

**住居所地址：(中文/英文)**

1. 日本國大阪府大阪市都島區中野町4丁目9番7號 / 9-7,  
Nakano-cho 4-chome, Miyakojima-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, Japan
2. 日本國大阪府豐中市新千里北町1丁目1番C18棟205號 / 1-  
C18-205, Shinsenrikita-machi 1-chome, Toyonaka-shi, Osaka-fu,  
Japan

**國籍：(中文/英文)**

1. 日本 / JAPAN
2. 日本 / JAPAN

**肆、聲明事項：**

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利  V 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

美國；2003年1月13日；10/340,601

**住居所地址：(中文/英文)**

1. 日本國大阪府大阪市都島區中野町4丁目9番7號 / 9-7,  
Nakano-cho 4-chome, Miyakojima-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, Japan
2. 日本國大阪府豐中市新千里北町1丁目1番C18棟205號 / 1-  
C18-205, Shinsenrikita-machi 1-chome, Toyonaka-shi, Osaka-fu,  
Japan

**國籍：(中文/英文)**

1. 日本 / JAPAN
2. 日本 / JAPAN

**肆、聲明事項：**

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利  V 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

美國；2003年1月13日；10/340,601

## 玖、發明說明

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種製備高純度唑尼沙胺(化學名稱：1,2-苯異噁唑-3-甲烷磺醯胺)結晶的方法，亦即，一種製備不含1,2-二氯乙烷之唑尼沙胺結晶的方法，其中唑尼沙胺係一種可作為抗癲癇藥物的有用化合物。詳言之，本發明係關於一種能夠快速製備1,2-二氯乙烷殘餘量不高過5ppm、且所得唑尼沙胺結晶中並不含有1,2-二氯乙烷的方法。

### 【先前技術】

唑尼沙胺在包括日本、美國在內的許多國家中被廣泛用作為抗癲癇藥物，同時，其之製備方法亦揭示於JP-A-53-77057、USP 4,712,896及JP-A-54-163823中。此外，Yakugaku-Zasshi (vol. 116, p.533-547)亦揭示可以來自1,2-苯異噁唑-3-醋酸在去羧化及磺化過程中所得的1,2-苯異噁唑-3-甲烷磺醯氯中間產物來製備唑尼沙胺的方法。再者，上述Yakugaku-Zasshi (vol. 116, p.533-547)所揭示製程中去羧化及磺化過程中所用的溶劑及1,2-二氯乙烷亦揭示於JP-A-53-77057中。

用於製備一藥物時所用的溶劑，並無法以實際使用的習知製程技術將其完全除去。因此，在涉及一系列執行步驟的藥物製備過程中，每一步驟所使用的溶劑均會殘留一些在最終藥物製劑內。此外，藥物內的殘餘溶劑通常對該

藥物所欲帶來的治療效果並無助益，相反的，甚至可能對患者的安全造成威脅，視所殘留溶劑的量及種類而定。對改善並增加藥物安全這點而言，其已被納入國際議題中，參見 "Impurities: Guideline for Residual Solvents", ICH Harmonized Tripartite Guideline, 17 July 1997 (International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use (ICH))。

由於溶劑可能在決定一藥物之物理性質(例如，結晶形式、純度、溶解度等)或提高其產率上扮演重要的角色，因此儘管這類溶劑可能具有毒性，但在許多情況下基於利益-風險的權衡考量下，仍然無法避免不使用這類溶劑。在這種情形下，前述國際會議所提出降低藥物中殘餘溶劑量的準則，應該只是一毒理學上可接受的限制標準而已。

用來製備唑尼沙胺中間產物(即，1,2-苯異噁唑-3-甲烷磺醯氯)的一種溶劑是1,2-二氯乙烷，而不是二氯甲烷。此係因為在1,2-苯異噁唑-3-醋酸磺化後的去羧化過程中，需將反應混合物加熱至60°C，而該溫度遠超過二氯甲烷的沸點之故。此外，1,2-二氯乙烷亦可用於讓1,2-苯異噁唑-3-甲烷磺醯氯與氨氣反應的步驟中。但是，當以1,2-二氯乙烷來製備唑尼沙胺時，該1,2-二氯乙烷的殘餘量不應不應高過上述準則("Impurities: Guideline for Residual Solvents")所規範的5ppm。雖然，此準則對已上市的藥物並不適用，但對著眼於安全因素來製備一能符合

