(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3939601号
(P3939601)
(45)発行日　平成19年7月4日(2007.7.4)　(24)登録日　平成19年4月6日(2007.4.6)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 31/4704	(2006.01)	A61K	31/4704
A61K 47/36	(2006.01)	A61K	47/36
A61K 47/38	(2006.01)	A61K	47/38
A61K 47/20	(2006.01)	A61K	47/20
A61P 1/00	(2006.01)	A61P	1/00

請求項の数 4　(全 21 頁)　最終頁に続く

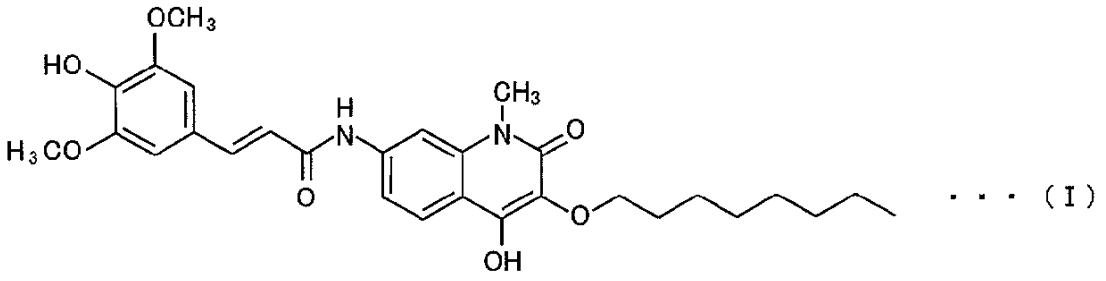
(21)出願番号　特願2002-175603(P2002-175603)
(22)出願日　平成14年6月17日(2002.6.17)
(65)公開番号　特開2003-73274(P2003-73274A)
(43)公開日　平成15年3月12日(2003.3.12)
審査請求日　平成15年3月20日(2003.3.20)
(31)優先権主張番号　特願2001-187138(P2001-187138)
(32)優先日　平成13年6月20日(2001.6.20)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(73)特許権者　306048269
株式会社アクティバスファーマ
千葉県四街道市鹿放ヶ丘５２６番地６
(74)代理人　100064908
弁理士　志賀　正武
(72)発明者　窪田　隆二
東京都豊島区高田３丁目４１番８号　中外製薬株式会社内
(72)発明者　荒谷　弘
静岡県御殿場市駒門１丁目１３５番地　中外製薬株式会社内
(72)発明者　小畑　香樹
静岡県御殿場市駒門１丁目１３５番地　中外製薬株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】キノリノン誘導体医薬組成物及びその製造方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
構造式（Ｉ）
【化１】



・・・（Ｉ）

で表わされるキノリノン誘導体を含有する医薬組成物であって、該キノリノン誘導体が、

０．５～１０μｍの平均粒径を有し、粒径が１５μｍ以下である粒子の割合が９０％以上を占める粒径分布を有しており、且つ、融解エンタルピーが３０Ｊ／ｇ以上である粒子であり、前記粒子の表面が水溶性高分子及びジオクチルソジウムスルホサクシネートを含有する水溶性組成物によって被覆されていることを特徴とするキノリノン誘導体医薬組成物。

【請求項２】

前記水溶性高分子がセルロース誘導体である請求項１に記載のキノリノン誘導体医薬組成物。

【請求項３】

前記キノリノン誘導体医薬組成物がさらに崩壊剤を含む請求項１又は２に記載のキノリノン誘導体医薬組成物。

【請求項４】

前記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム及びクロスポビドンからなる群より選ばれる少なくとも一種である請求項３に記載のキノリノン誘導体医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、抗アレルギー剤として有用なキノリノン誘導体を含有する医薬組成物及びその製造方法に関する。

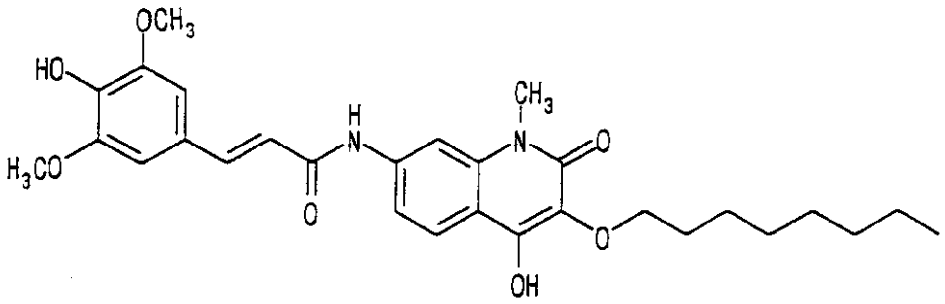
【０００２】

【従来の技術】

構造式（Ｉ）

【０００３】

【化３】



…（Ｉ）

【０００４】

で表わされるキノリノン誘導体は、特開平９－２５５６５９号公報に開示された化合物であって、生体に対して毒性が低く、即時型喘息、遅延型喘息、気管支喘息、小児喘息、過敏性肺臓炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー接触性皮膚炎、蕁麻疹、湿疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、花粉症、食物アレルギー、アレルギー性胃腸炎、アレルギー性大腸炎、薬物アレルギー、自己免疫性疾患等、特に、即時型アレルギー性疾患及び遅延型アレルギー性疾患に効果を示す抗アレルギー剤として有用である。

【０００５】

しかしながら、前記キノリノン誘導体は難溶性薬物であるため、前記の公報に記載された方法により製造した医薬品製剤では、経口投与時の消化管内での溶出速度が必ずしも十分ではなく、吸収率や吸収速度が変動する可能性があった。このため、キノリノン誘導体の消化管内での溶出速度を向上させ、吸収性を改善した医薬組成物の開発が求められていた。

【０００６】

一方、特開平１１－２５５６４９号公報には、前記キノリノン誘導体には、α形、β形、

γ形、δ形の４種の結晶多形が存在し、中でもβ形及びγ形の結晶がα形の結晶と比較して生体吸収性に優れていることが記載されている。また、同公報にはキノリノン誘導体の各結晶形を自動メノウ乳鉢を用いて１０分程度粉砕した粒子は粉砕前と比較して生体吸収性が向上する旨が記載されている。しかしながら、キノリノン誘導体をこのような方法で粉砕すると、キノリノン誘導体結晶の結晶化度が低下し、その結果、得られるキノリノン誘導体の物理化学的安定性が低下するという問題があった。

【０００７】

【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、消化管内で速やかに有効成分を溶出させることが可能で、且つ保存安定性に優れたキノリノン誘導体医薬組成物及びその製造方法を提供することにある。

