



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201217343 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100135204

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 29 日

(51)Int. Cl. : **C07D241/10 (2006.01)**

(30)優先權：2010/09/30 日本 2010-221620

(71)申請人：富山化學工業股份有限公司 (日本) TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：高倉惠子 TAKAKURA, KEIKO (JP)；中松奈美香 NAKAMATSU, NAMIKA (JP)；
竹島佐紀子 TAKESHIMA, SAKIKO (JP)；中嶋隆喜 NAKASHIMA, TAKAYOSHI (JP)

(74)代理人：何金塗；丁國隆

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：3 共 50 頁

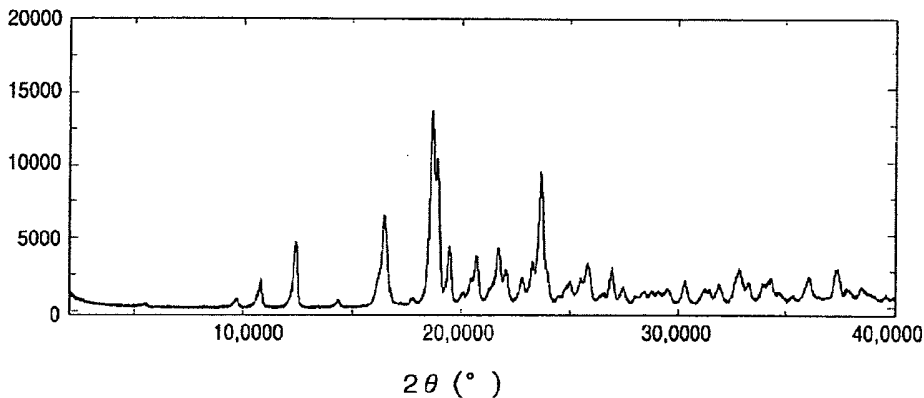
(54)名稱

6-氟-3-羥-2-吡嗪羧醯胺之美洛明鹽

MEGLUMINE SALT OF 6-FLUORO-3-HYDROXY-2-PYRAZINECARBOXAMIDE

(57)摘要

以 6-氟-3-羥-2-吡嗪羧醯胺之美洛明鹽的製劑係溶解度優異且可作為注射用製劑。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201217343 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100135204

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 29 日

(51)Int. Cl. : **C07D241/10 (2006.01)**

(30)優先權：2010/09/30 日本 2010-221620

(71)申請人：富山化學工業股份有限公司 (日本) TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：高倉惠子 TAKAKURA, KEIKO (JP)；中松奈美香 NAKAMATSU, NAMIKA (JP)；
竹島佐紀子 TAKESHIMA, SAKIKO (JP)；中嶋隆喜 NAKASHIMA, TAKAYOSHI (JP)

(74)代理人：何金塗；丁國隆

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：3 共 50 頁

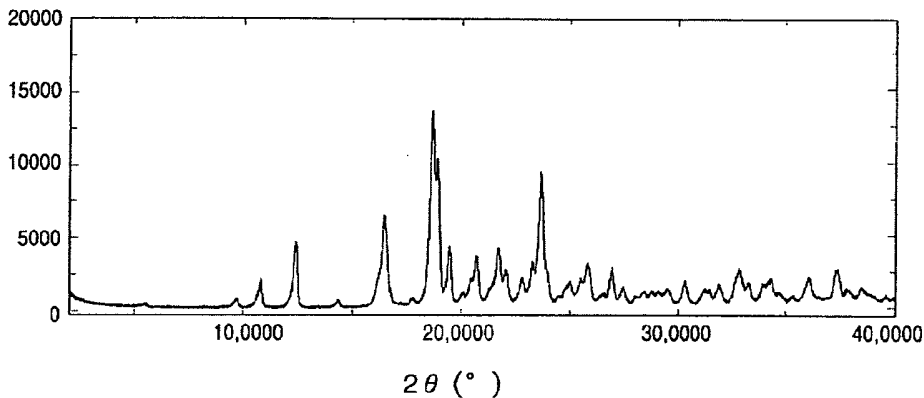
(54)名稱

6-氟-3-羥-2-吡啶羧醯胺之美洛明鹽

MEGLUMINE SALT OF 6-FLUORO-3-HYDROXY-2-PYRAZINECARBOXAMIDE

(57)摘要

以 6-氟-3-羥-2-吡啶羧醯胺之美洛明鹽的製劑係溶解度優異且可作為注射用製劑。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於 6-氟-3-羥-2-吡啶羧醯胺（以下稱為「化合物 A」）之美洛明鹽、含其之注射用製劑、及其方法。

【先前技術】

近來 H1N1 流行性感冒病毒已造成全球性大流行，且因其他致病性病毒之大流行的發生為未來之憂慮。

目前係使用例如奧司他韋 (Oseltamivir)、Zanamivir、Peramivir、Laninamivir、與阿曼他丁 (Amantadine) 作為流行性感冒之解藥。然而這些治療劑係具有例如以下之缺點。奧司他韋無法對口服投藥有困難之病患投藥。Zanamivir 對孩童及老人投藥有困難。Peramivir 投藥極耗時。阿曼他丁則對 B 型流行性感冒病毒無效且已出現抗藥性病毒。Laninamivir 為吸入性藥物，其不適合失智及重症病患且對孩童投藥有困難。

現在需要更優異之流行性感冒的治療劑。特別是，現在需要可對口服投藥有困難之病患、孩童及老人投藥的注射劑。

同時對於改良醫藥化合物於水中的溶解度之方法已發表許多報告。例如已知將水不溶性醫藥化合物的狀態改變成非晶態而改良水中溶解度之方法。通常非晶態化合物之水中溶解度係優於其結晶態（專利文件 1）。

化合物 A 或其鹽係具有優異之抗病毒活性，且可作為病毒感染之解藥（專利文件 2）。然而化合物 A 係水中溶解度低，因此尚無法注射化合物 A 或其鹽。

本發明人使用通常作為鹼之氫氧化鈉而製備化合物 A 之鈉鹽的水溶液，然後依照一般方法製造冷凍乾燥製劑而改良化合物 A 之水中溶解度。由於此方法所獲得的化合物 A 之鈉鹽為非晶無水粉末，因此預期其在水中快速地溶解。然而與預期相反，所獲得的冷凍乾燥製劑為溶解度不良且溶解需要長時間之冷凍乾燥塊。更具體地說明，在將溶劑加入該冷凍乾燥製劑時，冷凍乾燥塊變成不易溶解之團塊物質而使溶解極耗時間。化合物 A 之鈉鹽的非晶冷凍乾燥製劑為溶解極耗時間且難以處理而在用途上顯著地失去方便性之製劑。

至於製備冷凍乾燥製劑之方法，已知一種其中提供退火步驟之方法。然而退火步驟對冷凍乾燥製劑之溶解度的影響依物質而不同。因此現在仍以試誤法方式研究中（非專利文件 1）。

先行技術參考資料

專利文件

專利文件 1 JP 3413406 號專利

專利文件 2 國際公告 WO 00/10569 號小論文

非專利文件 1 Development of medicinal drug，第 11 卷，第 393 頁，2000

【發明內容】

[本發明所欲解決的問題]

現在需要發展化合物 A 或其鹽之溶解度優異的注射用製劑。

[解決問題之方法]

本發明人已深入地進行研究以達成以上之期望。結果發現：

(1)化合物 A 之美洛明鹽（以下稱為「鹽 A」）亦可以非晶或結晶態存在，

(2)鹽 A 於水中之溶解度高，

(3)非晶鹽 A 於水中之溶解速率、鹽 A 結晶於水中之溶解速率、及經研磨鹽 A 結晶於水中之溶解速率均顯著地高，及

(4)含有非晶鹽 A、鹽 A 結晶及/或經研磨鹽 A 結晶之製劑係溶解度優異。

更具體而言，非晶鹽 A 可藉由將鹽 A 之水溶液冷凍乾燥而製造。非晶鹽 A 在水中係溶解度高且溶解速率顯著地高。因此含有非晶鹽 A 之製劑係溶解度優異且可作為注射用製劑。

