生物药物组合物的溶出时间和溶出量的关系的图表。

在本发明中，所说的“喹啉酮衍生物具有 0.5～10μm 的平均粒径、粒径为 15μm 以下的粒子的比例占 90％以上的粒径分布”，是指用气体力学飞行时间方式干式粒度分布测定装置（areosizer: Central 科学贸易）测定喹啉酮衍生物的粒径分布时得到的在体积基准分布中的空气动力学平均粒径为 0.5-10μm，空气动力学粒径 15μm 以下的粒子的比例占 90％

以上的粒径分布。

本发明使用的喹啉酮衍生物，对其结晶型没有特别的限定，但为了使本发明的药物组合物具有较好的生物体吸收性和稳定性，上述喹啉酮衍生物优选β型或γ型。另外，关于这样的结晶多型也可以通过粉末 X 线衍射以及差示扫描热量分析（DSC）等进行特定。

本发明使用的喹啉酮衍生物，其平均粒径为 0.5～10μm，优选 1～5μm。当平均粒径低于 0.5μm 时，喹啉酮衍生物的物理化学的稳定性显著降低，超过 10μm 时，喹啉酮衍生物在生物体内难以迅速溶出。

另外，本发明使用的喹啉酮衍生物中，粒径在 15μm 以下的粒子比例占 90%以上的粒径分布，优选 10μm。当粒径大于 15μm 的粒子比例超过 10%时，喹啉酮衍生物在生物体内难以迅速溶出。

再有，本发明使用的喹啉酮衍生物，其熔解焓（ΔH）在 30J/g 以上，优选在 35J/g 以上。当熔解焓低于 30J/g 时，喹啉酮衍生物的物理化学稳定性显著降低。关于本发明中的熔解焓，是从差示扫描热量分析（DSC）中伴随喹啉酮衍生物结晶熔解时的吸热峰得到的值，是结晶化度的指标。

本发明使用的喹啉酮衍生物，是通过在被粉碎成上述状态的粒子上被覆含有水溶性高分子的水溶性组合物而得到的。即，当本发明使用的喹啉酮衍生物的粒径以及熔解焓满足上述条件时，该喹啉酮衍生物的表面疏水性高，在生物体内的溶出速度不够，所以通过表面被覆含有水溶性高分子的水溶性组合物，可以改善亲水性，使快速溶出成为可能。

作为上述的水溶性高分子，没有特别的限定，例如羟丙基纤维素（HPC）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠（CMC-Na）、羟乙基纤维素等纤维素衍生物，聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇等合成高分子，茁霉多糖、糊精等淀粉衍生物，其中优选羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素等纤维素衍生物，更优选羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠。

这些水溶性高分子可以单独使用，也可以根据需要将两种以上混合使用。

本发明的水溶性高分子的使用量没有特别限制，相对于喹啉酮衍生物 100 质量份优选使用 0.5～12 质量份，更优选 1～10 质量份。另外在将两种以上水溶性高分子混合使用时，相对于喹啉酮衍生物 100 质量份，水溶性高分子的合计量优选为 0.5～12 质量份，更优选 1～10 质量份。

当水溶性高分子的使用量相对于喹啉酮衍生物低于 0.5 质量份时，喹啉酮衍生物的亲水性不能得到充分改善，也无法得到较快的溶出速度，当超过 12 质量份时，大多数情况下亲水性被充分改善，但由于被覆的水溶性高分子自身的溶解时间延长，也无法得到较快的喹啉酮衍生物的溶出速度。

本发明使用的水溶性组合物优选含有表面活性剂。通过使用表面活性剂与上述的水溶性高分子共同被覆在喹啉酮衍生物的表面，可以带来喹啉酮衍生物在生物体内更优良的溶出特性。

作为上述的表面活性剂，例如蔗糖脂肪酸酯、聚氧乙烯硬化蓖麻油、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯醇、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、烷基硫酸盐、烷基苯磺酸盐、磺基琥珀酸酯盐。

其中作为阴离子表面活性剂的烷基硫酸盐，优选烷基苯磺酸盐、磺基琥珀酸酯盐。作为烷基磺酸酯盐例如月桂基硫酸钠，作为磺基琥珀酸酯盐例如磺琥辛酯钠。这些表面活性剂可以单独使用，也可以根据需要将两种以上混合使用。

相对于与喹啉酮衍生物 100 质量份，优选表面活性剂的使用量为 0.1～20 质量份，更优选 0.1～10 质量份。在将两种以上的表面活性剂混合使用时，表面活性剂的合计量相对于喹啉酮衍生物 100 质量份优选为 0.1～20 质量份，更优选 0.1～10 质量份。

本发明的药物组合物即使单独使用也表现出了十分迅速的溶出速度，但为了进一步提高溶出速度，优选添加崩解剂。作为崩解剂，例如玉米淀粉、羟丙基淀粉、羧甲基淀粉钠、部分α化的淀粉等淀粉及其衍生物，羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、低取代度羟丙基纤维素等纤维素及其衍生物，交联聚乙烯吡咯烷酮等合成高分子等。其中优选交联羧甲基纤维素钠、低取代度羟丙基纤维素、羧甲基纤

维素钙、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮。这些崩解剂可以单独使用，也可以根据需要将两种以上混合使用。

相对于与喹啉酮衍生物 100 质量份，优选崩解剂的使用量为 1～30 质量份，更优选 3～20 质量份。在将两种以上的崩解剂混合使用时，崩解剂的合计量相对于喹啉酮衍生物 100 质量份优选为 1～30 质量份，更优选 3～20 质量份。

通过上述方法得到的本发明的药物组合物，只要含有上述喹啉酮衍生物作为有效成分，则其具体的处方以及剂型没有特别的限制，例如可以在添加赋形剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、包衣剂、抗氧化剂、香料、着色剂后，制成散剂、颗粒剂、干糖浆剂、片剂、咀嚼片、糖衣片、发泡片、胶囊剂、丸剂等剂型的药物组合物。这些药物组合物的制造方法，可以根据药物组合物的剂型，由从业者采用适当的方法。

作为赋形剂，例如淀粉及其衍生物（糊精、羧甲基淀粉等）、纤维素及其衍生物（甲基纤维素、羟丙基纤维素等）、糖类（乳糖、D-甘露醇、葡萄糖等）、硅酸及硅酸盐类（天然硅酸铝、硅酸镁）、碳酸盐（碳酸钙、碳酸镁、碳酸氢钠等）、氢氧化铝镁、合成水滑石、聚氧乙烯衍生物、单硬脂酸甘油酯、山梨聚糖单油酸酯等。

作为上述的粘合剂，例如淀粉及其衍生物（α化淀粉、糊精等），纤维素及其衍生物（乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素等），阿拉伯胶、黄耆胶、明胶、糖类（葡萄糖、白糖等）、乙醇、聚乙烯醇。