上述準則之藥物而言，卻很重要。

通常都是以乾燥方式來去除殘餘溶劑，但是，要以乾燥法來去除製造過程中實際使用且已被包埋在藥物結晶中的殘留溶劑卻相當困難。美國專利第 4,533,746 號揭示一種在雙苯酚純化過程中進行蒸餾來去除溶劑的方法，其中之溶劑係被包埋在雙苯酚中並被釋出至溶解雙苯酚的水中。此方法係利用雙苯酚加熱會溶於水的特性，因此可達到將包埋的溶劑釋出的目的。相反的，唑尼沙胺即使加熱也無法溶於水，因此，該專利所揭示的方法並無法用來去除包埋於唑尼沙胺結晶中的溶劑。

#### 【內容】

因此，本發明目的是要提供一種製備高純度唑尼沙胺結晶的方法，其係能夠快速製備 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5ppm、且所得唑尼沙胺結晶中並不含 1,2-二氯乙烷的方法。

#### 【實施方式】

本發明之發明人長年研究安全性高且符合上述國際準則規範之唑尼沙胺結晶的製備方法，並已發現欲求之 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5ppm 的唑尼沙胺結晶，可藉由使用 C<sub>2-4</sub> 醇類水溶液輕易的由內含高濃度 1,2-二氯乙烷的唑尼沙胺結晶中製得；亦即，藉添加一 C<sub>2-4</sub> 醇類水溶液至該結晶中並蒸餾所得混合物，並接續以結晶的方式製得；

其係在不需使用任何現行設備外之額外設備，也不需重複再結晶步驟，也不影響原有產率的情況下完成本發明。

本發明提供一種製備高純度唑尼沙胺結晶的方法，特別是其中 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5ppm。本發明以提供一種高純度唑尼沙胺結晶，亦即，不含 1,2-二氯乙烷的唑尼沙胺結晶，特別是 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5ppm 的唑尼沙胺結晶。

本發明包括下列實施例：

1. 一種製備內含 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5ppm 的唑尼沙胺結晶的方法，其係包含添加一  $C_{2-4}$  醇類水溶液至 1,2-二氯乙烷殘餘量介於 5ppm 以上至 200000 ppm 間之唑尼沙胺結晶中，藉由恆沸蒸餾 (azeotropic distillation) 所得混合物來去除其中的 1,2-二氯乙烷；接著自殘餘混合物中收集的內含 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5ppm 的唑尼沙胺結晶。

2. 一種製備內含 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5ppm 的唑尼沙胺結晶的方法，其係包含步驟 (a)、(b)、(c) 及 (d)：

- (a) 將內含 1,2-二氯乙烷殘餘量高過 5ppm 的唑尼沙胺結晶溶解於一  $C_{2-4}$  醇類水溶液中，並將所得混合物進行恆沸蒸餾；
- (b) 在該恆沸蒸餾去除 1,2-二氯乙烷的蒸餾步驟完成後終止該蒸餾步驟，可得一殘餘混合物；
- (c) 將該殘餘混合物冷卻以沉澱其中內含 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5ppm 的唑尼沙胺結晶；及

(d) 過濾收集沉澱的唑尼沙胺結晶，並將其乾燥。

3. 一種製備內含 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5ppm 的唑尼沙胺結晶的方法，其係包含上述步驟(a)、(b)及下列步驟(c1)及(d1)：

(c1) 添加與前述步驟(a)所使用之相同的  $C_{2-4}$  醇類水溶液和/或水至步驟(b)所得的殘餘混合物中，加熱將該殘餘混合物溶解，並將其冷卻以使內含 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5ppm 的唑尼沙胺結晶沉澱；及