鹽 A 結晶可藉由將得自鹽 A 溶液之結晶沉澱而製造。該結晶在水中係溶解度高且溶解速率顯著地高。因此含有鹽 A 結晶之製劑係溶解度優異且可作為注射用製劑。

此外，經研磨鹽 A 結晶係溶解度高且溶解速率顯著地高。因此含有經研磨鹽 A 結晶之製劑係溶解度優異且可作為注射用製劑。

已知粉末填充法為將藥瓶等以粉末填充之技術。然而相較於將溶液分成小部分之方法，粉末填充法難以準確地控制填料含量，且易被細微外來物污染。因此在製造固態注射劑之方法中，冷凍乾燥法為最可靠之方法。

深入研究之結果，本發明人已發現，藉由在冷凍乾燥之一級冷凍後的溫度提高步驟中控制溫度（結晶溫度）範圍，而可在短結晶時間內製造溶解速率顯著地高的鹽 A 結晶之冷凍乾燥製劑。更具體而言，鹽 A 結晶可藉由在冷凍乾燥之一級冷凍後提供提高溫度之步驟而製造。所生成的結晶即使未研磨仍為水中溶解度高以及溶解速率顯著地高。因此含有該結晶之製劑係溶解度優異且可作為注射用製劑。

一再地進行深入研究之結果，本發明人已發現，更優異之冷凍乾燥製劑可藉由對欲冷凍乾燥的鹽 A 之水溶液加入添加劑而製造。以此方式而完成本發明。

同時已知，如果將水從水合物結晶移除，則結晶態變成非晶態（Yu L.之 *Advanced Drug Delivery Reviews*，第 48 卷，第 29 頁，2001）。

然而即使在冷凍乾燥期間施加脫水操作，本發明之鹽 A 結晶仍不變成非晶態。另外，相較於化合物 A 之鈉鹽的非晶冷凍乾燥製劑，本發明之鹽 A 之冷凍乾燥製劑具有更優異的溶解度及更高的安定性。

鹽 A 結晶之優異冷凍乾燥製劑可依照本發明之方法而製造。該冷凍乾燥製劑可容易地維持在滅菌條件，且可容易地從其移除不溶性外來物。因此該冷凍乾燥製劑為實用性優異的注射劑。

更具體而言，本發明係如下：

1. 一種鹽 A 或其水合物。鹽 A 或其水合物係水中溶解度高且溶解速率顯著地高。

2. 一種鹽 A 或其水合物的結晶。該結晶係水中溶解度高且溶解速率顯著地高。

3. 一種非晶鹽 A。該非晶鹽 A 係水中溶解度高且溶解速率顯著地高。

4. 一種含有鹽 A 或其水合物之注射用製劑。該注射用製劑係溶解度優異。

5. 一種含有鹽 A 或其水合物的結晶之注射用製劑。該注射用製劑係溶解度優異。

6. 一種含有非晶鹽 A 或其水合物之注射用製劑。該注射用製劑係溶解度優異。

7. 依照以上 4 或 5 之注射用製劑，其進一步含有胺基酸與醣類、或胺基酸與糖醇。該注射用製劑係溶解度優異。

8. 一種含有鹽 A 之冷凍乾燥製劑。該冷凍乾燥製劑係溶解度優異。

9. 一種含有鹽 A 結晶之冷凍乾燥製劑。該冷凍乾燥製劑係溶解度優異。

10. 一種含有非晶鹽 A 之冷凍乾燥製劑。該冷凍乾燥製劑係溶解度優異。

11. 依照以上 8 或 9 之注射用製劑，其進一步含有胺基酸與醣類、或胺基酸與糖醇。該注射用製劑係溶解度優異。

12. 一種製造含有鹽 A 結晶之冷凍乾燥製劑之方法，其係包括以下步驟：(1)將含有化合物 A 與美洛明鹽之水溶液冷卻而製造冷凍產物；(2)提高該冷凍產物之溫

度；(3)將該冷凍產物進一步冷卻；及(4)進行冷凍乾燥。該方法可在短時間內製造溶解速率顯著地高的鹽 A 結晶之冷凍乾燥製劑。

13.依照以上 12 之方法，其中該冷凍產物的完成溫度係在 -20 至 -5°C 之範圍內。將該冷凍產物的完成溫度設為在 -20 至 -5°C 之範圍內則可製造更優異的鹽 A 結晶之冷凍乾燥製劑。

[本發明之功效]

本發明之鹽 A 係水中溶解度優異且可作為注射用製劑之藥物。

此外，含有本發明之鹽 A 的製劑可作為溶解度及安定性優異，甚至外觀令人滿意之注射用製劑。

此外，本發明之製造鹽 A 之方法可作為製造溶解度及安定性優異，甚至外觀令人滿意之鹽 A 結晶的冷凍乾燥製劑之方法。

【實施方式】

於此詳細說明本發明。

化合物 A 可藉例如專利文件 2 所揭露的方法製造。化合物 A 係具有互變異構物，6-氟-3-側氧-2,4-二氫-2-吡啶羧醯胺。此互變異構物係包括於本發明。

本發明之鹽 A 及含有鹽 A 之注射用製劑可例如依照以下方法而製造。

《方法 1：鹽 A 單水合物結晶》

鹽 A 單水合物結晶可藉由將化合物 A 與美洛明鹽加入水中，將混合物加熱以溶解，添加 2-丙醇，及藉過濾收集沉澱結晶而製造。

滿意之水量為化合物 A 之 1 至 10 倍 (v/w)，且較佳為 2 至 4 倍 (v/w)。

滿意之與美洛明鹽量為化合物 A 之 1.0 倍 (莫耳) 以上，且較佳為 1.0 至 1.5 倍 (莫耳)。

滿意之與美洛明鹽反應溫度為 30 至 100°C，且較佳為 40 至 80°C。

滿意之 2-丙醇量為化合物 A 之 5 至 50 倍 (v/w)，且較佳為 10 至 15 倍 (v/w)。

注射用製劑可藉由將藥瓶等填充如此獲得的鹽 A 單水合物結晶及/或經研磨鹽 A 單水合物結晶而製造。

《方法 2: 鹽 A 無水物結晶》

鹽 A 無水物結晶可藉由將鹽 A 單水合物在低壓下於 -20 至 60°C 靜置而製造。

滿意之靜置時間為 0.5 至 120 小時，且較佳為 1 至 72 小時。

降壓程度並未特別地限制；然而滿意之程度為 100 Pa 以下，且較佳為 50 Pa 以下。

或者鹽 A 無水物結晶可藉由將鹽 A 單水合物結晶在加熱下靜置而製造。

滿意之加熱溫度為 30°C 以上，較佳為 50°C 至 110°C，且更佳為 50°C 至 90°C。

注射用製劑可藉由將藥瓶等填充如此獲得的鹽 A 無水物結晶及/或經研磨鹽 A 無水物結晶而製造。

或者鹽 A 無水物之注射用製劑可藉由將鹽 A 單水合物結晶研磨，然後以如上所述之相同方式乾燥而製造。

《方法 3：非晶鹽 A（冷凍乾燥）》

非晶鹽 A 可藉由將化合物 A 與美洛明鹽之水溶液冷凍乾燥而製造。

滿意之水量為化合物 A 之 10 至 100 倍 (v/w)，且較佳為 10 至 50 倍 (v/w)。

美洛明鹽係加入使得水溶液之 pH 變成滿意之 4.0 至 10，且較佳為 7.0 至 9.0。

冷凍乾燥可藉由例如將化合物 A 與美洛明鹽之水溶液在 -40°C 以下冷凍，且將所生成的產物之溫度維持在崩散溫度以下而實行。

《方法 4：鹽 A 結晶（冷凍乾燥）》

(1) 第一步驟（一級冷凍步驟）

其可將化合物 A 與美洛明鹽之水溶液冷凍而獲得非晶冷凍產物。

滿意之水量為化合物 A 之 10 至 100 倍 (v/w)，且較佳為 10 至 50 倍 (v/w)。

美洛明鹽係加入使得水溶液之 pH 變成 4.0 至 10，且較佳為 7.0 至 9.0。

一級冷凍步驟之滿意溫度為崩散溫度以下。在本發明之情形，較佳為 -60 至 -40°C 之溫度。

一級冷凍步驟之滿意時間為 1 至 10 小時，且較佳為 2 至 5 小時。

(2) 第二步驟（退火步驟）

提高該非晶冷凍產物之溫度且將該冷凍產物維持預設時間（退火）以進行結晶而獲得結晶冷凍產物。

退火步驟之滿意溫度可為該冷凍產物不解凍以及進行結晶時該冷凍產物維持在冷凍狀態，較佳為 -20 至 -2°C ，更佳為 -20 至 -5°C ，且進一步較佳為 -15 至 -5°C 。