作为上述的润滑剂，例如硬脂酸、硬化油、硬脂酸钙、硬脂酸镁、滑石、硅酸及其盐类（轻质无水硅酸、天然硅酸铝等）、氧化钛、磷酸氢钙、干燥无水氧化铝凝胶、聚乙二醇。

作为上述的包衣剂，例如纤维素衍生物（羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙酸邻苯二酸纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二酸酯等）、虫胶、聚乙烯醇类、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡啶类（聚-2-乙烯基吡啶、聚-2-乙烯基-5-乙基吡啶等）、聚乙酸乙烯乙酰基二乙基氨基酯、聚乙烯醇邻苯二酸酯、甲基丙烯酸酯.甲基丙烯酸共聚物。

作为上述的抗氧化剂，例如亚硫酸盐类（亚硫酸钠、亚硫酸氢钠等）、雕白粉、异抗坏血酸、L-抗坏血酸、半胱氨酸、硫代甘油、丁基羟基苯甲醚、二丁基羟基甲苯、没食子酸丙酯、抗坏血酸棕榈酸酯、dl-α-生育酚。

作为上述的香料，例如 dl-α-薄荷醇、l-薄荷醇、糖精、薄荷香料、香草香料、橙皮油、薄荷油、桉叶油、桂皮油。

作为上述着色剂，例如靛胭脂、焦糖、核黄素、食用焦油色素、氧化铁、氧化钛、β-胡萝卜素、叶绿素、沉淀色料。

另外本发明的药物组合物中上述结构式（Ⅰ）表示的喹啉酮衍生物的含有量根据剂型不同而不同，一般优选 0.01～99.5 质量%。

下面说明本发明的喹啉酮衍生物药物组合物的制造方法。

首先说明本发明的制造方法的第 1 工序。

根据以往技术方法制造得到的喹啉酮衍生物，通常为平均粒径是 20～150μm 的粒子。但是具有这种粒径的粒子在生物体中难以溶出。

用于粉碎喹啉酮衍生物的装置，只要是可以将粉碎后的喹啉酮衍生物粒子维持在高水平的熔解焓，粒子具有 0.5～10μm 的平均粒径并且粒径 15μm 以下的粒子的比例占 90%以上的粒径分布的装置即可，例如冲击式粉碎机（锤式粉碎机）、球式粉碎机、湿式粉碎机、喷射式磨机，其中优选使用喷射式磨机。通过使用喷射式磨机，可以在比较温和的条件下进行结晶粉碎，同时粉碎时结晶的熔解焓可以维持在高水平上。

另外，在特开平 11-255649 号公报中，记载了将喹啉酮衍生物用自动玛瑙乳钵研磨 10 分钟可以提高在生物体的吸收性，但通过这种研磨被粉碎的喹啉酮衍生物结晶的结晶化度降低，结果由于该熔解焓降低至 30J/g 以下，产生稳定性降低的问题。但通过上述的粉碎方法，则可以在熔解焓维持在高水平下使粉碎成为可能。然后说明本发明的第 2 工序。

将第 1 工序所得到的粒子进行被覆的方法，只要是将部分或全部的喹啉酮衍生物的粒子表面用含有水溶性高分子的水溶性组合物被覆得到组合物的方法，则没有特别的限制。例如（1）将含有水溶性高分子的水溶性组合物溶解在水或适当的有机溶剂中，将溶液与喹啉酮衍生物混

合，湿式造粒后干燥的方法；（2）将溶解在水或适当的有机溶剂中的含有水溶性高分子的水溶性组合物喷射在作为核粒子的喹啉酮衍生物上的方法；（3）将喹啉酮衍生物分散在溶解于水或适当的有机溶剂中的含有水溶性高分子的水溶性组合物的溶液中，喷雾干燥的方法。其中优选第1中方法。

另外本发明的药物组合物的给药量，可以根据症状的程度、年龄、给药方法、医生的诊断结果等适当决定，例如上述结构式（I）表示的喹啉酮衍生物的给药量优选体重每1kg1日给药0.1～2000mg/kg。本发明的药物组合物的给药可以根据症状的轻重和医生的判断，按上述给药量在1-7日内1次给药或分数次给药。

实施例

下面以实施例和比较例为基础具体说明本发明，但本发明并不局限在以下实施例的范围内。

下面没有特别说明的情况下，“%”表示“质量%”。

调制例

按特开平9-255659号的实施例38记载的方法，合成上述结构式（I）表示的7-（3，5-二甲氧基-4-羟基桂皮酰基氨基）-3-辛基氧代-4-羟基-1-甲基-2（1H）-喹啉酮（以下简称为喹啉酮衍生物），然后按特开平11-255649号的参考例2记载的方法，得到β型的喹啉酮衍生物。

将以上方法进行两次，得到粉碎前的喹啉酮。（以下称喹啉酮衍生物（A）和喹啉酮衍生物（B））。

测定喹啉酮衍生物（A）的粒度分布，另外进行差示扫描热量分析（DCS），结果发现平均粒径为25.3μm、15μm以下的粒子占全部粒子的9.9%，熔解焓为49.9J/g。

同样测定喹啉酮衍生物（B）的结果为平均粒径33.3μm、15μm以下的粒子占全部粒子的0.6%，熔解焓为52.7J/g。

然后用喷射式磨机（A-0喷射式磨机；SEISIN公司制）粉碎喹啉酮

衍生物（A）和喹啉酮（B），（粉体供给速度约 0.75g/min，空气压力 6～7kg/cm^2。得到的喹啉酮衍生物的粉碎物分别作为喹啉酮（A-1）和喹啉酮（B-1）。测定所得到的喹啉酮衍生物的粉碎物的粒度分布，进行差示扫描热量分析（DSC），结果如表 1 所示。

“分析条件”

粒度分布测定：用 AEROSIZER（Central 科学贸易公司生产）自动测定粒度分布。

DSC 法：使用 DSC7（Perkin Elmer 公司生产），在升温速度为 20℃/分的条件下在 25～250℃的范围内用常法测定。

表 1

喹啉酮	平均粒径（μm）	15μm 以下的粒子占全部粒子的比例（%）	DSC 吸热峰（℃）	DSC 熔解焓ΔH（J/g）
（A）	25.3	9.9	151	49.9
（A-1）	4.5	100	147	47.7
（B）	33.3	0.6	150	52.7
（B-1）	6.6	95	146	51.6

从表 1 的结果表明，喹啉酮衍生物的粉碎物的平均粒径在 10μm 以下。另外喹啉酮衍生物的粒径在 15μm 以下的粒子的比例占 100%。从 DSC 测定的结果看出，粉碎物的熔解焓（ΔH）与未粉碎物相比显著降低。