(d1) 過濾收集沉澱的唑尼沙胺結晶，並將其乾燥。

4. 如上述 1 至 3 任一所述的方法，其中該  $C_{2-4}$  醇類水溶液乃是一異丙醇溶液。

5. 如上述 1 至 3 任一所述的方法，其中該  $C_{2-4}$  醇類水溶液乃是一內含 35%至 65%(體積比)之水的異丙醇溶液。

6. 如上述 2 或 3 任一所述的方法，其中終止蒸餾時的溫度係介於 78°C 至 100°C 間。

7. 一種內含 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5 ppm 的唑尼沙胺結晶。

8. 一種內含 1,2-二氯乙烷殘餘量在 1 ppm 以下的唑尼沙胺結晶。

9. 一種具有殘餘之 1,2-二氯乙烷的唑尼沙胺結晶，其中該 1,2-二氯乙烷的殘餘量不高過 5 ppm。

10. 一種唑尼沙胺結晶，其係以如上述 1 至 6 任一

所述方法製備而成。

用於本發明的材料及本發明方法的操作細節及條件詳述於下。

「內含 1,2-二氯乙烷殘餘量高過 5ppm 的唑尼沙胺結晶 (crystals of zonisamide containing residual 1,2-dichloroethane of more than 5 ppm)」(以下偶而簡稱「唑尼沙胺之起始結晶 (starting crystals of zonisamide)」)係指 1,2-二氯乙烷殘餘量介於 5ppm 以上至 200000 ppm 間之唑尼沙胺結晶，雖然在此並未特別指明更高量的 1,2-二氯乙烷殘餘量，但含更高量之該等結晶亦屬本發明唑尼沙胺之起始結晶意涵範圍內。一般來說，「內含 1,2-二氯乙烷殘餘量高過 5 ppm 的唑尼沙胺結晶」係指 1,2-二氯乙烷殘餘量介於 8 ppm 至 150000 ppm 的唑尼沙胺結晶。

「 $C_{2-4}$  醇類水溶液 (aqueous  $C_{2-4}$  alcohol)」係指水及  $C_{2-4}$  醇類所組成的混合物，且「 $C_{2-4}$  醇類」包括例如丙醇、異丙醇、及 2-丁醇。該「 $C_{2-4}$  醇類水溶液」較佳係指乙醇水溶液、丙醇水溶液、或異丙醇水溶液，其中又以異丙醇水溶液最佳。

以恆沸蒸餾去除 1,2-二氯乙烷的步驟通常係在唑尼沙胺之起始結晶溶於一  $C_{2-4}$  醇類水溶液之步驟後才執行。無須特別指明唑尼沙胺之起始結晶的溶解溫度為何，但通常係介於 30°C 至所使用  $C_{2-4}$  醇類水溶液之沸點溫度間。

將唑尼沙胺之起始結晶與一  $C_{2-4}$  醇類水溶液以每 1 份唑尼沙胺之起始結晶物重量搭配 5 份至 15 份體積之  $C_{2-4}$



醇類水溶液的比例混合。換言之，每 1 克唑尼沙胺之起始結晶物乾重係與 5 毫升至 15 毫升之  $C_{2-4}$  醇類水溶液混合。較佳是，每 1 份唑尼沙胺之起始結晶重量係與 5.2 份至 10.4 份體積的  $C_{2-4}$  醇類水溶液混合。

較佳是，該  $C_{2-4}$  醇類水溶液中係包含 35% 至 65% (體積比) 之水；更佳是該  $C_{2-4}$  醇類水溶液中係包含 40% 至 60% (體積比) 之水；最佳是該  $C_{2-4}$  醇類水溶液中係包含 45% 至 55% (體積比) 之水。在本說明書中，舉例而言，55% (體積比) 之  $C_{2-4}$  醇類水溶液係指該溶液係為 55 份體積之水與 45 份體積之  $C_{2-4}$  醇類所組成的混合物。

蒸餾步驟係可於大氣壓或減壓情況下進行，但較佳是在大氣壓進行。蒸餾之溫度通常是 1,2-二氯乙烷- $C_{2-4}$  醇類-水之共沸點。舉例來說，1,2-二氯乙烷-乙醇-水之共沸點為  $66.7^{\circ}\text{C}$ ，且 1,2-二氯乙烷-異丙醇-水之共沸點為  $69.7^{\circ}\text{C}$ ，但這些共沸點會因蒸餾時所使用的壓力狀況不同或沸點之莫耳升高現象而有所變化。終止蒸餾的溫度也會因所使用的  $C_{2-4}$  醇類種類而有所改變，且通常係介於  $78^{\circ}\text{C}$  至  $100^{\circ}\text{C}$  間，較佳係介於  $85^{\circ}\text{C}$  至  $100^{\circ}\text{C}$  間，更佳係介於  $90^{\circ}\text{C}$  至  $100^{\circ}\text{C}$  間。