維持退火步驟之滿意時間為 0.5 至 48 小時，且較佳為 1 至 24 小時。

(3) 第三步驟（二級冷凍步驟）

繼而再度將該結晶冷凍產物冷卻。

二級冷凍步驟之溫度較佳為 -60 至 -30°C 。

二級冷凍步驟之滿意時間為 1 至 10 小時，且較佳為 2 至 5 小時。

(4) 第四步驟（冷凍乾燥步驟）

繼而可實行降壓處理以製造冷凍乾燥製劑。

此步驟可依照通常使用之冷凍乾燥法實行，例如可以兩個步驟進行，即一級乾燥步驟及二級乾燥步驟。

一級乾燥步驟係在低壓下將產物溫度維持在共晶點以下而進行；然而由於溫度係隨水分自該冷凍產物昇華而降低，故裝置之預設溫度可為共晶點以上。

該冷凍產物之滿意產物溫度為 -40 至 -3°C ，且較佳為 -30 至 -5°C 。

裝置之滿意預設溫度為 -20 至 60°C ，且較佳為 -10 至 50°C 。

一級乾燥步驟中之降壓程度並未特別地限制，然而滿意之程度為 100 Pa 以下，且較佳為 50 Pa 以下。

昇華水分之量降低，則降溫速率減緩。結果產物溫度增加且變成幾乎等於預設溫度。通常將此時間點決定為一級乾燥步驟結束。

繼而進行二級乾燥步驟。

二級乾燥步驟係在室溫以上進行，且較佳為 30 至 60°C。

在二級乾燥步驟中，為了加速水移除而較佳為增加降壓程度。滿意之降壓程度為 0.5 至 10 Pa，且較佳為 1 至 5 Pa。

二級乾燥步驟可令人滿意地進行直到產物變成幾乎等於預設溫度且產物溫度實際上不改變時。

由該方法所製造的鹽 A 結晶之粉末 X-射線繞射圖案係與方法 2 所製造的鹽 A 無水物結晶之粉末 X-射線繞射圖案相同。更具體而言，可藉該方法之用途製造鹽 A 無水物結晶之冷凍乾燥製劑。

製造本發明冷凍乾燥製劑之方法可依照一般使用的步驟進行殺菌處理等。

在本發明之方法中，由於不使用有機溶劑，故冷凍乾燥製劑無殘餘溶劑。

本發明之冷凍乾燥製劑係對人體無害。

除非另行指定，則粉末 X-射線繞射測量條件係如下。

粉末 X-射線繞射測量條件：

所使用的 X-射線：CuK α

所施加的電壓：40 仟伏

所供應的電流：40 毫安

掃描軸：2 θ

掃描範圍：2 θ =2 至 40°

粉末 X-射線繞射之特徵峰有時依測量條件而改變。通常 2θ 係具有 $\pm 0.2^\circ$ 之誤差界限。因而「由 2θ 所表示的 X° 繞射角」係指「由 2θ 所表示的 $(X-0.2^\circ)$ 至 $(X+0.2^\circ)$ 繞射角」。

至於本發明之鹽 A，其係提及單水合物結晶、無水物結晶、及非晶無水物。此外，各種形狀之結晶均包括於該結晶。

可將添加劑加入含有本發明鹽 A 之冷凍乾燥製劑，以改良溶解度及/或外觀。

退火步驟之溫度範圍會因加入添加劑而擴大。

添加劑之實例係包括胺基酸、醣類、糖醇、鹽、尿素、乙基脲、肌酸酐、菸鹼醯胺、與胺基丁三醇。其可單獨或以兩種以上型式之混合物而使用。較佳添加劑之實例係包括胺基酸、醣類、糖醇、鹽、尿素、肌酸酐、菸鹼醯胺、與胺基丁三醇。

胺基酸之實例係包括甘胺酸、L-丙胺酸、L-苯基丙胺酸、L-白胺酸、L-異白胺酸、牛磺酸、DL-甲硫胺酸、L-蘇胺酸、L-麩胺酸、L-麩胺酸鈉、乙醯基色胺酸、與 L-組胺酸。更佳為甘胺酸、L-丙胺酸、牛磺酸、與 L-組胺酸，且進一步較佳為甘胺酸與 L-丙胺酸。

醣類之實例係包括海藻糖、麥芽糖、葡萄糖、乳糖、純化白糖、果糖、聚葡萄糖、與環糊精。更佳為海藻糖、麥芽糖、葡萄糖、乳糖、與純化白糖，且進一步較佳為海藻糖與純化白糖。

糖醇之實例係包括 D-山梨醇、木糖醇、肌醇、與 D-甘露醇。

鹽之實例係包括乙酸鹽、乳酸鹽、L-酒石酸鹽、檸檬酸鹽、柳酸鹽、苯甲酸鹽、與辛酸鹽。更佳為乙酸鹽、乳酸鹽與苯甲酸鹽。

此外，較佳為使用胺基酸與醣類、或胺基酸與糖醇的組合，且更佳為使用胺基酸與醣類的組合。

胺基酸之較佳實例係包括甘胺酸與 L-丙胺酸。

醣類之較佳實例係包括海藻糖與純化白糖。

糖醇之較佳實例係包括 D-山梨醇、木糖醇與 D-甘露醇。

此外，如果必要，則可對本發明之製劑使用添加劑，例如滲透壓調節劑、pH調節劑、緩衝劑、溶解劑、安定劑、界面活性劑、舒緩劑、及/或防腐劑。

滲透壓調節劑之實例係包括氯化鈉、甘油與丙二醇。

pH調節劑及/或緩衝劑之實例係包括酸，如氫氯酸、磷酸、硫酸、甲磺酸、乙酸、乳酸、順丁烯二酸、檸檬酸、酒石酸、抗壞血酸、與苯甲酸；鹽，如碳酸氫鈉、碳酸鈉、磷酸二氫鈉、磷酸二氫鉀、磷酸氫二鈉、磷酸氫二鉀、磷酸三鈉、檸檬酸二鈉、與亞硫酸鈉；及鹼，如氫氧化鈉、胺基丁三醇、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、L-精胺酸、與 L-離胺酸。

溶解劑之實例係包括 Macrogol 與純化大豆卵磷脂。

安定劑之實例係包括亞硫酸氫鈉、焦亞硫酸鈉、焦亞硫酸鉀、焦磷酸鈉、硫代硫酸鈉、偏硫苯甲酸鈉、甲醛次硫酸鈉、乙二胺、依地酸鈉、巯乙酸、葡萄糖酸鈉、L-麩胺酸鉀、L-離胺酸-L-麩胺酸酯、軟骨素硫酸鈉、白蛋白、L-天冬胺酸、L-半胱胺酸、與二丁基羥基甲苯。

界面活性劑之實例係包括山梨醇酯脂肪酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚氧乙烯山梨醇酯單月桂酸酯、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇、與聚山梨醇酯。