【０００８】

【課題を解決するための手段】

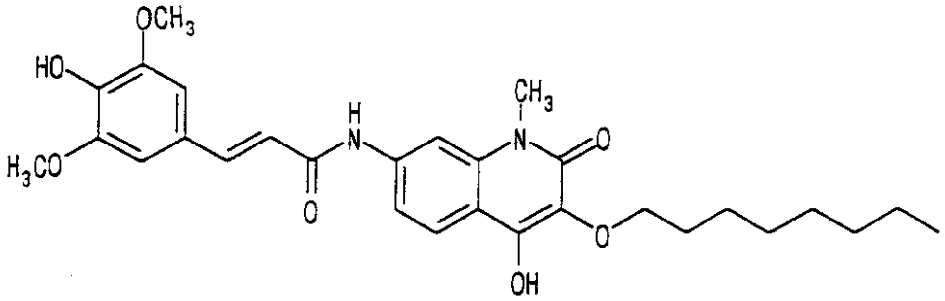
本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、キノリノン誘導体粒子を、その融解エンタルピーを高水準に維持しつつ、０．５～１０μｍの平均粒径を有し、粒径が１５μｍ以下である粒子の割合が９０％以上を占める粒径分布を有する粒子に粉砕し、さらに、前記粒子を水溶性高分子を含有する水溶性組成物で被覆することにより、消化管内での溶出速度が向上し且つ長期間の保存安定性が向上することを見出し、本発明を完成するに至った。

【０００９】

すなわち、本発明は上記課題を解決するために、構造式（Ｉ）

【００１０】

【化４】



…（Ｉ）

【００１１】

で表わされるキノリノン誘導体を含有する医薬組成物であって、該キノリノン誘導体が、０．５～１０μｍの平均粒径を有し、粒径が１５μｍ以下である粒子の割合が９０％以上を占める粒径分布を有しており、且つ、融解エンタルピーが３０Ｊ／ｇ以上である粒子であり、前記粒子の表面が水溶性高分子及びジオクチルソジウムスルホサクシネートを含有する水溶性組成物によって被覆されていることを特徴とするキノリノン誘導体医薬組成物を提供する。

【００１３】

【発明の実施の形態】

本発明において、「キノリノン誘導体が、０．５～１０μｍの平均粒径を有し、粒径が１５μｍ以下である粒子の割合が９０％以上を占める粒径分布を有する」とは、キノリノン誘導体の粒径分布をエアロダイナミック飛行時間方式乾式粒度分布測定装置（エアロサイザー：セントラル科学貿易）で測定した時に得られる体積基準分布における空気動力学平均径が０．５～１０μｍであり、空気動力学径１５μｍ以下である粒子の割合が９０％以上を占める粒径分布であることを意味する。

【００１４】

本発明で使用するキノリノン誘導体は、その結晶形については特に制限されないが、本発明の医薬組成物がより優れた生体への吸収性と安定性とを備えるためには、前記キノリノ

ン誘導体はβ形又はγ形であることが好ましい。なお、このような結晶多形については、粉末Ｘ線回折測定及び示差走査熱量分析（ＤＳＣ）等により特定することができる。

【００１５】

本発明で使用するキノリノン誘導体は、その平均粒径が０．５～１０μｍであり、好ましくは１～５μｍである粒子である。平均粒径が０．５μｍ未満の場合にはキノリノン誘導体の物理化学的安定性が著しく低下し、１０μｍを超えて大きい場合にはキノリノン誘導体が生体内で速やかに溶出し難い。

【００１６】

また、本発明で使用するキノリノン誘導体は、粒径が１５μｍ以下である粒子の割合が９０％以上を占める粒径分布を有するものであり、１０μｍ以下であることが好ましい。粒径が１５μｍより大きい粒子の割合が１０％を超えて多く含有される場合にはキノリノン誘導体が生体内で速やかに溶出し難い。

【００１７】

さらに、本発明で使用するキノリノン誘導体は、その融解エンタルピー（ΔＨ）が３０Ｊ／ｇ以上であるものであり、３５Ｊ／ｇ以上であることが好ましい。融解エンタルピーが３０Ｊ／ｇ未満である場合にはキノリノン誘導体の物理化学的安定性が著しく低下する。ここで、本発明における融解エンタルピーとは、示差走査熱量分析（ＤＳＣ）において、キノリノン誘導体結晶の融解に伴う吸熱ピークから得られる値であり、結晶化度の指標となる。

【００１８】

本発明で使用するキノリノン誘導体は、前述したような状態に粉砕された粒子にさらに水溶性高分子を含有する水溶性組成物を被覆することによって得られるものである。すなわち、本発明で使用するキノリノン誘導体の粒径及び融解エンタルピーが上記の条件を満たす場合、このようなキノリノン誘導体の表面は疎水性が高く、生体内での溶出速度は十分に早いとは言えないが、水溶性高分子を含有する水溶性組成物によって表面を被覆することにより、濡れ性が改善され、速やかに溶出可能となる。

【００１９】

前記水溶性高分子としては、特に制限はないが、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム（ＣＭＣ－Ｎａ）、ヒドロキシエチルセルロース等のセルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等の合成高分子、プルラン、デキストリン等のデンプン誘導体が挙げられ、中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース等のセルロース誘導体が好ましく、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムがより好ましい。

【００２０】

このような水溶性高分子は１種類で用いてもよく、必要に応じて２種類以上を混合して用いてもよい。

【００２１】

本発明にかかる水溶性高分子の使用量は特に制限されないが、キノリノン誘導体１００質量部に対して０．５～１２質量部であることが好ましく、１～１０質量部であることがより好ましい。また、これら水溶性高分子を２種類以上混合して使用する場合は、水溶性高分子の合計量がキノリノン誘導体１００質量部に対して０．５～１２質量部であることが好ましく、１～１０質量部であることがより好ましい。

【００２２】

水溶性高分子の使用量がキノリノン誘導体に対して０．５質量部未満である場合にはキノリノン誘導体の濡れ性が十分に改善されず、速やかな溶出速度が得られない傾向にあり、１２質量部を超えて多い場合には濡れ性は十分に改善されるものの、被覆した水溶性高分子自体の溶解時間が延長してキノリノン誘導体の速やかな溶出速度が得られない傾向にあ