实施例 1 和比较例 1

测定喹啉酮衍生物（A）（比较例 1）以及喹啉酮衍生物（A-1）（实施例 1）的粉末 X 线衍射，其结果如图 1 所示。

再有，通过溶出试验（搅拌桨法）评价这些喹啉酮衍生物的溶出性，结果如表 2 所示。

粉末 X 线衍射法：使用 RINT-ULTIMA（理学电器公司制），在 Cu-Ka 线、40KV、30mA 条件下，5～40℃的范围内按常法测定。

溶出试验法：按日本药局方第 14 修订的溶出试验法第 2 法（搅拌桨

法），使用 0.5%月桂基硫酸钠作为试验液，在搅拌桨 50 转的条件下测定。

未粉碎物和粉碎物的粉末 X 线衍射图如图 1 所示相同，并且保持β晶形。另外粉碎物的溶出速度如图 2 所示，与未粉碎物相比显著上升。

从以上结果可知，通过用喷射式磨机将喹啉酮衍生物粉碎，可以抑制非结晶化，使其细微化，由此提高溶出速度。

比较例 2

将比较例 1 中使用的粉碎前的喹啉酮衍生物（A）用玛瑙乳钵粉碎 30 分钟使粒径达到 10μm 以下。对所得到的喹啉酮衍生物进行 DSC 测定发现，伴随β晶形的熔解吸热峰消失，确认发生了非结晶化。

实施例 2-6 以及比较例 3

作为喹啉酮衍生物被覆的水溶性高分子，可以使用羟丙基纤维素（HPC-L：日本曹达公司生产，粘度=6～10cps）（实施例 2）、羟丙基甲基纤维素（HPMC TC-5MW：信越化学公司制（实施例 3）、茁霉多糖（林原商事公司制）（实施例 4）、羧甲基纤维素钠（CMC-Na：五德药品公司制）（实施例 5）、聚乙烯吡咯烷酮（PVP：五协产业公司制）（实施例 6）。

按表 2 所示的处方，将喹啉酮衍生物（A-1：粉碎物）、乳糖（200M DMV）、微晶纤维素（Avicel PH101：旭化成公司生产）以及低取代度羟丙基纤维素（L-HPC LH-31：信越化学公司生产）在乳钵中混合。然后将预先溶解在适量水中的各种水溶性高分子的水溶液添加至上述组合物中（相对于喹啉酮衍生物 100 为 10 质量份），搅拌后用 20 号筛整粒干燥。将粒子干燥后用 35 号筛整粒，得到用各种水溶性高分子表面被覆的喹啉酮衍生物粒子。

表 2

		实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	比较例 3
水溶性高分子		HPC-L	HPMC	茁霉多糖	CMC-Na	PVP	-
组成	喹啉酮衍生物粉碎物	1g	1g	1g	1g	1g	1g
	乳糖	0.5g	0.5g	0.5g	0.55g	0.5g	-
	微晶纤维素	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g	-
	L-HPC（LH-31）	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g	-
	HPC-L	0.1g	-	-	-	-	-
	HPMC TC-5MW	-	0.1g	-	-	-	-
	茁霉多糖	-	-	0.1g	-	-	-
	CMC-Na	-	-	-	0.05g	-	-
	PVP	-	-	-	-	0.1g	-
合计		2g	2g	2g	2g	2g	1g

用溶出试验（流动池法）评价所得到的颗粒的溶出性。即，按日本药局方第 14 修订的溶出试验法第 3 法（流动池法）进行，使用 1%聚山梨糖醇 80 作为试验液，在流量约为 7ml 的条件下进行测定。作为对照，测定没有被覆水溶性高分子的喹啉酮衍生物的粉碎物（比较例 3）的溶出速度。

用各水溶性高分子表面被覆的喹啉酮衍生物的粉碎物和没有被水溶性高分子被覆的喹啉酮衍生物的粉碎物的溶出试验的结果如图 3 所示。从图 3 的结果可知，用各水溶性高分子表面被覆的喹啉酮衍生物的粉碎物与没有被水溶性高分子被覆的喹啉酮衍生物的粉碎物相比，表现出高溶出速度，由此可知利用水溶性高分子进行表面被覆可以提高喹啉酮衍生物粉碎物的的溶出速度。另外将各种水溶性高分子进行比较，发现特别是在使用 HPC-L、CMC-Na 时溶出速度显著提高。

实施例 7-11

按表 3 所示的处方，将喹啉酮衍生物（A-1：粉碎物）、乳糖、微晶纤维素以及 L-HPC 在乳钵内混合。相对于喹啉酮衍生物 100 质量份，分别将预先溶解在水中的 HPC-L 水溶液 4 质量份（实施例 7）、6 质量份（实施例 8）、8 质量份（实施例 9）、10 质量份（实施例 10）、12 质量份（实施例 11）添加至上述组合物中，搅拌后，用 20 号筛整粒干燥。干燥后用 35 号筛整粒，得到喹啉酮衍生物颗粒。将得到的喹啉酮衍生物颗粒与硬脂酸镁 0.5%配合，取 200mg 用直径 8mm-2 段 R 的冲头，用油压压力机在 600kg 压力下静压打片，得到片剂。

表 3

		实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10	实施例 11
羟丙基纤维素（HPC-L）		4%	6%	8%	10%	12%
组成	喹啉酮衍生物粉碎物	2.0g	2.0g	2.0g	2.0g	2.0g
	乳糖	1.12g	1.08g	1.04g	1.00g	0.96g
	微晶纤维素	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
	L-HPC（LH-31）	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
	HPC-L	0.08g	0.12g	0.16g	0.2g	0.24g
合计		4.0g	4.0g	4.0g	4.0g	4.0g

得到的片剂的崩解时间按日本药局方第 14 修订的崩解试验法进行，用水作为试验液进行测定（n=3）。所得到的片剂的崩解试验的结果如图 4 所示。另外溶出试验按日本药局方第 14 修订的溶出试验法第 2 法（搅拌桨法），使用 0.5%月桂基硫酸钠作为试验液，在搅拌桨 50 转的条件下测定。所得到的片剂的溶出试验结果如图 5 所示。

从图 4 的结果可知，HPL-C 的添加量在 10 质量%以下时可以得到比较迅速的崩解性（30 分钟以内）。从图 5 的结果可知，HPL-C 的添加量在 10 质量%以下可以得到比较迅速的溶出性（60 分钟下溶出率达 75%以上）。