舒緩劑之實例係包括木卡因(lidocaine)、普魯卡因(procaine)、美普卡因(mepylcaine)、與苄醇。

防腐劑之實例係包括甲酚、酚、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、氯化苄烷銨、與陽性皂(benzethonium chloride)。

在本發明之注射用製劑中，活性成分之劑量係依照劑量形式、病患之年齡與性別、疾病病況、及其他條件而適當地決定；然而通常可對每位成人每日投藥 0.1 至 100 毫克/公斤。

在本發明之注射用製劑中，化合物 A 之含量為 10 至 6000 毫克，且較佳為 100 至 2000 毫克。

本發明之注射用製劑中，為了改良溶解度及外觀而加入之添加劑的含量相對化合物 A 之含量為 0.1 至 115% (w/w)，且較佳為 5 至 65% (w/w)。

[實施例]

於此藉以下之實施例及實驗例而詳細地說明本發明；然而本發明不受其限制。

DMSO-d₆ 係指重二甲基亞砜。

水含量係藉卡爾費雪法(Karl Fischer method)測量。

[實施例 1]

將化合物 A (10.0 克) 及美洛明鹽 (15.0 克) 於水 (30 毫升) 中之懸浮液加熱至 50°C 以溶解。在 40°C 逐

滴加入 2-丙醇 (120 毫升) 之後，將混合物冷卻至 5°C，且在該溫度攪拌 1 小時。藉過濾收集固體物質而獲得淡黃色之鹽 A 單水合物結晶 (21.3 克)。

水含量：5.2%

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.43 (1H, brs), 7.93 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.27 (1H, brs), 3.90-3.80 (1H, m), 3.70-3.55 (2H, m), 3.55-3.35 (3H, m), 3.05-2.85 (2H, m), 2.54 (3H, s)

該鹽 A 單水合物結晶之粉末 X-射線繞射之結果係示於圖 1 及表 1。

表 1

2θ	d	相對強度
10.8	8.20	15
12.4	7.13	35
16.2	5.46	15
16.5	5.38	49
18.7	4.75	100
18.9	4.69	75
19.5	4.56	30
20.7	4.29	24
21.7	4.10	27
22.0	4.03	16
23.2	3.83	18
23.6	3.76	67

[實施例 2]

將在實施例 1 所獲得的結晶研磨且通過 60 號 (250 微米) 篩而獲得保留在 282 號 (53 微米) 篩上之粉末。將各藥瓶填充該粉末 (1.41 克) 而獲得單水合物結晶之注射用製劑。

[實施例 3-1]

將在實施例 1 所獲得的結晶 (1.35 克) 在真空下 (50 pa 以下) 於 40°C 靜置 64 小時而獲得無水物結晶。

水含量：0.07%

在所獲得結晶的粉末 X-射線繞射圖案中，在 2θ ($^\circ$): 11.3、13.0、17.0、19.7、20.5、22.0、24.2、26.4、28.1 觀察到峰。

[實施例 3-2]

將在實施例 1 所獲得的結晶 (86 毫克) 在 80 至 90 $^\circ\text{C}$ 靜置 5 分鐘，然後在 90 $^\circ\text{C}$ 靜置 180 分鐘而獲得無水物之結晶。

該酞結晶之粉末 X-射線繞射之結果係示於圖 3 及表 2。

該粉末 X-射線繞射係與實施例 3-1 一致。

粉末 X-射線繞射測量條件：

所使用的 X-射線：CuK α 1、CuK α 2、CuK β

所施加的電壓：45 仟伏

所供應的電流：40 毫安

掃描軸： 2θ

掃描範圍： $2\theta=2$ 至 40°

測量溫度：90 $^\circ\text{C}$

表 2

2θ	相對強度
10.2	12
11.3	19
13.0	64
15.9	14
17.0	44
18.7	27
19.7	100
20.5	37
22.0	30
24.2	53
26.4	42
28.1	40

[實施例 4]

將在實施例 2 所獲得的注射用製劑在真空下 (50 pa 以下) 於 40°C 靜置 60 小時而獲得無水物結晶之注射用製劑。

水含量: 0.17%

[實施例 5]

對化合物 A (45.1 克) 於注射用水 (500 毫升) 中之懸浮液加入美洛明鹽 (55.9 克), 且將混合物攪拌以溶解化合物 A。在加入注射用水而使總體積成為 600 毫升之後, 將混合物以 0.22 微米薄膜過濾器過濾而獲得液體製劑 (pH 7.6)。將各藥瓶填充該液體製劑 (8 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得非晶產物之冷凍乾燥製劑。

水含量: 0.17%

該冷凍乾燥製劑之粉末 X-射線繞射之結果係示於圖 2。

《冷凍乾燥法》

1. 將藥瓶在 -60°C 之儲存溫度冷卻以將內容物冷凍。
2. 在真空下 (50 pa 以下) 將藥瓶之溫度提高至 -20°C 之儲存溫度, 且將藥瓶在該壓力及該溫度維持 64 小時。
3. 將藥瓶之溫度提高至 -10°C 之儲存溫度, 且將藥瓶在該壓力及該溫度維持 7 小時。
4. 將藥瓶之溫度提高至 0°C 之儲存溫度, 且將藥瓶在該壓力及該溫度維持 11 小時。

5. 將藥瓶之溫度提高至 20°C 之儲存溫度，且將藥瓶在該壓力及該溫度維持 10 小時。

6. 將藥瓶之溫度提高至 40°C 之儲存溫度，且將藥瓶在該壓力及該溫度維持 17 小時。

[實施例 6]

對化合物 A (72.0 克) 於注射用水 (1000 毫升) 中之懸浮液加入美洛明鹽 (90.7 克)，且將混合物攪拌以溶解。對所獲得的溶液加入注射用水而使總體積成為 1200 毫升。然後將混合物以 0.22 微米薄膜過濾器過濾而獲得液體製劑 (pH 8.0)。將各藥瓶填充該液體製劑 (10 毫升)，冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.01%

在該冷凍乾燥製劑之粉末 X-射線繞射中觀察到在實施例 3 所觀察到的鹽 A 無水物結晶之相同峰。

《冷凍乾燥法》

1. 將藥瓶在 -60°C 之儲存溫度冷卻以將內容物冷凍。

2. 將藥瓶之溫度提高至 -5°C 之儲存溫度，且將藥瓶在該溫度維持 25 小時。

3. 將藥瓶之溫度冷卻至 -55°C 以下之儲存溫度，且將藥瓶在該溫度維持 3 小時。

4. 在真空下 (50 pa 以下) 將藥瓶之溫度提高至 40°C 之儲存溫度，且將藥瓶在該壓力及該溫度維持 60 小時。

[實施例 7]

對化合物 A (132 克) 於注射用水 (1900 毫升) 中之懸浮液加入美洛明鹽 (166 克), 且將混合物攪拌以溶解化合物 A。對所獲得的溶液加入注射用水而使總體積成為 2200 毫升。然後將混合物以 0.22 微米薄膜過濾器過濾而獲得液體製劑 (pH 8.0)。將各藥瓶填充該液體製劑 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量: 0.01%

在該冷凍乾燥製劑之粉末 X-射線繞射中觀察到在實施例 3 所觀察到的鹽 A 無水物結晶之相同峰。

《冷凍乾燥法》

1. 將藥瓶在 -60°C 之儲存溫度冷卻以將內容物冷凍。
2. 將藥瓶之溫度提高至 -10°C 之儲存溫度, 且將藥瓶在該溫度維持 24 小時。
3. 將藥瓶之溫度冷卻至 -55°C 以下之儲存溫度, 且將藥瓶在該溫度維持 2 小時。
4. 在真空下 (50 pa 以下) 將藥瓶之溫度提高至 40°C 之儲存溫度, 且將藥瓶在該壓力及該溫度維持 48 小時。

[實施例 8]

對化合物 A (132 克) 於注射用水 (1800 毫升) 中之懸浮液加入美洛明鹽 (166 克), 且將混合物攪拌以溶解化合物 A。對所獲得的溶液加入注射用水而使總體積成為 2200 毫升。然後將混合物以 0.22 微米薄膜過濾器