る。
【００２３】
本発明で使用する水溶性組成物は、さらに界面活性剤を含有することが好ましい。界面活性剤は、上述の水溶性高分子と共にキノリノン誘導体の表面を被覆するために用いることにより、更に優れたキノリノン誘導体の生体内での溶出特性を与える。
【００２４】
前記界面活性剤としては、例えば、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アルキル硫酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、スルホコハク酸エステル塩が挙げられる。
【００２５】
中でも陰イオン界面活性剤であるアルキル硫酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、スルホコハク酸エステル塩がより好ましい。アルキル硫酸エステル塩としては、ラウリル硫酸ナトリウムが挙げられ、スルホコハク酸エステル塩としては、ジオクチルソジウムスルホサクシネートが挙げられる。このような界面活性剤は１種類で用いてもよく、必要に応じて２種類以上を混合して用いてもよい。
【００２６】
界面活性剤の使用量は、キノリノン誘導体１００質量部に対して０．１～２０質量部であることが好ましく、０．１～１０質量部であることがより好ましい。また、これら界面活性剤を２種類以上混合して使用する場合は、界面活性剤の合計量がキノリノン誘導体１００質量部に対して０．１～２０質量部であることが好ましく、０．１～１０質量部であることがより好ましい。
【００２７】
本発明の医薬組成物はそのまま用いても十分に速やかな溶出速度を示すが、更に溶出速度を促進するため、崩壊剤を添加することが好ましい。崩壊剤としては、例えば、コーンスターチ、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分アルファー化デンプン等のデンプン及びその誘導体、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース及びその誘導体、クロスポビドン等の合成高分子が挙げられ、中でも、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスポビドンが好ましい。これらの崩壊剤は１種類で用いてもよく、必要に応じて２種類以上を混合して用いてもよい。
【００２８】
このような崩壊剤の使用量は、キノリノン誘導体１００質量部に対して１～３０質量部であることが好ましく、３～２０質量部であることがより好ましい。また、これら崩壊剤を２種類以上混合して使用する場合は、崩壊剤の合計量がキノリノン誘導体１００質量部に対して１～３０質量部であることが好ましく、３～２０質量部であることがより好ましい。
【００２９】
上記の方法により得られた本発明の医薬組成物は、前記キノリノン誘導体を有効成分として含有するものであればよく、その具体的な処方や剤形は特に制限されないが、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、界面活性剤、コーティング剤、酸化防止剤、香料、着色料を添加した後、散剤、顆粒剤、ドライシロップ、錠剤、チュワブル錠、トローチ錠、発砲錠、カプセル剤、丸剤等の剤形を有する医薬組成物として製剤化すればよい。これら医薬組成物の製造方法は、医薬組成物の形態に応じて、当業者に利用可能な適宜の方法を採用することが可能である。
【００３０】
前記賦形剤としては、例えば、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、Ｄ－マンニトール、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が挙げられる。

【００３１】

また、前記結合剤としては、例えば、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が挙げられる。

【００３２】

また、前記滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、硬化油、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、マクロゴールが挙げられる。

【００３３】

また、前記コーティング剤としては、例えば、セルロース誘導体（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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、ポリエチレングリコール類、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が挙げられる。

【００３４】

また、前記酸化防止剤としては、例えば、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－トコフェロールが挙げられる。

【００３５】

また、前記香料としては、例えば、ｄｌ－メントール、ｌ－メントール、シュガーフレーバー、ミントフレーバー、バニラフレーバー、トウヒ油、ハッカ油、ユーカリ油、ケイヒ油が挙げられる。

【００３６】

また、前記着色剤としては、例えば、インジゴカルミン、カラメル、リボフラビン、食用タール色素、酸化鉄、酸化チタン、β－カロチン、クロロフィル、レーキ色素が挙げられる。

【００３７】

また、本発明の医薬組成物中における前記構造式（I）で表わされるキノリノン誘導体の含有量は、その剤形によっても異なるが、一般に０．０１～９９．５質量％が好ましい。

【００３８】

次に、本発明のキノリノン誘導体医薬組成物の製造方法について説明する。

【００３９】

先ず、本発明の製造方法における第１の工程について説明する。

【００４０】

従来の技術の欄に掲げた方法によって製造されたキノリノン誘導体は、通常、平均粒径が２０～１５０μｍ程度の粒子である。しかしながら、このような粒径を有する粒子では生体中での溶出が困難である。

【００４１】

キノリノン誘導体の粉砕に用いられる装置は、粉砕後のキノリノン誘導体粒子を、その融解エンタルピーを高水準に維持しつつ、０．５～１０μｍの平均粒径を有し、粒径が１５μｍ以下である粒子の割合が９０％以上を占める粒径分布を有する粒子に粉砕可能な装置

であればよく、例えば、衝撃式粉砕機（ハンマミル）、ボールミル、湿式粉砕機、ジェット粉砕機が挙げられ、中でもジェット粉砕機を用いることが好ましい。ジェット粉砕機を用いることにより、結晶の粉砕時に比較的穏和な条件下で粉砕可能となり、結晶の融解エンタルピーを高水準に維持しつつ粉砕することが可能となる。

【００４２】

なお、特開平１１－２５５６４９号公報には、キノリノン誘導体を自動メノウ乳鉢を用いて１０分程度粉砕した場合に生体吸収性が向上する旨の記載があるが、このような粉砕によると粉砕されたキノリノン誘導体結晶の結晶化度が低下し、その結果、その融解エンタルピーが３０Ｊ／ｇ未満に低下するため、安定性が低下するという問題があったが、前述したような粉砕法によれば、融解エンタルピーを高水準に維持したまま粉砕可能である。

【００４３】

次に、本発明にかかる第２の工程について説明する。

【００４４】

第１の工程で得られた粒子を被覆する方法は、キノリノン誘導体の粒子表面の全て又はその一部が水溶性高分子を含有する水溶性組成物によって被覆されている組成物が得られる方法であれば特に制限されないが、例えば、(1) 水溶性高分子を含有する水溶性組成物を水又は適当な有機溶媒に溶解した溶液をキノリノン誘導体と混合し、湿式造粒した後、乾燥させる方法、(2) キノリノン誘導体を核粒子とし水又は適当な有機溶媒に溶解した水溶性高分子を含有する水溶性組成物をスプレーコーティングする方法、(3) 水又は適当な有機溶媒に溶解した水溶性高分子を含有する水溶性組成物の溶液中にキノリノン誘導体を分散し、噴霧乾燥する方法が挙げられる。これら中でも、上記(1) の方法が好ましい。

【００４５】

また、本発明の医薬組成物の投与量は、症状の軽重、年齢、投与方法、医師の診断結果等に応じて適宜決定することができるが、例えば、前記構造式（I）で表わされるキノリノン誘導体の投与量が、体重１ｋｇあたり一日に０．１～２０００ｍｇ／ｋｇであることが好ましい。本発明の医薬組成物の投与は、症状の軽重、医師の判断等に応じて、上記投与量を１～７日間のうちに１回にまとめて投与してもよく、数回に分けて投与してもよい。

【００４６】

【実施例】

以下、実施例及び比較例に基づいて本発明をより具体的に説明するが、本発明は以下の実施例の範囲に限定されるものではない。

【００４７】

（調製例）

特開平９－２５５６５９号の実施例３８に記載された方法に従って、前記構造式（Ｉ）で表わされる７－（３，５－ジメトキシ－４－ヒドロキシシンナモイルアミノ）－３－オクチルオキシ－４－ヒドロキシ－１－メチル－２（１Ｈ）－キノリノン（以下、単にキノリノン誘導体という。）を合成し、さらに、特開平１１－２５５６４９号の参考例２に記載された方法に従って、β形のキノリノン誘導体を得た。