实施例 12-18

按表 4 所示的处方，将喹啉酮衍生物（A-1：粉碎物）、乳糖、微晶纤维素（Avicel PH101：旭化成公司生产）、各种崩解剂在乳钵内混合。所使用的崩解剂为 7 种：低取代度羟丙基纤维素（L-HPC LH-31：信越化学公司生产）（实施例 12）、交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol：旭化成公司生产)（实施例 13）、羧甲基纤维素钠（NS-300：五德药品公司生产）（实施例 14）、羧甲基纤维素钙（ECG-505：五德药品公司生产）（实施例 15）、部分α化淀粉（PCS：旭化成公司生产）（实施例 16）、羧甲基淀粉钠（Primojel(プリモジェル)：松谷化学公司生产）（实施例 17）、cross 聚烯吡酮（Coridon(コリドン)CL：BASF 公司生产）（实施例 18），相对于喹啉酮衍生物分别以 20 质量%混合。

然后将预先溶解在适量水中的 HPC-L 的水溶液按表 4 所示的量添加至上述组合物中，搅拌后用 20 号筛整粒干燥。将粒子干燥后，用 35 号筛整粒，得到喹啉酮衍生物颗粒。在得到颗粒中配合 0.5%的硬脂酸镁，用直径 8mm-2 级 R 的冲头，将混合粉末 200mg 以油压压力 600kg（静压）压片，得到片剂。

表 4

		实施例 12	实施例 13	实施例 14	实施例 15	实施例 16	实施例 17	实施例 18
崩解剂		L-HPC	Ac-Di-Sol	NS-300	ECG-505	PCS	Primojel	Coridon CL
组成	噻吡酮衍生物粉碎物	1.5g	1.5g	1.5g	1.5g	1.5g	1.5g	1.5g
	乳糖	0.765g	0.765g	0.765g	0.765g	0.765g	0.765g	0.765g
	微晶纤维素	0.3g	0.3g	0.3g	0.3g	0.3g	0.3g	0.3g
	HPC-L	0.135g	0.135g	0.135g	0.135g	0.135g	0.135g	0.135g
	L-HPC (LH-31)	0.3g	-	-	-	-	-	-
	Ac-Di-Sol	-	0.3g	-	-	-	-	-
	NS-300	-	-	0.3g	-	-	-	-
	ECG-505	-	-	-	0.3g	-	-	-
	PCS	-	-	-	-	0.3g	-	-
	Primojel	-	-	-	-	-	0.3g	-
	CoridonCL	-	-	-	-	-	-	0.3g
合计		3.0g	3.0g	3.0g	3.0g	3.0g	3.0g	3.0g

得到的片剂的崩解时间按日本药局方第 14 修订的崩解试验法进行，用水作为试验液进行测定（n=3）。所得到的片剂的崩解试验的结果如图 6 所示。另外溶出试验按日本药局方第 14 修订的溶出试验法第 2 法（搅拌桨法），使用 0.5%月桂基硫酸钠作为试验液，在搅拌桨 50 转的条件下测定。使用分散性良好的 L-HPC、Ac-Di-Sol、ECG-505、Primojel、Coridon CL 的片剂的溶出试验结果如图 7 所示。

从图 6 的结果可知，使用崩解剂的所有片剂均得到迅速的崩解性（30 分钟以内）。但 PCS、NS-300 崩解时的分散粒子粗，分散性不好。从图 7 的结果可知，使用各种崩解剂时都显示出迅速的溶出性（60 分钟下溶出率达 75%以上）。特别是 Ac-Di-Sol、ECG-505、Coridon CL 时可以得到

很快的溶出速度。

实施例 19-21

按表 5 所示的处方，将喹啉酮衍生物（A-1：粉碎物）、乳糖、微晶纤维素以及 Ac-Di-Sol 在 vertical 制粒机（VG-01：Powrec 公司生产）内混合。上述 Ac-Di-Sol 的最终浓度调整为 10 质量%（实施例 19）、15 质量%（实施例 20）、208 质量%（实施例 21）。将预先在适量水中溶解的 HPC-L 的水溶液按表 5 所示的量添加至上述组合物中，搅拌后，用 Speed Mill（ND-10：冈田精工）整粒，真空干燥。干燥后用 20 号筛整粒，得到喹啉酮衍生物颗粒。将得到的喹啉酮衍生物颗粒与硬脂酸镁 0.5%配合，取 200mg 用直径 8mm-2 段 R 的冲头，用单片压片机（N-20：冈田精工）在 600kg 压力下静压打片，得到片剂。

表 5

		实施例 19	实施例 20	实施例 21
Ac-Di-Sol		10%	15%	20%
组成	喹啉酮衍生物粉碎物	150g	150g	150g
	乳糖	91.5g	84g	76.5g
	微晶纤维素	30g	30g	30g
	HPC-L	13.5g	13.5g	13.5g
	Ac-Di-Sol	15g	22.5g	30g
合计		300g	300g	300g

得到的片剂的崩解时间按日本药局方第 14 修订的崩解试验法进行，用水作为试验液进行测定（n=3）。所得到的片剂的崩解试验的结果如图 6 所示。另外溶出试验按日本药局方第 14 修订的溶出试验法第 2 法（搅拌桨法），使用 0.5%月桂基硫酸钠作为试验液，在搅拌桨 50 转的条件下测定。所得到的片剂的溶出试验结果如图 8 所示。

表 6

	试料（Ac-Di-Sol）	崩解时间
实施例 19	10%	8.6 分
实施例 20	15%	8.0 分
实施例 21	20%	7.1 分

从表 6 的结果可知，Ac-Di-Sol 的添加量在 10-20 质量%范围内可以得到比较迅速的崩解性（30 分钟以内）。从图 8 的结果可知，Ac-Di-Sol 的添加量在 10-20 质量%范围内可以得到比较迅速的溶出性(60 分钟下溶出率达 75%以上）。

实施例 22 以及比较例 4－5

将喹啉酮衍生物（B: 未粉碎物）（比较例 4）、喹啉酮衍生物（B－1: 粉碎物）（比较例 5）以及 实施例 2 调制的喹啉酮衍生物的 HPC 颗粒（实施例 22）填充至 1 号胶囊中，以喹啉酮衍生物 10mg/kg 的用量经口给予 9 只绝食一昼夜的比格勒（ピーグル）犬（雄性、12 月龄）。另外给药后经口给予 30ml 蒸馏水。给药后经时采取前腕静脉血 2.5ml，离心分离得到血清。在血清中加入倍量的乙腈除去蛋白质后，用 HPLC 定量喹啉酮衍生物及其代谢产物。

从各采血时刻喹啉酮衍生物以及其代谢产物的定量值可以求出最高血中浓度（C_{max}）的平均值以及血中浓度时间曲线下面积（AUC）的平均值。结果如表 7 所示。从表 7 的结果可知，与未粉碎物相比，喹啉酮衍生物的粉碎物的 C_{max} 增大至 9 倍，AUC 增大至 8.7 倍，由此可知粉碎可以改善吸收性。另外与未粉碎物相比，喹啉酮衍生物的 HPC 颗粒的 C_{max} 增大至 16.5 倍，AUC 增大至 13.3 倍，由此可知利用 HPC 的喹啉酮衍生物表面被覆的效果。从以上结果得知，粉碎和用水溶性高分子表面被覆，可以改善消化道的吸收性。另外，表 7 中**表示 t 检定时结果 $p<0.01$ 的情形。