過濾而獲得液體製劑 (pH 8.0)。將各藥瓶填充該液體製劑 (10 毫升)，冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.00%

在該冷凍乾燥製劑之粉末 X-射線繞射中觀察到在實施例 3 所觀察到的鹽 A 無水物結晶之相同峰。

《冷凍乾燥法》

1. 將藥瓶在 -60°C 之儲存溫度冷卻以將內容物冷凍。

2. 將藥瓶之溫度提高至 -15°C 之儲存溫度，且將藥瓶在該溫度維持 24 小時。

3. 將藥瓶之溫度冷卻至 -55°C 以下之儲存溫度，且將藥瓶在該溫度維持 2 小時。

4. 在真空下 (50 pa 以下) 將藥瓶之溫度提高至 40°C 之儲存溫度，且將藥瓶在該壓力及該溫度維持 46 小時。

[實施例 9]

對化合物 A (54.0 克) 於注射用水 (750 毫升) 中之懸浮液加入美洛明鹽 (68.0 克)，且將混合物攪拌以溶解化合物 A。對所獲得的溶液加入注射用水而使總體積成為 900 毫升。然後將混合物以 0.22 微米薄膜過濾器過濾而獲得液體製劑 (pH 8.0)。將各藥瓶填充該液體製劑 (10 毫升)，冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.02%

在該冷凍乾燥製劑之粉末 X-射線繞射中觀察到在實施例 3 所觀察到的鹽 A 無水物結晶之相同峰。

《 冷凍乾燥法 》

1. 將藥瓶在 -60°C 之儲存溫度冷卻以將內容物冷凍。
2. 將藥瓶之溫度提高至 -30°C 之儲存溫度，且將藥瓶在該溫度維持 14 小時。
3. 將藥瓶之溫度提高至 -25°C 之儲存溫度，且將藥瓶在該溫度維持 25 小時。
4. 將藥瓶之溫度提高至 -20°C 之儲存溫度，且將藥瓶在該溫度維持 25 小時。
5. 將藥瓶之溫度冷卻至 -55°C 以下之儲存溫度，且將藥瓶在該溫度維持 2 小時。
6. 在真空下（50 pa 以下）將藥瓶之溫度提高至 40°C 之儲存溫度，且將藥瓶在該壓力及該溫度維持 50 小時。

[實施例 10]

對化合物 A（73.2 克）於注射用水（1000 毫升）中之懸浮液加入美洛明鹽（91.9 克），且將混合物攪拌以溶解化合物 A。對所獲得的溶液加入注射用水而使總體積成為 1220 毫升。對此溶液（200 毫升）加入甘胺酸（2.00 克），溶解，然後以 0.22 微米薄膜過濾器過濾而獲得液體製劑（pH 7.8）。將各藥瓶填充該液體製劑（10 毫升），冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.03%

在該冷凍乾燥製劑之粉末 X-射線繞射中觀察到在實施例 3 所觀察到的鹽 A 無水物結晶之相同峰。

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 11]

對化合物 A (73.2 克) 於注射用水 (1000 毫升) 中之懸浮液加入美洛明鹽 (91.9 克), 且將混合物攪拌以溶解化合物 A。對所獲得的溶液加入注射用水而使總體積成為 1220 毫升。對該溶液 (200 毫升) 加入 L-丙胺酸 (2.00 克) 及溶解。然後將混合物以 0.22 微米薄膜過濾器過濾而獲得液體製劑 (pH 7.9)。將各藥瓶填充該液體製劑 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量: 0.03%

在該冷凍乾燥製劑之粉末 X-射線繞射中觀察到在實施例 3 所觀察到的鹽 A 無水物結晶之相同峰。

冷凍乾燥法: 與實施例 7 相同。

[實施例 12]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (35 毫升) 加入 L-組胺酸 (0.35 克) 而獲得溶液 (pH 8.0)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法: 與實施例 7 相同。

[實施例 13]

對化合物 A (69.0 克) 於注射用水 (760 毫升) 中之懸浮液加入美洛明鹽 (85.8 克), 且將混合物攪拌以溶解化合物 A。對所獲得的溶液加入注射用水而使總體積成為 920 毫升。對該溶液 (240 毫升) 加入牛磺酸 (1.20 克) 且其溶解。然後將混合物以 0.22 微米薄膜過濾器過

濾而獲得液體製劑 (pH 7.6)。將各藥瓶填充該液體製劑 (8 毫升)，冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.02%

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 14]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (100 毫升) 加入海藻糖 (1.00 克) 而獲得溶液 (pH 8.0)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升)，冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.05%

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

在該冷凍乾燥製劑之粉末 X-射線繞射中觀察到在實施例 3 所觀察到的鹽 A 無水物結晶之相同峰。

[實施例 15]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (160 毫升) 加入海藻糖 (3.20 克) 而獲得溶液 (pH 8.0)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升)，冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 16]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (55 毫升) 加入 D-麥芽糖 (1.65 克) 而獲得溶液 (pH 8.1)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升)，冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 17]

對化合物 A (73.2 克) 於注射用水 (1000 毫升) 中之懸浮液加入美洛明鹽 (91.9 克), 且將混合物攪拌以溶解化合物 A。對所獲得的溶液加入注射用水而使總體積成為 1220 毫升。對該溶液 (200 毫升) 加入葡萄糖 (2.00 克) 及溶解。然後將混合物以 0.22 微米薄膜過濾器過濾而獲得液體製劑 (pH 8.0)。將各藥瓶填充該液體製劑 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量: 0.04%

冷凍乾燥法: 與實施例 7 相同。

[實施例 18]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (55 毫升) 加入乳糖 (1.65 克) 而獲得溶液 (pH 8.0)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法: 與實施例 7 相同。

[實施例 19]

將各藥瓶填充以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (pH 8.1, 10 毫升), 且加入純化白糖 (0.30 克) (由 Ensuiiko Sugar Refining Co., Ltd. 所製造) 及溶解。在冷凍乾燥後將藥瓶密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法: 與實施例 7 相同。

[實施例 20]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (160 毫升) 加入 D-山梨醇 (1.60 克) 而獲得溶液 (pH 8.0)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升)，冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 21]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (35 毫升) 加入木糖醇 (0.35 克) 而獲得溶液 (pH 8.0)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升)，冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 22]

對化合物 A (69.0 克) 於注射用水 (760 毫升) 中之懸浮液加入美洛明鹽 (85.8 克)，且將混合物攪拌以溶解化合物 A。對所獲得的溶液加入注射用水而使總體積成為 920 毫升。然後將混合物以 0.22 微米薄膜過濾器過濾而獲得液體製劑 (pH 7.6)。將各藥瓶填充該液體製劑 (8 毫升)，且加入肌醇 (0.10 克) 及溶解。在冷凍乾燥後將藥瓶密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 23]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (160 毫升) 加入 D-甘露醇 (1.60 克) 而獲得溶液 (pH 8.1)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升)，冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 24]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (55 毫升) 加入乙酸鈉三水合物 (0.55 克) 而獲得溶液 (pH 8.1)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法: 與實施例 7 相同。

[實施例 25]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (55 毫升) 加入乳酸鈉 (50% 溶液, 1.11 克) 而獲得溶液 (pH 8.1)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法: 與實施例 7 相同。

[實施例 26]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (55 毫升) 加入苯甲酸鈉 (0.55 克) 而獲得溶液 (pH 8.1)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法: 與實施例 7 相同。

[實施例 27]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (35 毫升) 加入肌酸酐 (0.35 克) 而獲得溶液 (pH 8.0)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法: 與實施例 7 相同。

[實施例 28]