【００４８】

以上の方法を２回行って、粉砕前のキノリノンを得た。（以下、キノリノン誘導体（Ａ）及びキノリノン誘導体（Ｂ）という。）

【００４９】

キノリノン誘導体（Ａ）の粒度分布を測定し、また、示差走査熱量分析（ＤＣＳ）を行った結果、平均粒径が２５．３μｍ、全粒子に占める１５μｍ以下の粒子の割合は９．９％、融解エンタルピー（△Ｈ）は４９．９Ｊ／ｇであった。

【００５０】

同様にしてキノリノン誘導体（Ｂ）についても測定した結果、平均粒径が３３．３μｍ、全粒子に占める１５μｍ以下の粒子の割合は０．６％、△Ｈは５２．７Ｊ／ｇであった。

【００５１】

次にキノリノン誘導体（Ａ）及びキノリノン（Ｂ）をジェット粉砕機（Ａ－０ジェットミ

ル：セイシン企業社製）で粉砕した（粉体供給速度　約０．７５ｇ／ｍｉｎ．空気圧　６～７ｋｇ／ｃｍ^2）。このようにして得たキノリノン誘導体の粉砕物をそれぞれ、キノリノン（Ａ－１）及びキノリノン（Ｂ－１）とする。

【００５２】

得られたキノリノン誘導体の粉砕品の粒度分布を測定し、示差走査熱量分析（ＤＳＣ）を行ない、その結果を表１にまとめて示した。

【００５３】

＜分析条件＞

粒度分布測定：ＡＥＲＯＳＩＺＥＲ（セントラル科学貿易社製）で粒度分布を自動測定した。

【００５４】

ＤＳＣ法：ＤＳＣ７（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ社製）を使用し、昇温速度２０℃／分の条件で２５～２５０℃の範囲で常法により測定した。

【００５５】

【表１】

キノリノン	平均粒径（μｍ）	全粒子に占める15μｍ以下の粒子の割合(%)	ＤＳＣ吸熱ﾋﾟｰｸ（℃）	ＤＳＣ融解ｴﾝﾀﾙﾋﾟｰ△Ｈ(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

【００５６】

表１に示した結果から明らかなように、キノリノン誘導体の粉砕品の平均粒径は１０μｍ以下であった。また、キノリノン誘導体の粒径が１５μｍ以下の粒子の割合が１００％を占めることが確認された。また、ＤＳＣ測定の結果から、粉砕品の融解エンタルピー（ΔＨ）は、未粉砕品と比較して著しい低下は認められなかった。

【００５７】

（実施例１及び比較例１）

キノリノン誘導体（Ａ）（比較例１）及びキノリノン誘導体（Ａ－１）（実施例１）について、粉末Ｘ線回折を測定し、その結果を図１に示した。

【００５８】

さらに、これらのキノリノン誘導体の溶出性を溶出試験（パドル法）により評価し、その結果を図２に示した。

【００５９】

粉末Ｘ線回折法：ＲＩＮＴ－ＵＬＴＩＭＡ（理学電気社製）を使用し、Ｃｕ－Ｋα線、４０ＫＶ、３０ｍＡの条件で、５～４０°の範囲で常法により測定した。

【００６０】

溶出試験法：日本薬局方第１４改正の溶出試験法第２法（パドル法）に従い、試験液に０．５％ラウリル硫酸ナトリウムを用いて、パドル５０回転／分の条件により測定した。

【００６１】　未粉砕品及び粉砕品の粉末Ｘ線回折パターンは図１に示したように一致し、共にβ形結晶を保持していた。一方、粉砕品の溶出速度は図２に示したように未粉砕品と比較し、顕著に上昇した。

【００６２】
以上の結果から、キノリノン誘導体をジェット粉砕することで、非晶質化を抑制しつつ微細化され、溶出速度が向上することが分る。
【００６３】
（比較例２）
比較例１で使用した粉砕前のキノリノン誘導体（Ａ）を、その粒径を１０μｍ以下にするためにメノウ乳鉢で３０分間粉砕した。得られたキノリノン誘導体についてＤＳＣ測定を行った結果、β形結晶の融解に伴う吸熱ピークが消失しており、非晶質化していることが確認された。
【００６４】
（実施例２～６及び比較例３）
キノリノン誘導体を被覆する水溶性高分子として、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ－Ｌ：日本曹達社製、粘度＝６～１０ｃｐｓ）（実施例２）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ　ＴＣ－５ＭＷ：信越化学社製）(実施例３)、プルラン（林原商事社製）(実施例４)、カルボキシメチルセルロースナトリウム（ＣＭＣ－Ｎａ：五徳薬品社製）（実施例５）、ポリビニルピドリドン（ＰＶＰ：五協産業社製）（実施例６）を用いた。
【００６５】
表２に示した処方に従い、キノリノン誘導体（Ａ－１；粉砕品）、乳糖（２００Ｍ　ＤＭＶ）、結晶セルロース（アビセルＰＨ１０１：旭化成社製）及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（Ｌ－ＨＰＣ　ＬＨ－３１：信越化学社製）を乳鉢中で混合した。次に、予め適量の水で溶解した各種の水溶性高分子の水溶液を上記組成物に添加（キノリノン誘導体１００に対して１０質量部）、練合した後、２０号篩で整粒し乾燥させた。粒子を乾燥後、３５号篩で整粒し、各種水溶性高分子で表面被覆したキノリノン誘導体粒子を得た。
【００６６】
【表２】

		実施例２	実施例３	実施例４	実施例５	実施例６	比較例３
組成	水溶性高分子	HPC-L	HPMC	プルラン	CMC-Na	PVP	---
	キノリノン誘導体粉砕品	1g	1g	1g	1g	1g	1g
	乳糖	0.5g	0.5g	0.5g	0.55g	0.5g	---
	結晶セルロース	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	---	---	---	---
	プルラン	---	---	0.1g	---	---	---
	CMC-Na	---	---	---	0.05g	---	---
	PVP	---	---	---	---	0.1g	---
	計	2g	2g	2g	2g	2g	1g

【００６７】
得られた顆粒の溶出性を溶出試験（フロースルーセル法）により評価した。すなわち、日本薬局方第１４改正の溶出試験法第３法（フロースルーセル法）に従い、試験液に１％ポリソルベート８０を用いて、流量約７ｍｌの条件により測定した。対照として、水溶性高分子で被覆されていないキノリノン誘導体の粉砕品（比較例３）の溶出速度も測定した。
【００６８】
各水溶性高分子で表面被覆したキノリノン誘導体の粉砕品と、水溶性高分子で表面被覆されていないキノリノン誘導体の粉砕品の溶出試験の結果を図３に示した。図３に示した結