表 7

	试料	Cmax (ng/ml)	AUC (ng.hr/ml)
比较例 4	喹啉酮衍生物未粉碎物	152.3	872.0
比较例 5	喹啉酮衍生物粉碎物	1364.6	7580.5
实施例 22	HPC-L 被覆粒子	2516.9**	11605.5**

实施例 23 以及比较例 6

按表 8 的的处方，将喹啉酮衍生物（B: 未粉碎物）（比较例 6）、喹啉酮衍生物(B－1:粉碎物)（实施例 23)、乳糖、微晶纤维素、Ac-Di-Sol 在乳钵中混合。另外将溶解在适量水中的 HPC-L 的水溶液按表 8 给出的量添加至上述组合物中，搅拌后，用 20 号筛整粒、干燥。干燥后，用 35 号筛整粒，得到喹啉酮衍生物的未粉碎物和粉碎物使用的颗粒。

表 8

		比较例 6	实施例 23
		喹啉酮衍生物未粉碎物	喹啉酮衍生物粉碎物
组成	喹啉酮衍生物未粉碎物	5g	-
	喹啉酮衍生物未粉碎物	-	5g
	乳糖	3.05g	3.05g
	Avicel PH101	1g	1g
	HPC-L	0.45g	0.45g
	Ac-Di-Sol	0.5g	0.5g
合计		10g	10g

将喹啉酮衍生物（B: 未粉碎物）使用的颗粒、喹啉酮衍生物（B－1: 粉碎物）使用的颗粒填充至 1 号胶囊中，以喹啉酮衍生物 10mg/kg 的用量经口给予 9 只绝食一昼夜的比格勒犬（雄性、12 月龄）。另外给药后经口给予 30ml 蒸馏水。给药后经时采取前腕静脉血 2.5ml，离心分离得

到血清。在血清中加入倍量的乙睛除去蛋白质后，用 HPLC 定量喹啉酮衍生物及其代谢产物。

从各采血时刻喹啉酮衍生物以及其代谢产物的定量值可以求出最高血中浓度（C_{max}）的平均值以及血中浓度时间曲线下面积（AUC）的平均值。结果如表 9 所示。从表 9 的结果可知，与使用未粉碎物的颗粒相比，使用喹啉酮衍生物粉碎物的颗粒 C_{max} 增大至 3.9 倍，AUC 增大至 4.3 倍，吸收效果得到改善。从这一结果可知，在制剂化时控制原料的粒子径时提高吸收性的重要因素。另外，表 9 中**表示 t 检定时结果 $p<0.05$ 的情形。

表 9

	试料	Cmax (ng/ml)	AUC (ng.hr/ml)
比较例 6	使用未粉碎物的粒子	331.2	2021.3
实施例 23	使用粉碎物的粒子	1289.1*	8620.2*

实施例 24-26

按表 10 的的处方所示，将喹啉酮衍生物（B-1：粉碎物）、乳糖、微晶纤维素（Avicel PH101）、Ac-Di-Sol 以及各种表面活性剂在乳钵内混合。作为表面活性剂，例如丁二酸二辛酯磺酸钠（Aldrich 公司生产）（实施例 24）、月桂基磺酸钠（关东化学公司生产）（实施例 25）。另外调制不添加表面活性剂（实施例 26）的组合物。在这些组合物中加入表 10 给出量的用适量水溶解的 HPC（日本曹达株式会社、粘度 3~5.9cps）水溶液，搅拌后，整粒干燥，得到喹啉酮衍生物颗粒。将得到的喹啉酮衍生物颗粒与硬脂酸镁配合，取 200mg 用直径 8mm 的冲头，用油压压力机在 600kg 压力下静压打片，得到片剂。

表 10

		实施例 24	实施例 25	实施例 26
组成	喹啉酮衍生物粉碎物	50.0%	50.0%	50.0%
	乳糖	29.9%	25.0%	30.0%
	Avicel PH101	10.0%	10.0%	10.0%
	Ac-Di-Sol	5.0%	5.0%	5.0%
	丁二酸二辛酯磺酸钠	0.1%	-	-
	月桂基硫酸钠	-	5.0%	-
	HPC	4.5%	4.5%	4.5%
	硬脂酸镁	0.5%	0.5%	0.5%

所得到的片剂的溶出性按日本药局方第 14 修订的溶出试验法第 2 法（搅拌桨法），使用 0.2%月桂基硫酸钠作为试验液，在 100 转的条件下测定。结果如图 9 所示。

从图 9 的结果看出，用水溶性高分子和表面活性剂被覆的片剂与仅使用水溶性高分子被覆的片剂相比，溶出性稍好，由此可知通过水溶性高分子和表面活性剂表面被覆，可以提高喹啉酮衍生物粉碎物的溶出率。

实施例 27 和实施例 28

按表 11 的的处方所示，将喹啉酮衍生物（B-1：粉碎物）、丁二酸二辛酯磺酸钠、Ac-Di-Sol、乳糖、微晶纤维素以及 L-抗坏血酸在乳钵内混合。在该组合物中加入表 11 给出量的用适量水溶解的 HPC 的水溶液，搅拌后，干燥，整粒，得到喹啉酮衍生物颗粒。将得到的喹啉酮衍生物颗粒与硬脂酸镁配合，取 200mg 用直径 8mm-10R 的冲头，200kg 打片压力下打片，得到片剂（实施例 27）。

另外，将喹啉酮衍生物（B-1：粉碎物）、Ac-Di-Sol、乳糖、微晶纤维素以及 L-抗坏血酸在乳钵内混合。在该组合物中加入表 11 给出量的用适量水溶解的 HPC-L 的水溶液，搅拌后，干燥，整粒，得到喹啉酮衍生物颗粒（实施例 28）。

表 11

		实施例 27	实施例 28
组成	喹啉酮衍生物粉碎物	50.0%	50.0%
	乳糖	29.7%	25.0%
	Avicel PH101	10.0%	10.0%
	Ac-Di-Sol	5.0%	5.0%
	丁二酸二辛酯磺酸钠	0.3%	-
	HPC	4.5%	4.5%
	硬脂酸镁	0.5%	0.5%

将喹啉酮衍生物制成胶囊或片剂，按 200mg/只的用量经口给予驯化一周的阿卡格猴（アカゲザル）（雄性、体重 5-6kg）。另外给药后经口给予 50ml 蒸馏水。给药后经时采取大腿静脉血 2.0ml，离心分离得到血浆。在血浆中加入倍量的乙腈除去蛋白质后，用 HPLC 定量喹啉酮衍生物及其代谢产物。