蒸餾終止後，在原處將殘餘混合物冷卻以使該內含 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5ppm 的唑尼沙胺結晶能夠沉澱下來。此外，亦可在蒸餾過程中將唑尼沙胺結晶沉澱。因此，當結晶係於蒸餾終止後被沉澱下來時，可於蒸餾終止後將與蒸餾過程中所使用之相同的  $C_{2-4}$  醇類和 / 或水加

到殘餘混合物中，並將所得混合物加熱以溶解結晶，之後將其冷卻以使該內含 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5ppm 的唑尼沙胺結晶能夠沉澱下來。為此，當蒸餾過程中係使用異丙醇時，可於蒸餾後添加異丙醇和/或水至殘餘混合物中，所添加的異丙醇和/或水量需能使蒸餾後殘餘混合物中的水和異丙醇間的比例係介於 35:65 至 65:35 間，較佳係介於 40:60 至 60:40 間，更加係介於 45:55 至 55:45 間；且對每 1 份唑尼沙胺之起始結晶重量而言，水與異丙醇之總體積為 2 至 20 份體積(以體積計的情況下)，較佳係為 8 至 14 份體積；之後再將所得混合物冷卻。此步驟較佳係與使用活性碳純化的步驟一起執行。

以過濾方式收集唑尼沙胺結晶並以習知方式加以乾燥，以獲得內含 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5ppm 的唑尼沙胺結晶，且在許多情況下，所得唑尼沙胺結晶中所含的 1,2-二氯乙烷殘餘量甚至更低。以過濾方式收集的唑尼沙胺結晶係於 60°C 至 100°C 間的溫度下乾燥，較佳係於 70°C 至 90°C 間的溫度下乾燥，約 8 至 24 小時，更加係約 12 至 18 小時。最佳係以真空方式乾燥。

用於本發明唑尼沙胺之起始結晶，其可依 JP-A-53-77057 專利所揭示之實施例 1 及參考實施例 3 之方法進行製備，其中所使用的溶劑則係以本發明實施例 1 所示的溶劑替代。亦即，其係藉由讓 1,2-苯異噁唑-3-甲烷磺醯氯與氯氣於 1,2-二氯乙烷溶劑中反應，將反應混合物濃縮，並添加水至所得殘餘物中，接著收集沉澱下來的結晶，可

得約 85%(重量%)的唑尼沙胺潮濕結晶。

將上述步驟所得約 85%(重量%)的唑尼沙胺潮濕結晶以一般操作方式自 50%異丙醇水溶液中再結晶，於減壓情況下在 40°C 至 80°C 的溫度下將所得結晶乾燥約 18 小時，可得內含 1,2-二氯乙烷殘餘量介於 8 ppm 至 14 ppm 間的唑尼沙胺結晶。

#### 最佳實施例

本發明將以下列實施例進行說明，但本發明範疇應不僅限於所述實施例中。唑尼沙胺結晶中殘餘的 1,2-二氯乙烷量係以氣相色層層析法進行測定。

#### 實施例 1

在唑尼沙胺含量約 85%(重量%)之 60 克潮濕的唑尼沙胺結晶中(其係以 JP-A-53-77057 專利所揭示之實施例 1 及參考實施例 3 之方法進行製備)添加 50%(體積比)的異丙醇溶液(500 毫升)，並於攪拌情況下在 76°C 至 100°C 溫度間以揮發方式將 320 毫升溶劑移除。在殘餘混合物中添加水(10 毫升)、異丙醇(200 毫升)及活性碳(8 克)，並加熱將混合物溶解。以過濾將活性碳分離，並以 50%的異丙醇水溶液進行清洗。將濾液及洗液合併並冷卻。以過濾方式收集沉澱之結晶，以水清洗(100 毫升)，並在 80°C 下乾燥 16 小時，可得唑尼沙胺結晶(48.5 克)。該結晶中殘餘的 1,2-二氯乙烷量係低於 1 ppm (遠低於前述國際準則中的規範標準)。