對化合物 A (69.0 克) 於注射用水 (760 毫升) 中之懸浮液加入美洛明鹽 (85.8 克), 且將混合物攪拌以溶解化合物 A。對所獲得的溶液加入注射用水而使總體積成為 920 毫升。對該溶液 (240 毫升) 加入尿素 (1.50 克), 溶解, 然後以 0.22 微米薄膜過濾器過濾而獲得液體製劑 (pH 7.7)。將各藥瓶填充該液體製劑 (8 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量: 0.02%

冷凍乾燥法: 與實施例 7 相同。

[實施例 29]

對化合物 A (15.0 克) 於注射用水 (160 毫升) 中之懸浮液加入美洛明鹽 (18.6 克) 與菸鹼醯胺 (1.25 克), 且將混合物攪拌以溶解化合物 A。對所獲得的溶液加入注射用水而使總體積成為 200 毫升。然後將混合物以 0.22 微米薄膜過濾器過濾而獲得液體製劑 (pH 7.8)。將各藥瓶填充該液體製劑 (8 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量: 0.02%

《冷凍乾燥法》

1. 將藥瓶在 -60°C 之儲存溫度冷卻以將內容物冷凍。
2. 將藥瓶之溫度提高至 -10°C 之儲存溫度, 且將藥瓶在該溫度維持 24 小時。
3. 將藥瓶之溫度冷卻至 -55°C 以下之儲存溫度, 且將藥瓶在該溫度維持 2 小時。

4.在真空下（50 pa 以下）將藥瓶之溫度提高至 10℃之儲存溫度，且將藥瓶在該壓力及該溫度維持 30 小時。

5.將藥瓶之溫度提高至 20℃之儲存溫度，且將藥瓶在該壓力及該溫度維持 2 小時。

6.將藥瓶之溫度提高至 40℃之儲存溫度，且將藥瓶在該壓力及該溫度維持 10 小時。

[實施例 30]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑（55 毫升）加入胺基丁三醇（0.55 克）而獲得溶液（pH 8.9）。將各藥瓶填充該溶液（10 毫升），冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 31]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑（210 毫升）加入甘胺酸（2.10 克）與海藻糖（2.10 克）而獲得溶液（pH 7.9）。將各藥瓶填充該溶液（10 毫升），冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 32]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑（210 毫升）加入 L-丙胺酸（2.10 克）與海藻糖（2.10 克）而獲得溶液（pH 8.0）。將各藥瓶填充該溶液（10 毫升），冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

水含量：0.05%

在該冷凍乾燥製劑之粉末 X-射線繞射中觀察到在實施例 3 所觀察到的鹽 A 無水物結晶之相同峰。

[實施例 33]

將各藥瓶填充以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (pH 8.1, 10 毫升), 且加入甘胺酸 (0.10 克) 與純化白糖 (0.10 克, 由 Ensuiiko Sugar Refining Co., Ltd. 所製造) 及溶解。在冷凍乾燥後將藥瓶密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 34]

將各藥瓶填充以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (pH 8.1, 10 毫升), 且加入 L-丙胺酸 (0.10 克) 與純化白糖 (0.10 克) (由 Ensuiiko Sugar Refining Co., Ltd. 所製造) 及溶解。在冷凍乾燥後將藥瓶密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 35]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (90 毫升) 加入甘胺酸 (0.90 克) 與 D-山梨醇 (0.90 克) 而獲得溶液 (pH 8.0)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 36]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (210 毫升) 加入 L-丙胺酸 (2.10 克) 與 D-山梨醇 (2.10 克) 而獲得溶液 (pH 8.0)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法: 與實施例 7 相同。

[實施例 37]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (90 毫升) 加入甘胺酸 (0.90 克) 與木糖醇 (0.90 克) 而獲得溶液 (pH 7.9)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法: 與實施例 7 相同。

[實施例 38]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (90 毫升) 加入 L-丙胺酸 (0.90 克) 與木糖醇 (0.90 克) 而獲得溶液 (pH 8.0)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法: 與實施例 7 相同。

[實施例 39]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (90 毫升) 加入甘胺酸 (0.90 克) 與 D-甘露醇 (0.90 克) 而獲得溶液 (pH 7.9)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法: 與實施例 7 相同。

[實施例 40]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (210 毫升) 加入 L-丙胺酸 (2.10 克) 與 D-甘露醇 (2.10 克) 而獲得溶液 (pH 8.0)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

冷凍乾燥法: 與實施例 7 相同。

[實施例 41]

對化合物 A (12.0 克) 於注射用水 (180 毫升) 中之懸浮液加入美洛明鹽 (14.9 克), 且將混合物攪拌以溶解化合物 A。對所獲得的溶液加入注射用水而使總體積成為 200 毫升。然後將混合物以 0.22 微米薄膜過濾器過濾而獲得液體製劑 (pH 7.4)。將各藥瓶填充該液體製劑 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量: 0.03%

冷凍乾燥法: 與實施例 6 相同。

[實施例 42]

對化合物 A (12.0 克) 於注射用水 (170 毫升) 中之懸浮液加入美洛明鹽 (15.7 克), 且將混合物攪拌以溶解化合物 A。對所獲得的溶液加入注射用水而使總體積成為 200 毫升。然後將混合物以 0.22 微米薄膜過濾器過濾而獲得液體製劑 (pH 8.5)。將各藥瓶填充該液體製劑 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量: 0.02%

冷凍乾燥法: 與實施例 6 相同。

[實施例 43]

以與實施例 41 相同之方式實行製造而獲得液體製劑 (pH 7.6)。將各藥瓶填充該液體製劑 (10 毫升)，冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.01%

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 44]

以與實施例 42 相同之方式實行製造而獲得液體製劑 (pH 8.5)。將各藥瓶填充該液體製劑 (10 毫升)，冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.00%

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 45]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (55 毫升) 加入海藻糖 (1.10 克) 與甘胺酸 (1.10 克) 而獲得溶液 (pH 7.7)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升)，冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.12%

冷凍乾燥法：與實施例 6 相同。

[實施例 46]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (55 毫升) 加入海藻糖 (1.10 克) 與甘胺酸 (1.10 克) 而獲得溶液 (pH 7.8)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升)，冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.03%

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 47]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑（55 毫升）加入海藻糖（0.28 克）與甘胺酸（0.28 克）而獲得溶液（pH 7.9）。將各藥瓶填充該溶液（10 毫升），冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.07%

冷凍乾燥法：與實施例 6 相同。

[實施例 48]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑（55 毫升）加入 D-甘露醇（1.10 克）與甘胺酸（1.10 克）而獲得溶液（pH 7.8）。將各藥瓶填充該溶液（10 毫升），冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.04%

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 49]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑（55 毫升）加入純化白糖（1.10 克，由 Ensuiko Sugar Refining Co., Ltd. 所製造）與甘胺酸（1.10 克）而獲得溶液（pH 7.7）。將各藥瓶填充該溶液（10 毫升），冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.14%

冷凍乾燥法：與實施例 6 相同。

[實施例 50]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑（55 毫升）加入純化白糖（1.10 克，由 Ensuiko Sugar Refining

Co., Ltd.所製造) 與甘胺酸 (1.10 克) 而獲得溶液 (pH 7.8)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量: 0.02%

冷凍乾燥法: 與實施例 7 相同。

[實施例 51]

對以與實施例 41 相同之方式所製造的液體製劑 (55 毫升) 加入海藻糖 (0.55 克) 與 L-丙胺酸 (0.55 克) 而獲得溶液 (pH 7.4)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量: 0.03%

冷凍乾燥法: 與實施例 6 相同。

[實施例 52]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (55 毫升) 加入海藻糖 (0.28 克) 與 L-丙胺酸 (0.28 克) 而獲得溶液 (pH 7.9)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量: 0.04%

冷凍乾燥法: 與實施例 6 相同。

[實施例 53]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (55 毫升) 加入海藻糖 (0.55 克) 與 L-丙胺酸 (0.55 克) 而獲得溶液 (pH 7.9)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量: 0.04%

冷凍乾燥法: 與實施例 6 相同。

[實施例 54]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (55 毫升) 加入海藻糖 (1.10 克) 與 L-丙胺酸 (1.10 克) 而獲得溶液 (pH 7.8)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量: 0.04%