从各采血时刻喹啉酮衍生物以及其代谢产物的定量值可以求出最高血中浓度（C_{max}）的平均值以及血中浓度时间曲线下面积（AUC）的平均值。结果如表 12 所示。从表 12 的结果可知，与喹啉酮衍生物的粉碎物用水溶性高分子被覆的片剂相比，喹啉酮衍生物用水溶性高分子和表面活性剂被覆的片剂的 C_{max} 增大至 2.3 倍，AUC 增大至 2.1 倍，吸收效果得到改善。从这一结果可知将喹啉酮衍生物用水溶性高分子和表面活性剂被覆，可以更好的提高吸收性。另外，表 12 中*表示 t 检定时结果 $p<0.05$ 的情形。

表 12

	Cmax (ng/ml)	AUC (ng.hr/ml)
实施例 28	2185	31631
实施例 27	5151*	68906*

图 1

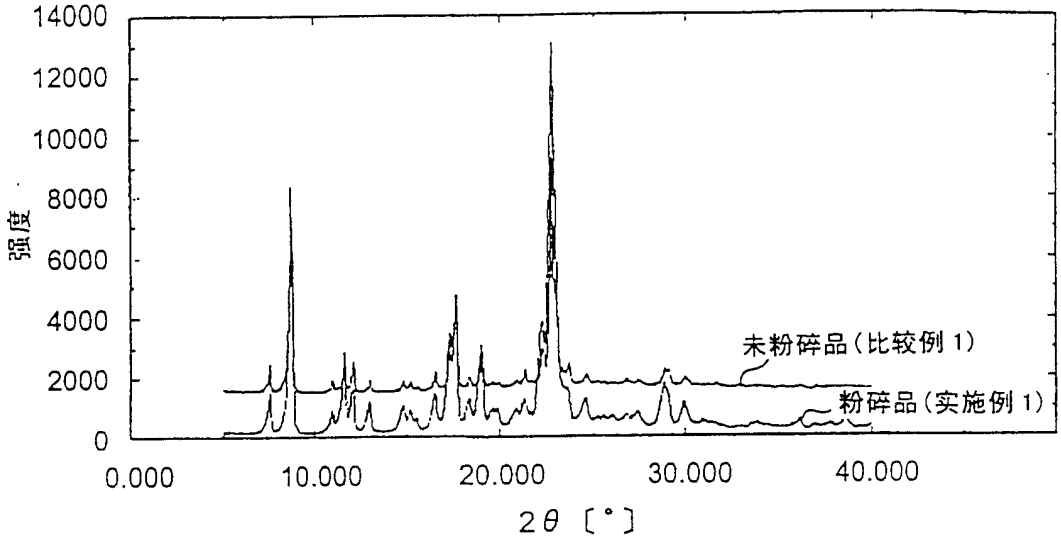

14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
强度
0.000
10.000
20.000
30.000
40.000
2θ〔°〕
未粉碎品(比较例 1)
粉碎品(实施例 1)

图 2

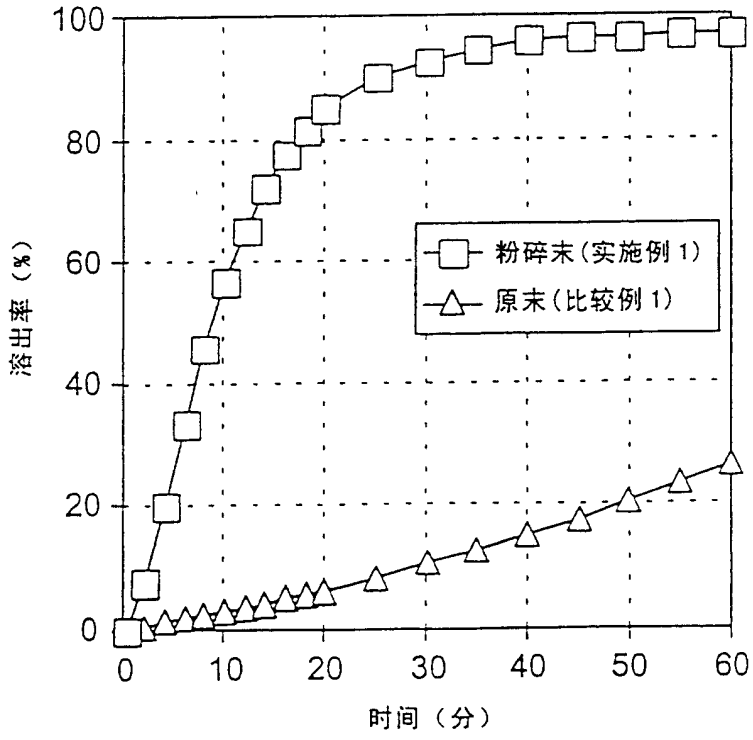

100
80
60
40
20
0
溶出率（%）
0
10
20
30
40
50
60
时间（分）
粉碎末(实施例 1)
原末(比较例 1)

图 3

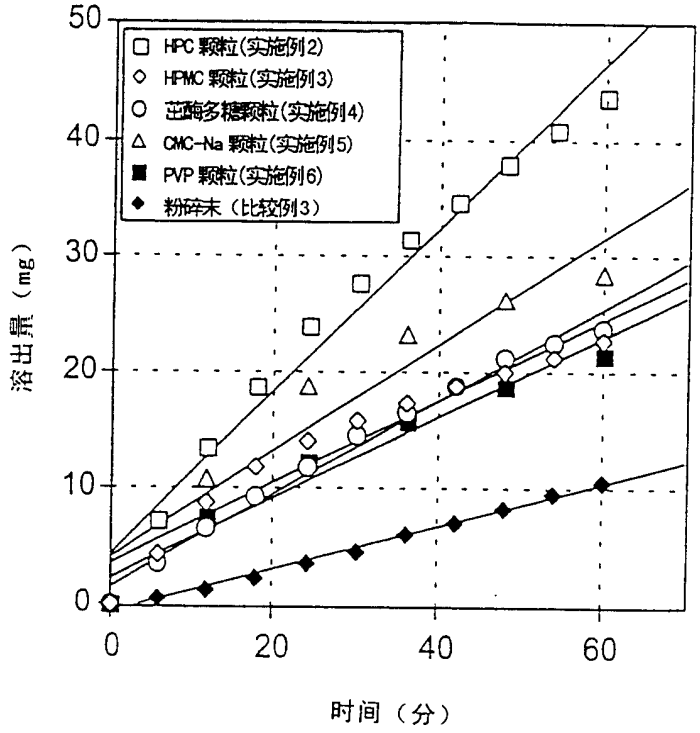

HPC 颗粒(实施例2)
HPMC 颗粒(实施例3)
芒酶多糖颗粒(实施例4)
CMC-Na 颗粒(实施例5)
PVP 颗粒(实施例6)
粉碎末（比较例3）
溶出量（mg）
时间（分）
0
10
20
30
40
50
0
20
40
60