實施例 2-3

除了異丙醇溶液中的含水量及異丙醇的用量改變外，其餘均依實施例所述方式，重複該實驗。所得結果示於表 1 中。

表 1

項目	實施例 2	實施例 3
異丙醇溶液中的含水量(體積%)	65	50
異丙醇的用量(毫升)	450	310
揮發溫度(°C)	76-100	80-100
揮發掉的溶劑量(毫升)	250	205
結晶產率(克)	49.0	47.8
1,2-二氯乙烷量殘餘量(ppm)	<1 (低於 DL 值)	<1 (低於 DL 值)

(DL: 可偵測值)

實施例 4

在與實施例 1 中相同的唑尼沙胺含量約 85%(重量%)之 60 克潮濕的唑尼沙胺結晶中添加 50%(體積比)的異丙醇溶液(300 毫升)、水(7.5 毫升)及 1,2-二氯乙烷(8.8 克)，並於攪拌情況下在 79°C 至 100°C 溫度間以揮發方式將 210 毫升溶劑移除。將殘餘混合物冷卻，並以過濾方式收集沉

低。

如上述，依據本發明方法，可有效的自使用 1,2-二氯乙烷為溶劑之唑尼沙胺的起始結晶中獲得一內含 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5ppm 的唑尼沙胺結晶。

## 伍、中文發明摘要

一種製備內含 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5ppm 的唑尼沙胺結晶的方法，其係包含添加一  $C_{2-4}$  醇類水溶液至 1,2-二氯乙烷殘餘量高於 5ppm 之唑尼沙胺結晶中，藉由恆沸蒸餾 (azeotropic distillation) 所得混合物來去除其中的 1,2-二氯乙烷；接著自殘餘混合物中收集沉澱下來的結晶，且該內含 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5ppm 的唑尼沙胺結晶係可作為一種有用的抗癲癇藥物。

## 陸、英文發明摘要

A process for the preparation of crystals of zonisamide containing residual 1,2-dichloroethane of not more than 5 ppm, by adding an aqueous  $C_{2-4}$  alcohol to crystals of zonisamide containing residual 1,2-dichloroethane of more than 5 ppm, removing the 1,2-dichloroethane by azeotropic distillation, followed by collecting the precipitated crystals from the residual mixture, and the highly pure crystals of zonisamide containing residual 1,2-dichloroethane of not more than 5 ppm, which is useful as an antileptic agent.

柒、(一)、本案指定代表圖為：第\_\_\_\_\_圖  
(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無指定代表圖

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無代表化學式



# 發明專利說明書

※ 申請案號：92120721

※ 申請日期：92年7月29日

※ IPC 分類：

A61K31/42 (2006.01)  
; C07D261/20 (2006.01)

## 壹、發明名稱：(中文/英文)

無 1, 2-二氯乙烷之唑尼沙胺結晶及唑尼沙胺高純度結晶之製法  
PROCESS FOR THE PREPARATION OF 1, 2-DICHLOROETHANE FREE CRYSTALS  
OF ZONISAMIDE AND THE HIGHLY PURE CRYSTALS OF ZONISAMIDE

## 貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日商·大日本住友製藥股份有限公司  
DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

宮武健次郎  
Kenjiro MIYATAKE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國大阪府大阪市中心區道修町2丁目6番8號  
6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, Japan

國 籍：(中文/英文)