果から、各種水溶性高分子で表面被覆したキノリノン誘導体の粉砕品は、水溶性高分子で被覆されていないキノリノン誘導体の粉砕品と比較して、高い溶出速度を示し、水溶性高分子による表面被覆がキノリノン誘導体の粉砕品の溶出速度を向上させるために効果的であることが分る。また、各種水溶性高分子の比較では、特に、ＨＰＣ－Ｌ、ＣＭＣ－Ｎａを用いた場合に溶出速度の向上が顕著であることが分る。

【００６９】

（実施例７～１１）

表３に示した処方に従い、キノリノン誘導体（Ａ－１；粉砕品）、乳糖、結晶セルロース及びＬ－ＨＰＣを乳鉢中で混合した。予め適量の水で溶解したＨＰＣ－Ｌの水溶液をキノリノン誘導体１００質量部に対してそれぞれ４質量部（実施例７）、６質量部（実施例８）、８質量部（実施例９）、１０質量部（実施例１０）、１２質量部（実施例１１）となるように上記組成物に添加、練合した後、２０号篩で整粒し乾燥させた。乾燥後、３５号篩で整粒し、キノリノン誘導体顆粒を得た。得られたキノリノン誘導体顆粒にステアリン酸マグネシウムを０．５％配合し、配合末２００ｍｇを直径８ｍｍ－２段Ｒの杵臼を用い、油圧プレスにて圧力６００ｋｇで静圧打錠し、錠剤を得た。

【００７０】

【表３】

		実施例７	実施例８	実施例９	実施例１０	実施例１１
ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）		4重量%	6重量%	8重量%	10重量%	12重量%
組成	キノリノン誘導体粉砕品	2.0g	2.0g	2.0g	2.0g	2.0g
	乳糖	1.12g	1.08g	1.04g	1.00g	0.96g
	結晶セルロース	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
計		4.0g	4.0g	4.0g	4.0g	4.0g

【００７１】

得られた錠剤の崩壊時間を日本薬局方第１４改正の崩壊試験法に従い、試験液に水を用いて測定した（ｎ＝３）。得られた錠剤の崩壊試験の結果を図４に示した。また、溶出試験は日本薬局方第１４改正の溶出試験法第２法（パドル法）に従い、試験液に０．５％ラウリル硫酸ナトリウムを用いて、パドル５０回転／分の条件で行った。得られた錠剤の溶出試験の結果を図５に示した。

【００７２】

図４に示した結果から、ＨＰＣ－Ｌの添加量が１０質量％以下の場合に比較的速やかな崩壊性（３０分以内）が得られることが分る。図５に示した結果から、ＨＰＣ－Ｌ添加量１０質量％以下では比較的速やかな溶出性（６０分で溶出率７５％以上）が得られることが分る。

【００７３】

（実施例１２～１８）

表４に示した処方に従い、キノリノン誘導体（Ａ－１；粉砕品）、乳糖、結晶セルロース（アビセルＰＨ１０１）、各種崩壊剤を乳鉢中で混合した。使用した崩壊剤は、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（Ｌ－ＨＰＣ　ＬＨ－３１：信越化学社製）（実施例１２）、クロスカルメロースナトリウム（Ａｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌ：旭化成社製）（実施例１３）、カルメロース（ＮＳ－３００：五徳薬品社製）（実施例１４）、カルメロースカルシウム（ＥＣＧ－５０５：五徳薬品社製）（実施例１５）、部分α化デンプン（ＰＣＳ：旭化成社製）（実施例１６）、カルボキシメチルスターチナトリウム（プリモジェル：松谷化学社製）（実施例１７）、クロスポビドン（コリドンＣＬ：ＢＡＳＦ社製）（実施例１８）の７種類であり、それぞれをキノリノン誘導体に対して２０質量％になるように混合した。

【００７４】
次に、予め適量の水で溶解したＨＰＣ－Ｌの水溶液を表４に示した量となるように上記組成物に添加、練合した後、２０号篩で整粒し乾燥させた。粒子を乾燥後、３５号篩で整粒し、キノリノン誘導体顆粒を得た。得られた顆粒にステアリン酸マグネシウムを０．５％配合し、配合末２００ｍｇを直径８ｍｍ－２段Ｒの杵臼を用い、油圧プレスにて圧力６００ｋｇで静圧打錠し、錠剤を得た。
【００７５】
【表４】

		実施例１２	実施例１３	実施例１４	実施例１５	実施例１６	実施例１７	実施例１８
水溶性高分子		L-HPC	Ac-Di-Sol	NS-300	ECG-505	PCS	ﾌﾟﾘﾓｼﾞｪﾙ	ｺﾘﾄﾞﾝCL
組成	キノリノン誘導体粉砕品	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
	結晶セルロース	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	---	---
	ﾌﾟﾘﾓｼﾞｪﾙ	---	---	---	---	---	0.3g	---
	ｺﾘﾄﾞﾝCL	---	---	---	---	---	---	0.3g
計		3.0g	3.0g	3.0g	3.0g	3.0g	3.0g	3.0g

【００７６】

得られた錠剤の崩壊時間を日本薬局方第１４改正の崩壊試験法に従い、試験液に水を用いて測定した（ｎ＝３）。得られた錠剤の崩壊試験の結果を図６に示した。また、崩壊試験時の分散性が良好であった錠剤については溶出試験を行った。溶出試験は日本薬局方第１４改正の溶出試験法第２法（パドル法）に従い、試験液に０．５％ラウリル硫酸ナトリウムを用いて、パドル５０回転／分の条件で行った。分散性が良好であったＬ－ＨＰＣ、Ａｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌ、ＥＣＧ－５０５、プリモジェル、コリドンＣＬを使用した錠剤の溶出

試験結果を図７に示した。

【００７７】

図６に示した結果から、用いた全ての崩壊剤において速やかな崩壊性（３０分以内）が得られることが分る。但し、ＰＣＳ、ＮＳ－３００では崩壊時の分散粒子が粗く、分散性が不良であった。また、図７に示した結果から、何れの崩壊剤を用いた場合にも速やかな溶出性（６０分で溶出率７５％以上）を示し、特に、Ａｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌ、コリドンＣＬ、ＥＣＧ－５０５において速い溶出速度が得られることが分る。

【００７８】

（実施例１９～２１）

表５に示す処方に従い、キノリノン誘導体（Ａ－１；粉砕品）、乳糖、結晶セルロース及びＡｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌをバーチカルグラニュレーター（ＶＧ－０１：パウレック社製）で混合した。前記のＡｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌは最終濃度を１０質量％（実施例１９）、１５質量％（実施例２０）、２０質量％（実施例２１）に調製した３種類を準備した。予め適量の水で溶解したＨＰＣ－Ｌの水溶液を表５に示した量となるように上記組成物に添加、練合した後、スピードミル（ＮＤ－１０：岡田精工社製）で整粒、真空乾燥させた。乾燥後、２０号篩で整粒し、キノリノン誘導体顆粒を得た。得られたキノリノン誘導体の顆粒にステアリン酸マグネシウムを０．５％配合し、配合末２００ｍｇを直径８ｍｍ－１０Ｒの杵臼を用い、単発打錠機（Ｎ－２０：岡田精工社製）にて圧力６００ｋｇで打錠し、錠剤を得た。