冷凍乾燥法: 與實施例 6 相同。

[實施例 55]

對以與實施例 42 相同之方式所製造的液體製劑 (55 毫升) 加入海藻糖 (0.55 克) 與 L-丙胺酸 (0.55 克) 而獲得溶液 (pH 8.4)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量: 0.03%

冷凍乾燥法: 與實施例 6 相同。

[實施例 56]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑 (55 毫升) 加入海藻糖 (0.28 克) 與 L-丙胺酸 (0.28 克) 而獲得溶液 (pH 8.0)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升), 冷凍乾燥, 然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量: 0.02%

冷凍乾燥法: 與實施例 7 相同。

[實施例 57]

對以與實施例 41 相同之方式所製造的液體製劑 (55 毫升) 加入海藻糖 (0.55 克) 與 L-丙胺酸 (0.55 克) 而獲得溶液 (pH 7.5)。將各藥瓶填充該溶液 (10 毫升), 冷

凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.01%

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 58]

對以與實施例 42 相同之方式所製造的液體製劑（55 毫升）加入海藻糖（0.55 克）與 L-丙胺酸（0.55 克）而獲得溶液（pH 8.4）。將各藥瓶填充該溶液（10 毫升），冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.02%

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 59]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑（55 毫升）加入海藻糖（1.10 克）與 L-丙胺酸（1.10 克）而獲得溶液（pH 7.9）。將各藥瓶填充該溶液（10 毫升），冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.02%

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 60]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑（55 毫升）加入 D-山梨醇（0.28 克）與 L-丙胺酸（0.28 克）而獲得溶液（pH 7.9）。將各藥瓶填充該溶液（10 毫升），冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.03%

冷凍乾燥法：與實施例 6 相同。

[實施例 61]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑（55 毫升）加入 D-山梨醇（0.28 克）與 L-丙胺酸（0.28 克）而獲得溶液（pH 7.9）。將各藥瓶填充該溶液（10 毫升），冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.04%

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 62]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑（55 毫升）加入 D-甘露醇（1.10 克）與 L-丙胺酸（1.10 克）而獲得溶液（pH 7.8）。將各藥瓶填充該溶液（10 毫升），冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.07%

冷凍乾燥法：與實施例 6 相同。

[實施例 63]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑（55 毫升）加入 D-甘露醇（1.10 克）與 L-丙胺酸（1.10 克）而獲得溶液（pH 7.8）。將各藥瓶填充該溶液（10 毫升），冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.04%

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 64]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑（55 毫升）加入純化白糖（0.28 克，由 Ensuiiko Sugar Refining Co., Ltd. 所製造）與 L-丙胺酸（0.28 克）而獲得溶液（pH

7.9)。將各藥瓶填充該溶液（10 毫升），冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.03%

冷凍乾燥法：與實施例 6 相同。

[實施例 65]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑（55 毫升）加入純化白糖（0.55 克，由 Ensuiiko Sugar Refining Co., Ltd. 所製造）與 L-丙胺酸（0.55 克）而獲得溶液（pH 7.8）。將各藥瓶填充該溶液（10 毫升），冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.02%

冷凍乾燥法：與實施例 6 相同。

[實施例 66]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑（55 毫升）加入純化白糖（1.10 克，由 Ensuiiko Sugar Refining Co., Ltd. 所製造）與 L-丙胺酸（1.10 克）而獲得溶液（pH 7.8）。將各藥瓶填充該溶液（10 毫升），冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.03%

冷凍乾燥法：與實施例 6 相同。

[實施例 67]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑（55 毫升）加入純化白糖（0.28 克，由 Ensuiiko Sugar Refining Co., Ltd. 所製造）與 L-丙胺酸（0.28 克）而獲得溶液（pH 7.9）。將各藥瓶填充該溶液（10 毫升），冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.02%

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 68]

對以與實施例 7 相同之方式所製造的液體製劑（55 毫升）加入純化白糖（1.10 克，由 Ensuiko Sugar Refining Co., Ltd. 所製造）與 L-丙胺酸（1.10 克）而獲得溶液（pH 7.8）。將各藥瓶填充該溶液（10 毫升），冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.02%

冷凍乾燥法：與實施例 7 相同。

[實施例 69]

對化合物 A（36.0 克）於注射用水（400 毫升）中之懸浮液加入美洛明鹽（46.2 克），且將混合物攪拌以溶解化合物 A。對所獲得的溶液加入注射用水而使總體積成為 480 毫升。然後將混合物以 0.22 微米薄膜過濾器過濾而獲得液體製劑（pH 8.6）。將各藥瓶填充該液體製劑（8 毫升），冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：0.02%

冷凍乾燥法：與實施例 6 相同。

[比較例 1]

對化合物 A（13.8 克）於注射用水（50 毫升）中之懸浮液加入 1 莫耳/公升氫氧化鈉水溶液，且將混合物攪拌以溶解化合物 A。然後進一步加入 1 莫耳/公升氫氧化鈉水溶液而獲得 pH 8.5。加入注射用水而使總體積成為

161 毫升。然後將混合物以 0.22 微米薄膜過濾器過濾而獲得液體製劑 (pH 8.4)。將各藥瓶填充該液體製劑 (7 毫升)，冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

水含量：2.2%

《冷凍乾燥法》

1. 將藥瓶在 -60°C 之儲存溫度冷卻以將內容物冷凍。

2. 在真空下 (50 pa 以下) 將藥瓶之溫度提高至 -10°C 之儲存溫度，且將藥瓶在該壓力及該溫度維持 37 小時。

3. 將藥瓶之溫度提高至 0°C 之儲存溫度，且將藥瓶在該壓力及該溫度維持 9 小時。

4. 將藥瓶之溫度提高至 10°C 之儲存溫度，且將藥瓶在該壓力及該溫度維持 4 小時。

5. 將藥瓶之溫度提高至 20°C 之儲存溫度，且將藥瓶在該壓力及該溫度維持 4 小時。

6. 將藥瓶之溫度提高至 40°C 之儲存溫度，且將藥瓶在該壓力及該溫度維持 15 小時。

[比較例 2]

對化合物 A (12.0 克) 於注射用水 (70 毫升) 中之懸浮液加入 1 莫耳/公升氫氧化鈉水溶液，且將混合物攪拌以溶解化合物 A。然後進一步加入 1 莫耳/公升氫氧化鈉水溶液以調整 Ph 值至 8.5。加入注射用水而使總體積成為 160 毫升。然後將混合物以 0.22 微米薄膜過濾器過濾而獲得液體製劑 (pH 8.5)。將各藥瓶填充該液體製劑 (8 毫升)，冷凍乾燥，然後密封不透氣而獲得結晶之冷凍乾燥製劑。

《 冷凍乾燥法 》

1. 將藥瓶在 -60°C 之儲存溫度冷卻以將內容物冷凍。
2. 在真空下 (50 pa 以下) 將藥瓶之溫度提高至 50°C 之儲存溫度，且將藥瓶在該壓力及該溫度維持 39 小時。

[測試例 1 : 溶解度]

對在比較例及實施例所獲得的各藥瓶加入注射用水 (10 毫升) 且以手搖動藥瓶。測量直到固體物質溶解為止的時間。結果係示於表 3。

表 3

實施例號碼	溶解時間 (秒)	實施例號碼	溶解時間 (秒)
2	5	38	5
5	5	39	8
6	18	40	8
7	28	41	19
8	25	42	10
9	18	43	31
10	9	44	17
11	10	45	9
12	18	46	5
13	17	47	5
14	14	48	13
15	9	49	9
16	13	50	5
17	17	51	5
18	16	52	7
19	16	53	5
20	8	54	5
21	18	55	5
22	14	56	9
23	21	57	5
24	9	58	5
25	12	59	7
26	11	60	5
27	20	61	5
28	12	62	5
29	18	63	9
30	8	64	5
31	4	65	5
32	4	66	5
33	5	67	6
34	7	68	8
35	4	69	7
36	3	比較例1	60
37	5	比較例2	65