日本 / JAPAN

## 參、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 上野良一 / Yoshikazu UENO
2. 木村安次郎 / Yasujiro KIMURA



際準則中的規範標準)。將該潮濕結晶於 80°C 下乾燥 16 小時，可得乾燥的唑尼沙胺結晶(49.9 克)。

#### 實施例 5

於乾燥的唑尼沙胺結晶(50 克)中添加 50%(體積比)的異丙醇溶液(260 毫升)及 1,2-二氯乙烷(7.5 克)和水(7.5 毫升)，並於攪拌速度約 220 rpm 下進行攪拌。之後，將混合物加熱直到其內部溫度高達 100°C，且以揮發方式移除約 160 毫升的溶劑。將殘餘混合物冷卻，並添加水(145 毫升)、異丙醇(230 毫升)及活性碳(9.1 克)，並於 80°C 至 83°C 的溫度下將混合物加熱 1 小時。以過濾將活性碳分離，並以 50%的異丙醇水溶液(175 毫升)進行清洗。將濾液及洗液合併並冷卻至約 8°C。以過濾方式收集沉澱之結晶，以水清洗(136 毫升)，並在 100°C 下風乾乾燥 16 小時，可得唑尼沙胺結晶(47.1 克)。

#### 產業利用性

以習知再結晶方法，不可自唑尼沙胺之起始結晶中製備出內含 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5ppm 的唑尼沙胺結晶。相反的，以本發明實施例方法所製備出來的唑尼沙胺結晶中殘餘的 1,2-二氯乙烷量遠低於 1 ppm，遠低於前述國際準則中所要求的 5 ppm 標準。如實施例 4 所示，本發明方法非常有效且應用性高，即使唑尼沙胺之起始結晶中所含的 1,2-二氯乙烷量非常高。此外，如實施例 5 所示，唑尼沙胺結晶的產率也不會因使用本發明製程而有所降

**拾、申請專利範圍**

1. 一種製備內含 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5 ppm 的唑尼沙胺結晶的方法，其係包含添加一 C<sub>2-4</sub> 醇類水溶液至 1,2-二氯乙烷殘餘量在 5 ppm 以上之唑尼沙胺結晶中，藉由恆沸蒸餾 (azeotropic distillation) 來去除其中的 1,2-二氯乙烷並可獲得一殘餘混合物；接著自殘餘混合物中收集內含 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5 ppm 的唑尼沙胺沉澱結晶。
2. 一種製備內含 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5 ppm 的唑尼沙胺結晶的方法，其係包含步驟 (a)、(b)、(c) 及 (d)：
  - (a) 將內含 1,2-二氯乙烷殘餘量高過 5 ppm 的唑尼沙胺結晶溶解於一 C<sub>2-4</sub> 醇類水溶液中，並將所得混合物進行恆沸蒸餾；
  - (b) 在該恆沸蒸餾去除 1,2-二氯乙烷的蒸餾步驟完成後終止該蒸餾步驟，可得一殘餘混合物；
  - (c) 將該殘餘混合物冷卻以沉澱其中內含 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5 ppm 的唑尼沙胺結晶；及
  - (d) 過濾收集沉澱的唑尼沙胺結晶，並將其乾燥。
3. 一種製備內含 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5 ppm 的唑尼沙胺結晶的方法，其係包含下列步驟 (a)、(b)、(c1) 及 (d1)：
  - (a) 將內含 1,2-二氯乙烷殘餘量高過 5 ppm 的唑尼沙胺

結晶溶解於一  $C_{2-4}$  醇類水溶液中，並將所得混合物進行恆沸蒸餾；

(b) 在該恆沸蒸餾去除 1,2-二氯乙烷的蒸餾步驟完成後終止該蒸餾步驟，可得一殘餘混合物；

(c1) 添加與前述步驟(a)所使用之相同的  $C_{2-4}$  醇類水溶液和 / 或水至步驟(b)所得的殘餘混合物中，加熱並溶解將該殘餘混合物，並將其冷卻以使內含 1,2-二氯乙烷殘餘量不高過 5ppm 的唑尼沙胺結晶沉澱；及

(d1) 過濾收集沉澱的唑尼沙胺結晶，並將其乾燥。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述的方法，其中該  $C_{2-4}$  醇類水溶液乃是一異丙醇溶液。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述的方法，其中該  $C_{2-4}$  醇類水溶液乃是一內含 35% 至 65% (體積比) 之水的異丙醇溶液。
6. 如申請專利範圍第 2 項所述的方法，其中終止蒸餾步驟的溫度係介於  $78^{\circ}\text{C}$  至  $100^{\circ}\text{C}$  間。