图 4

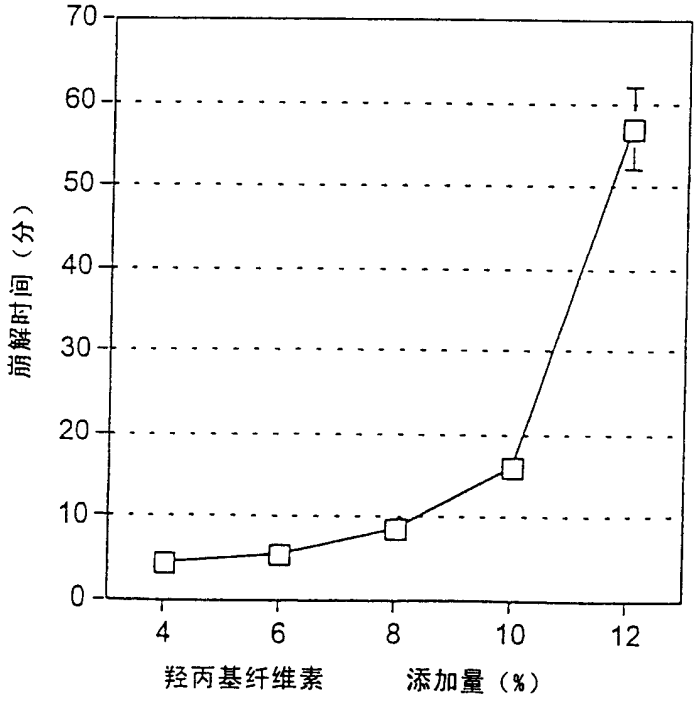

崩解时间（分）
羟丙基纤维素 添加量（%）
0
10
20
30
40
50
60
70
4
6
8
10
12

图 5

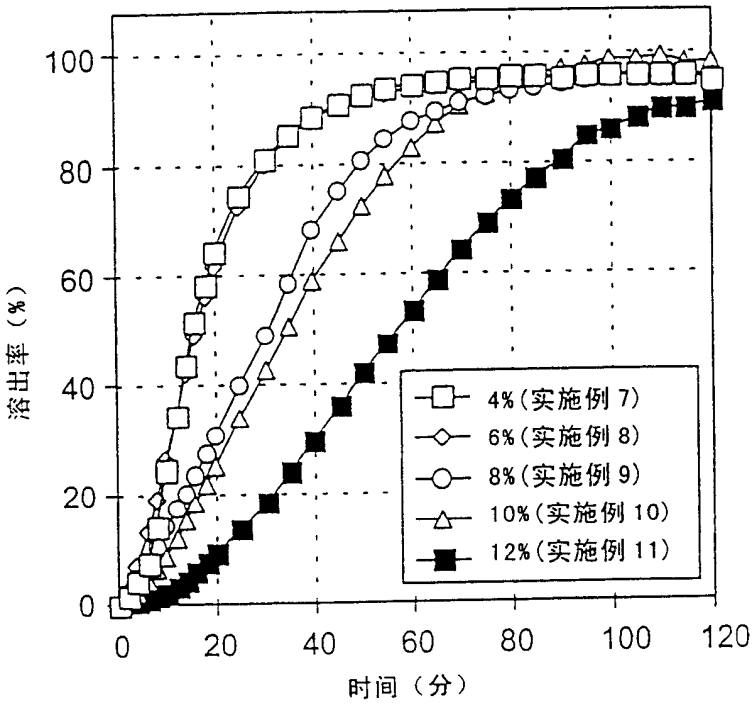

溶出率（%）
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
120
时间（分）
4%（实施例 7）
6%（实施例 8）
8%（实施例 9）
10%（实施例 10）
12%（实施例 11）

图 6

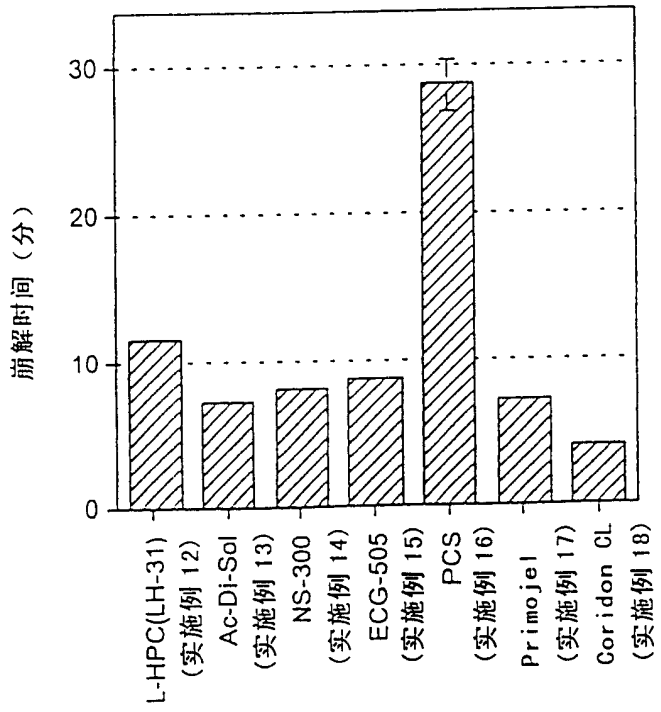

崩解时间（分）
30
20
10
0
L-HPC(LH-31)（实施例 12）
Ac-Di-Sol（实施例 13）
NS-300（实施例 14）
ECG-505（实施例 15）
PCS（实施例 16）
Primojel（实施例 17）
Coridon CL（实施例 18）