【００７９】

【表５】

		実施例１９	実施例２０	実施例２１
Ac-Di-Sol		10重量%	15重量%	20重量%
組成	キノリノン誘導体粉砕品	150g	150g	150g
	乳糖	91.5g	84g	76.5g
	結晶セルロース	30g	30g	30g
	HPC-L	13.5g	13.5g	13.5g
	Ac-Di-Sol	15g	22.5g	30
計		300g	300g	300g

【００８０】

得られた錠剤の崩壊時間を日本薬局方第１４改正の崩壊試験法に従い、試験液に水を用いて測定した（ｎ＝３）。得られた錠剤の崩壊試験の結果を表６に示した。また、溶出試験は日本薬局方第１４改正の溶出試験法第２法（パドル法）に従い、試験液に０．５％ラウリル硫酸ナトリウムを用いて、パドル５０回転／分の条件で行った。得られた錠剤の溶出試験の結果を図８に示した。

【００８１】

【表６】

	試料（Ac-Di-Sol）	崩壊時間
実施例１９	10重量%	8.6分
実施例２０	15重量%	8.0分
実施例２１	20重量%	7.1分

【００８２】

表６に示した結果から、Ａｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌ添加量１０～２０質量％の範囲で速やかな崩壊性（３０分以内）を示すことが分る。また、図８に示した結果から、Ａｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌ添加量１０～２０質量％の範囲で速やかな溶出性（６０分で溶出率７５％以上）が得られることが分る。

【００８３】
（実施例２２及び比較例４～５）
一昼夜絶食させたビーグル犬（雄、１２ヶ月齢）９頭に、１号カプセルに充填したキノリノン誘導体（Ｂ；未粉砕品）（比較例４）、キノリノン誘導体（Ｂ－１；粉砕品）（比較例５）及び実施例２で調製したキノリノン誘導体のＨＰＣ顆粒（実施例２２）をキノリノン誘導体として１０ｍｇ／ｋｇの用量で経口投与した。尚、投与後３０ｍｌの蒸留水を経口的に与えた。投与後、経時的に前腕静脈より、血液２．５ｍｌを採取し、遠心分離にて血清を得た。血清に倍量のアセトニトリルを添加して除タンパクした後、ＨＰＬＣを用いて、キノリノン誘導体及びその代謝物を定量した。
【００８４】
各採血時点のキノリノン誘導体及びその代謝物の定量値から最高血中濃度（Ｃｍａｘ）の平均値及び血中濃度時間曲線下面積（ＡＵＣ）の平均値を求めた。結果を表７に示した。表７に示した結果から、キノリノン誘導体の粉砕品は未粉砕品と比べて、Ｃｍａｘが９倍、ＡＵＣが８．７倍に増大し、粉砕による吸収性改善傾向が認められた。また、キノリノン誘導体のＨＰＣ顆粒は未粉砕品と比べて、Ｃｍａｘが１６．５倍、ＡＵＣが１３．３倍に増大し、粉砕品と比べても、Ｃｍａｘが１．８倍、ＡＵＣが１．５倍に増大し、ＨＰＣによるキノリノン誘導体の表面被覆の効果が認められることが分る。以上の結果から、粉砕及び水溶性高分子による表面被覆が消化管吸収性を改善することが分る。なお、表７中、＊＊は、ｔ検定の結果がｐ＜０．０１であることを示す。
【００８５】
【表７】

	試料	Ｃｍａｘ（ｎｇ／ｍｌ）	ＡＵＣ（ｎｇ・ｈｒ／ｍｌ）
比較例４	キノリノン誘導体未粉砕品	152.3	872.0
比較例５	キノリノン誘導体粉砕品	1364.6	7580.5
実施例２２	HPC-L 被覆粒子	2516.9**	11605.5**

【００８６】
（実施例２３及び比較例６）
表８に示す処方に従い、キノリノン誘導体（Ｂ；未粉砕品）（比較例６）、又はキノリノン誘導体（Ｂ－１；粉砕品）（実施例２３）、乳糖、結晶セルロース、Ａｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌを乳鉢中で混合した。別に、適量の水で溶解したＨＰＣ－Ｌの水溶液を表８に示した量となるように上記組成物に添加、練合した後、２０号篩で整粒、乾燥させた。乾燥後、３５号篩で整粒し、キノリノン誘導体未粉砕品及び粉砕品を用いた顆粒を得た。
【００８７】
【表８】

		比較例６	実施例２３
		キノリノン誘導体未粉砕品	キノリノン誘導体粉砕品
組成	キノリノン誘導体未粉砕品	5g	------
	キノリノン誘導体粉砕品	------	5g
	乳糖	3.05g	3.05g
	アビセル PH101	1g	1g
	HPC-L	0.45g	0.45g
	Ac-Di-Sol	0.5g	0.5g
計		10g	10g

【００８８】
一昼夜絶食させたビーグル犬（雄、１２ヶ月齢）９頭に、１号カプセルに充填したキノリノン誘導体（Ｂ；未粉砕品）を使用した顆粒、キノリノン誘導体（Ｂ－１；粉砕品）を使用した顆粒を、キノリノン誘導体として１０ｍｇ／ｋｇの用量で経口投与した。尚、投与後３０ｍｌの蒸留水を経口的に与えた。投与後、経時的に前腕静脈より、血液２．５ｍｌを採取し、遠心分離にて血清を得た。血清に倍量のアセトニトリルを添加して除タンパクした後、ＨＰＬＣを用いて、キノリノン誘導体及びその代謝物を定量した。
【００８９】
各採血時点のキノリノン誘導体及びその代謝物の定量値から最高血中濃度（Ｃｍａｘ）の平均値及び血中濃度時間曲線下面積（ＡＵＣ）の平均値を求めた。結果を表９に示した。表９に示した結果から、キノリノン誘導体の粉砕品を使用した顆粒は未粉砕品を使用した顆粒と比べて、Ｃｍａｘが３．９倍、ＡＵＣが４．３倍に増大し、吸収性改善効果が認められることが分る。この結果から、製剤化における原体粒子径のコントロールが吸収性向上のための重要因子であることが示された。なお、表９中、＊は、ｔ検定の結果がｐ＜０．０５であることを示す。
【００９０】
【表９】

	試料	Ｃｍａｘ（ｎｇ／ｍｌ）	ＡＵＣ（ｎｇ・ｈｒ／ｍｌ）
比較例６	未粉砕品使用粒子	331.2	2021.3
実施例２３	粉砕品使用粒子	1289.1*	8620.2*