图 7

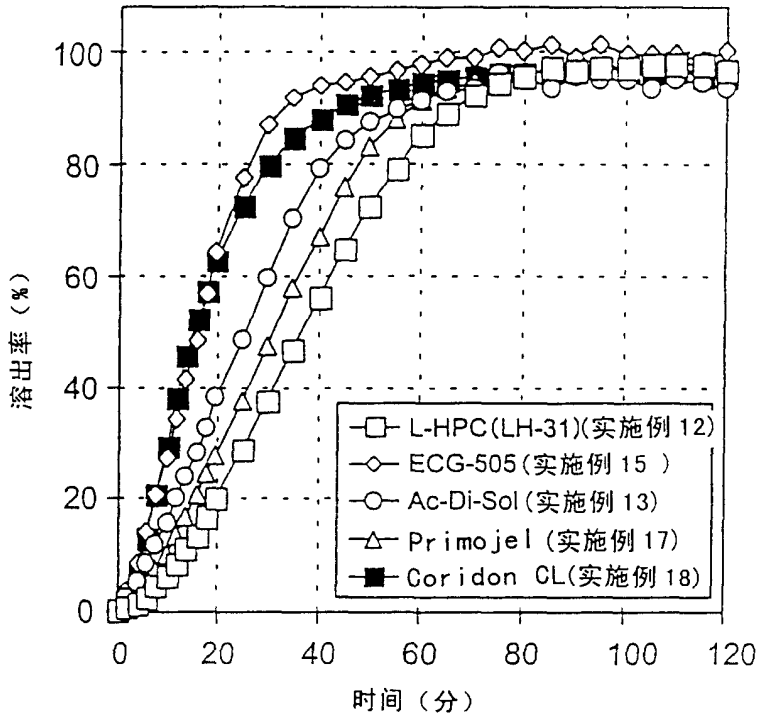

溶出率（%）
时间（分）
L-HPC(LH-31)(实施例 12)
ECG-505(实施例 15)
Ac-Di-Sol(实施例 13)
Primojel (实施例 17)
Coridon CL(实施例 18)

图 8

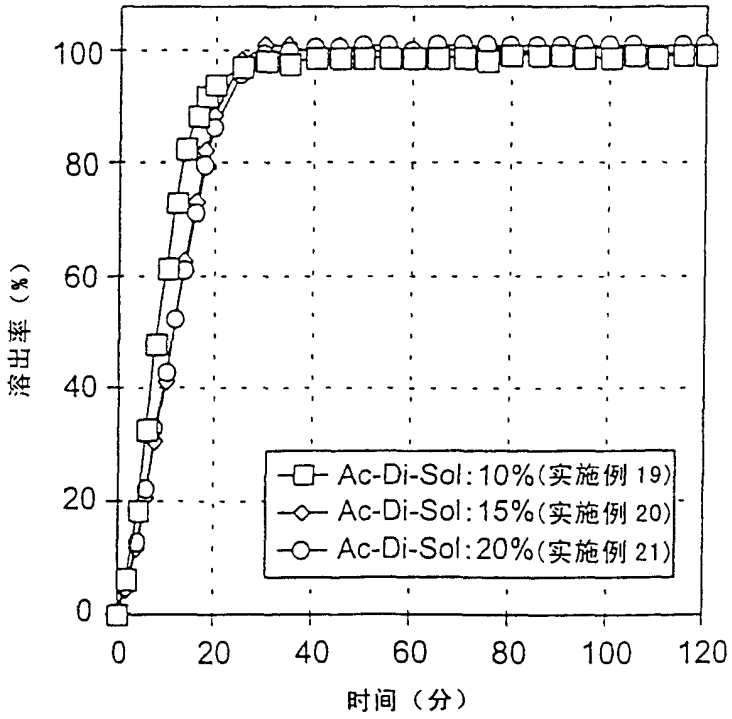
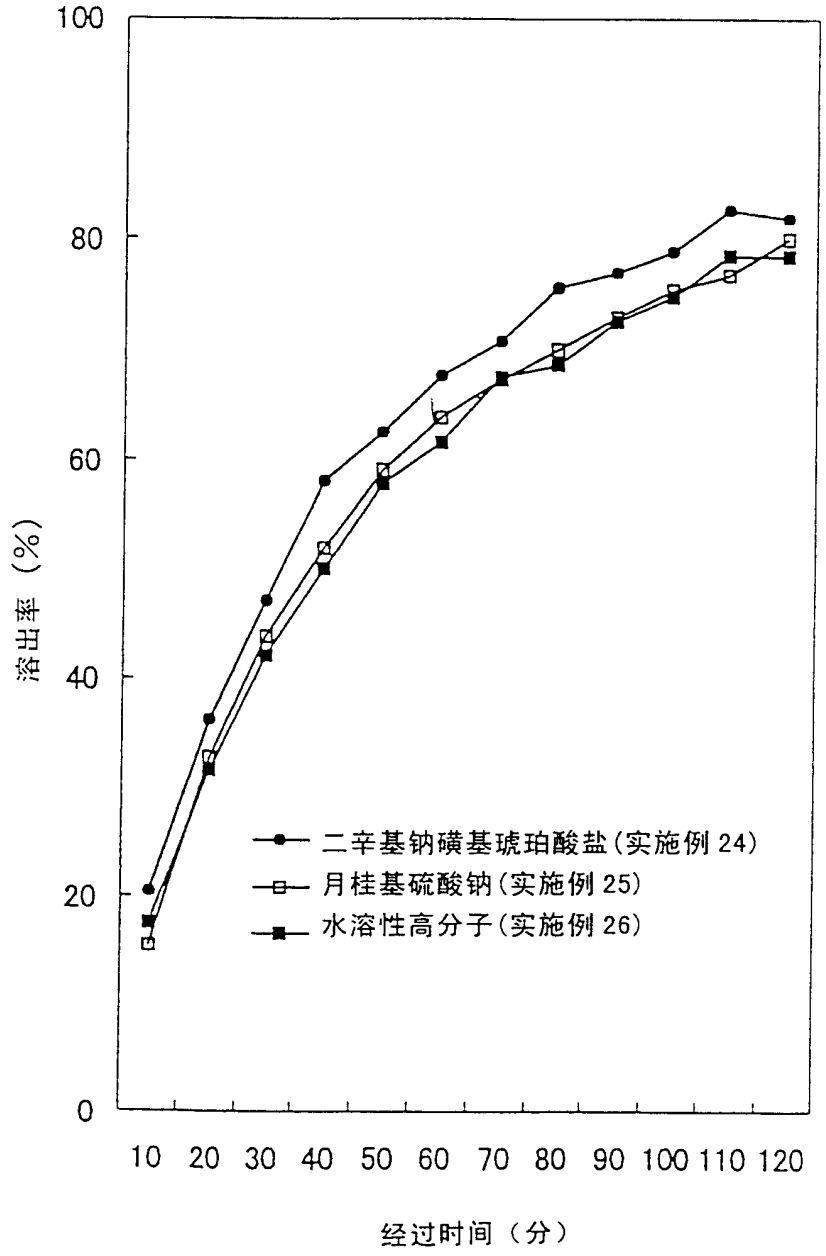

溶出率（%）
时间（分）
Ac-Di-Sol:10%(实施例 19)
Ac-Di-Sol:15%(实施例 20)
Ac-Di-Sol:20%(实施例 21)

图 9


100
80
60
40
20
0
溶出率（%）
10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120
经过时间（分）
二辛基钠磺基琥珀酸盐(实施例 24)
月桂基硫酸钠(实施例 25)
水溶性高分子(实施例 26)