【００９１】
（実施例２４～２６）
表１０に示す処方に従い、キノリノン誘導体（Ｂ－１；粉砕品）、乳糖、結晶セルロース（アビセルＰＨ１０１）、Ａｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌ及び各種界面活性剤を乳鉢中で混合した。界面活性剤としては、ジオクチルソジウムスルホサクシネート（Ａｌｄｒｉｃｈ社製）（実施例２４）、ラウリル硫酸ナトリウム（関東化学社製）（実施例２５）を用いた。なお、界面活性剤非添加（実施例２６）も併せて調製した。これらの組成物に適量の水で溶解したＨＰＣ（日本曹達株式会社製、粘度＝３～５．９ｃｐｓ）の水溶液を表１０に示した量となるように添加、練合した後、乾燥、整粒し、キノリノン誘導体の顆粒を得た。得られた顆粒にステアリン酸マグネシウムを配合し、配合末２００ｍｇを直径８ｍｍの杵臼を用い、油圧プレスにて圧力６００ｋｇで静圧打錠し、錠剤を得た。
【００９２】

【表１０】

		実施例２４	実施例２５	実施例２６
組成	キノリノン誘導体粉砕品	50.0%	50.0%	50.0%
	乳糖	29.9%	25.0%	30.0%
	アビセルPH101	10.0%	10.0%	10.0%
	Ac-Di-Sol	5.0%	5.0%	5.0%
	ジオクチルソジウムスルホサクシネート	0.1%	−	−
	ラウリル硫酸ナトリウム	−	5.0%	−
	HPC	4.5%	4.5%	4.5%
	ステアリン酸マグネシウム	0.5%	0.5%	0.5%

【００９３】
得られた錠剤の溶出性を日本薬局方第１４改正の溶出試験法第２法（パドル法）に従い、試験液に０．２％ラウリル硫酸ナトリウムを用いてパドル１００回転の条件で行った。結果を図９に示した。
【００９４】
図９に示した結果から、水溶性高分子と界面活性剤とで被覆した錠剤は水溶性高分子のみで被覆した錠剤に比べ、より好ましい溶出率を示し、水溶性高分子と界面活性剤による表面被覆がキノリノン誘導体の粉砕品の溶出率を向上させるために効果的であることが分る。
【００９５】
（実施例２７及び実施例２８）
表１１に示す処方に従い、キノリノン誘導体（Ｂ－１；粉砕品）、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、Ａｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌ、乳糖、結晶セルロース及びＬ－アスコルビン酸を乳鉢中で混合した。この組成物に適量の水で溶解したＨＰＣの水溶液を表１１に示した量となるように上記組成物に添加、練合した後、乾燥、整粒し、キノリノン誘導体顆粒を得た。得られた顆粒にステアリン酸マグネシウムを配合後、配合末２００ｍｇを直径８ｍｍ１０Ｒの杵臼を用い、打錠圧２００ｋｇで打錠し、錠剤を得た（実施例２７）。
【００９６】
また、キノリノン誘導体（Ｂ－１；粉砕品）、Ａｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌ、乳糖、結晶セルロース、Ｌ－アスコルビン酸を乳鉢中で混合した。この組成物に、適量の水で溶解したＨＰＣ－Ｌの水溶液を表１１に示した量となるように上記組成物に添加、練合した後、乾燥、整粒し、キノリノン誘導体顆粒を得た（実施例２８）。
【００９７】
【表１１】

		実施例２７	実施例２８
組成	キノリノン誘導体粉砕品	50.0％	50.0％
	乳糖	29.7％	30.0％
	アビセル PH101	10.0％	10.0％
	Ac-Di-Sol	5.0％	5.0％
	ｼﾞｵｸﾁﾙｿｼﾞｳﾑｽﾙﾎｻｸｼﾈｰﾄ	0.3％	-
	HPC	4.5％	4.5％
	ステアリン酸マグネシウム	0.5％	0.5％

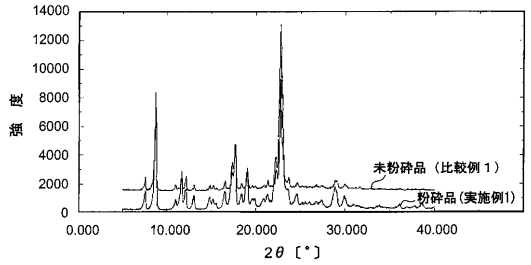
【００９８】
一週間馴化したアカゲザル（雄、体重：５～６ｋｇ前後）６頭に、カプセル剤又は錠剤の剤形でキノリノン誘導体として２００ｍｇ／頭の用量で経口投与した。尚、投与後５０ｍｌの蒸留水を経口的に与えた。投与後、経時的に大腿静脈より、血液２．０ｍｌを採取し、遠心分離にて血漿を得た。血漿にアセトニトリルを添加して除タンパクした後、ＨＰＬＣを用いて、キノリノン誘導体及びその代謝物を定量した。
【００９９】
各採血時点のキノリノン誘導体及びその代謝物の定量値から最高血中濃度（Ｃｍａｘ）の平均値及び血中濃度時間曲線下面積（ＡＵＣ）の平均値を求めた。結果を表１２に示した。表１２に示した結果から、キノリノン誘導体の粉砕品を水溶性高分子と界面活性剤で被覆した錠剤はキノリノン誘導体の粉砕品を水溶性高分子で被覆した錠剤と比べてＣｍａｘが２．３倍、ＡＵＣが２．１倍以上であり、更なる吸収性改善効果があることが分る。この結果から、吸収性向上にはキノリノン誘導体粒子を水溶性高分子と界面活性剤で被覆することがより好ましいことが分る。なお、表１２中、＊は、ｔ検定の結果がｐ＜０．０５であることを示す。
【０１００】
【表１２】

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

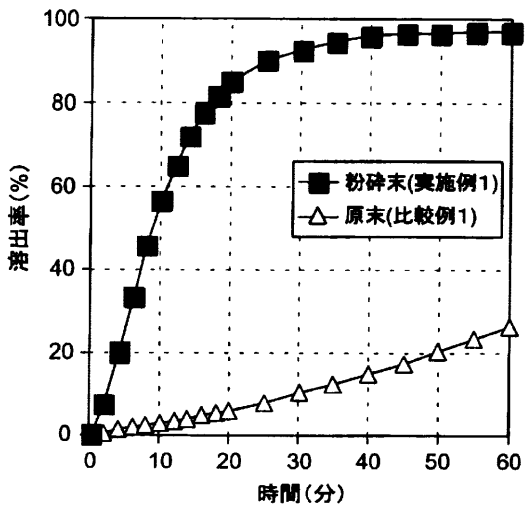
【０１０１】
【発明の効果】
本発明の医薬組成物は、前記構造式（Ｉ）で表わされるキノリノン誘導体を消化管内で速やかに溶出させることができ、且つ保存安定性に優れているので、即時型喘息、遅延型喘息、気管支喘息、小児喘息、過敏性肺臓炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー接触性皮膚炎、蕁麻疹、湿疹、アレルギー性鼻炎、花粉症、食物アレルギー、アレルギー性胃腸炎、アレルギー性大腸炎、薬物アレルギー、自己免疫性疾患等、特に、即時型アレルギー性疾患及び遅延型アレルギー性疾患に効果を示す抗アレルギー剤の製剤として有用である。
【図面の簡単な説明】
【図１】キノリノン誘導体の粉砕前後の粉末Ｘ線回折図である。
【図２】キノリノン誘導体の粉砕前後において、溶出時間と溶出率との関係を示した図表である。

【図３】キノリノン誘導体を被覆した水溶性高分子の種類による溶出時間と溶出量との関係を示した図表である。
【図４】キノリノン誘導体を被覆するヒドロキシプロピルセルロースの添加率とキノリノン誘導体医薬組成物の崩壊時間の関係を示した図表である。
【図５】キノリノン誘導体を被覆するヒドロキシプロピルセルロースの添加率を変化させたキノリノン誘導体医薬組成物の溶出率と溶出時間との関係を示した図表である。
【図６】キノリノン誘導体医薬組成物に添加した崩壊剤の種類とキノリノン誘導体医薬組成物の崩壊時間との関係を示した図表である。
【図７】キノリノン誘導体医薬組成物に添加した崩壊剤の種類と、キノリノン誘導体医薬組成物の溶出時間と溶出率との関係を示した図表である。
【図８】崩壊剤としてＡｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌを添加したキノリノン誘導体医薬組成物の溶出時間と溶出率との関係を示した図表である。
【図９】水溶性高分子及び界面活性剤で被覆したキノリノン誘導体医薬組成物の溶出時間と溶出量との関係を示した図表である。

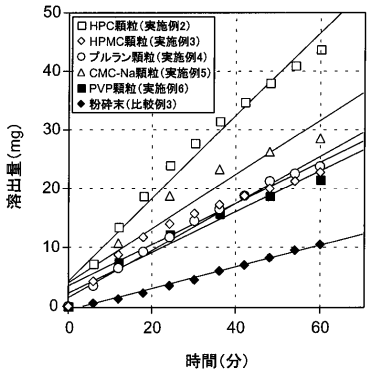
【図１】



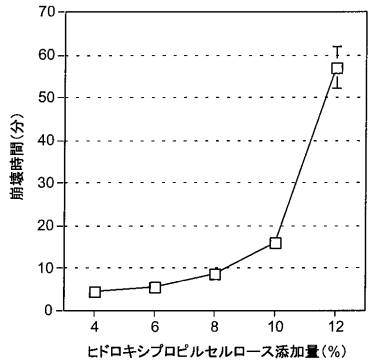
【図２】



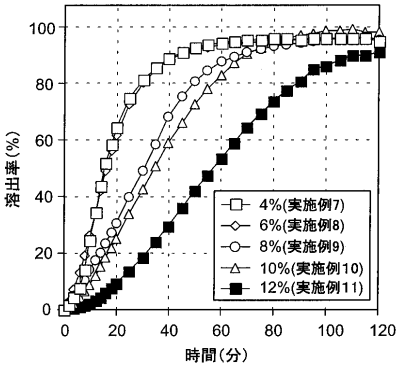
【図３】



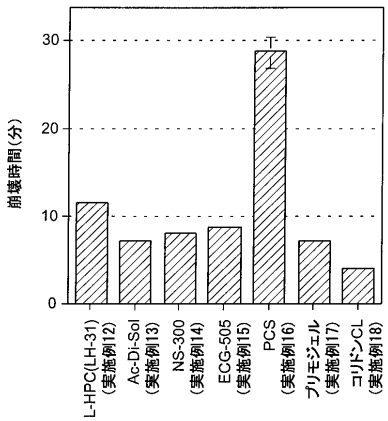
【図４】



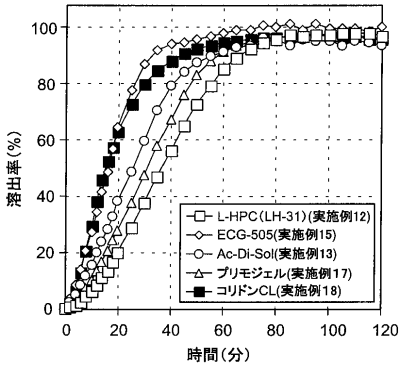
【図５】


溶出率(%)
時間(分)
4%(実施例7)
6%(実施例8)
8%(実施例9)
10%(実施例10)
12%(実施例11)

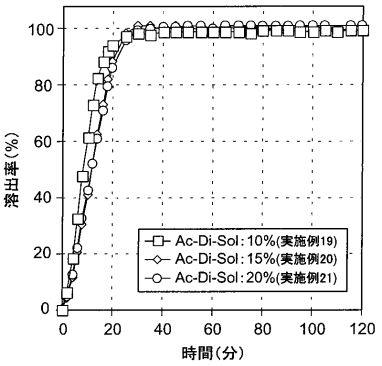
【図６】


崩壊時間(分)
L-HPC(LH-31)(実施例12)
Ac-Di-Sol(実施例13)
NS-300(実施例14)
ECG-505(実施例15)
PCS(実施例16)
プリモジェル(実施例17)
コリドンCL(実施例18)

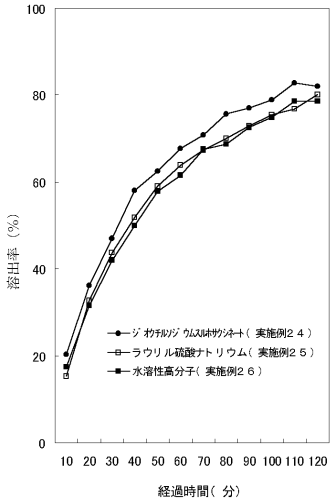
【図７】


溶出率(%)
時間(分)
L-HPC(LH-31)(実施例12)
ECG-505(実施例15)
Ac-Di-Sol(実施例13)
プリモジェル(実施例17)
コリドンCL(実施例18)

【図８】


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

【図９】


溶出率（%）
経過時間（分）
ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム（実施例２４）
ラウリル硫酸ナトリウム（実施例２５）
水溶性高分子（実施例２６）

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
A61P 11/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	11/00
A61P 11/06	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	11/06
A61P 17/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	17/00
A61P 27/02	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	27/02
A61P 27/16	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	27/16
A61P 37/02	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	37/02
A61P 37/08	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	37/08

(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
千葉県千葉市若葉区東寺山町１５－８　ジョカーレ千葉２０５
(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

(56)参考文献　特開平１１－２５５６４９（ＪＰ，Ａ）
国際公開第００／０００４９２（WO，Ａ１）
特開２０００－３２７７０１（ＪＰ，Ａ）
特開２００１－１６３７６９（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K 31/4704
A61K 47/36
A61K 47/38