非晶鈉鹽（比較例 1）之溶解時間為 60 秒。非晶鈉鹽（比較例 2）之溶解時間為 65 秒。

經研磨美洛明鹽單水合物結晶（實施例 2）之溶解時間為 5 秒。經研磨美洛明鹽結晶呈現比非晶鈉鹽更優異的溶解度。

非晶美洛明鹽（實施例 5）之溶解時間為 5 秒。非晶美洛明鹽呈現比非晶鈉鹽更優異的溶解度。

以包括退火步驟之冷凍乾燥所製造的製劑（實施例 6 至 9、41 至 44）之溶解時間為 10 至 31 秒。以此方法所製造的製劑即使未研磨仍呈現比非晶鈉鹽更優異的溶解度。

含胺基酸作為添加劑的製劑（實施例 10 至 13）；含醣類作為添加劑的製劑（實施例 14 至 19）；含糖醇作為添加劑的製劑（實施例 20 至 23）；含鹽作為添加劑的製劑（實施例 24 至 26）；含肌酸酐作為添加劑的製劑（實施例 27）；含尿素作為添加劑的製劑（實施例 28）；含菸鹼醯胺作為添加劑的製劑（實施例 29）；及含胺基丁三醇作為添加劑的製劑（實施例 30）之溶解時間證實，這些製劑均呈現比非晶鈉鹽更優異的溶解度。

此外，含胺基酸與醣類作為添加劑的製劑（實施例 31 至 34、45、46、49 至 59、64 至 68）、及含胺基酸與糖醇作為添加劑的製劑（實施例 35 至 40、47、60 至 63）之溶解時間均在 10 秒之範圍內，因此呈現極為優異的溶解度。

[測試例 2：外觀]

觀察外觀。結果實施例 7 及 8 之冷凍乾燥製劑看起來均勻而無熔化痕跡。此外，實施例 12、15、27、31 至 33、36、38、51、55、及 59 之製劑均為均勻塊而無熔化痕跡。該製劑之表面光滑且外觀更令人滿意。摻合添加劑則獲得具有更佳外觀之冷凍乾燥製劑

[測試例 3：溶解度(1)]

將實施例 7、8、10、11、13、15、20、23、31、32、36、及 40 之冷凍乾燥製劑在 40°C 靜置 6 個月，然後檢查外觀及化合物 A 之殘留比例。結果未觀察到外觀改變及化合物 A 之含量減少。

[測試例 4：溶解度(2)]

將實施例 69 及比較例 1 之冷凍乾燥製劑以 D65 燈 (FLR20S-D-EDL-D65/M) 照射 (1,200,000 照度·小時)，然後觀察外觀。結果在實施例 69 之製劑未觀察到變化；而比較例 1 之製劑則變成橙-黃色。

[產業應用性]

以 6-氟-3-羥-2-吡啶羧醯胺之美洛明鹽的製劑係溶解度優異且可作為注射用製劑。

【圖式簡單說明】

圖 1 為 6-氟-3-羥-2-吡啶羧醯胺之美洛明鹽(單水合物)結晶的粉末 X-射線繞射圖案；

圖 2 為 6-氟-3-羥-2-吡啶羧醯胺之非晶美洛明鹽(單水合物)的粉末 X-射線繞射圖案；及

圖 3 為 6-氟-3-羥-2-吡啶羧醯胺之無水美洛明鹽(單水合物)結晶的粉末 X-射線繞射圖案。

【主要元件符號說明】

無。

發明專利說明書

PD1118186(3)

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100135204

※申請日：

100.9.29

※IPC 分類：

C07D241/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

6-氟-3-羥-2-吡嗪羧醯胺之美洛明鹽

MEGLUMINE SALT OF

6-FLUORO-3-HYDROXY-2-PYRAZINECARBOXAMIDE

○ 二、中文發明摘要：

以 6-氟-3-羥-2-吡嗪羧醯胺之美洛明鹽的製劑係溶解度優異且可作為注射用製劑。

三、英文發明摘要：

A preparation filled with a meglumine salt of 6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide is superior in solubility and useful as an injectable preparation.

七、申請專利範圍：

1. 一種 6-氟-3-羥-2-吡啶羧醯胺之美洛明鹽或其水合物。
2. 一種 6-氟-3-羥-2-吡啶羧醯胺之美洛明鹽或其水合物的結晶。
3. 一種 6-氟-3-羥-2-吡啶羧醯胺之非晶美洛明鹽。
4. 一種含有 6-氟-3-羥-2-吡啶羧醯胺之美洛明鹽或其水合物之注射用製劑。
5. 如申請專利範圍第 4 項之注射用製劑，其中 6-氟-3-羥-2-吡啶羧醯胺之美洛明鹽或其水合物為結晶。
6. 如申請專利範圍第 4 項之注射用製劑，其中 6-氟-3-羥-2-吡啶羧醯胺之美洛明鹽或其水合物為非晶產物。
7. 如申請專利範圍第 4 或 5 項之注射用製劑，其進一步含有胺基酸與醣類、或胺基酸與糖醇。
8. 一種含有 6-氟-3-羥-2-吡啶羧醯胺之美洛明鹽之冷凍乾燥製劑。
9. 如申請專利範圍第 8 項之冷凍乾燥製劑，其中 6-氟-3-羥-2-吡啶羧醯胺之美洛明鹽為結晶。
10. 如申請專利範圍第 8 項之冷凍乾燥製劑，其中 6-氟-3-羥-2-吡啶羧醯胺之美洛明鹽為非晶產物。
11. 如申請專利範圍第 8 或 9 項之注射用製劑，其進一步含有胺基酸與醣類、或胺基酸與糖醇。
12. 一種製造含有 6-氟-3-羥-2-吡啶羧醯胺之美洛明鹽結晶的冷凍乾燥製劑之方法，其係包含以下步驟：
 - (1) 將含有 6-氟-3-羥-2-吡啶羧醯胺與美洛明鹽之水溶液冷卻而製造冷凍產物；

- (2)提高該冷凍產物之溫度；
- (3)再度將該冷凍產物冷卻；及
- (4)進行冷凍乾燥。

13.如申請專利範圍第 12 項之方法，其中在提高該冷凍產物之溫度的步驟中，該冷凍產物的完成溫度係在-20至-5°C之範圍內。

八、圖式：

圖 1

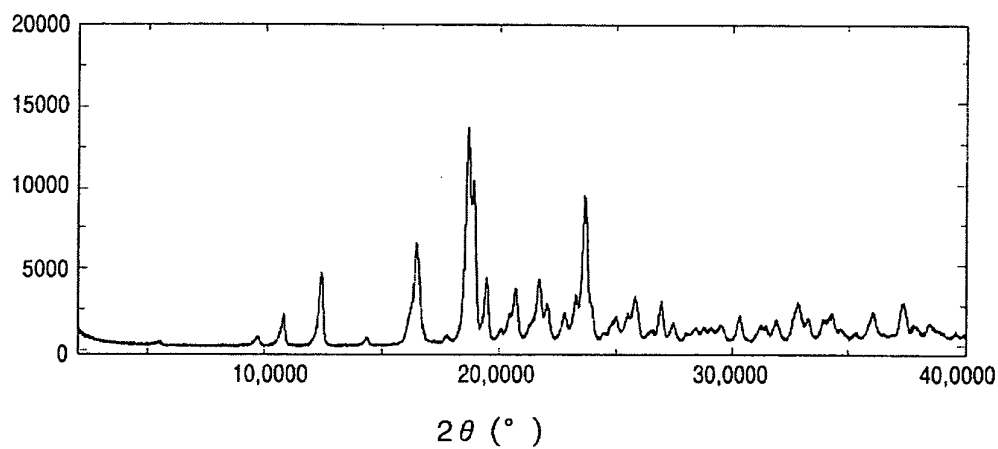


圖 2

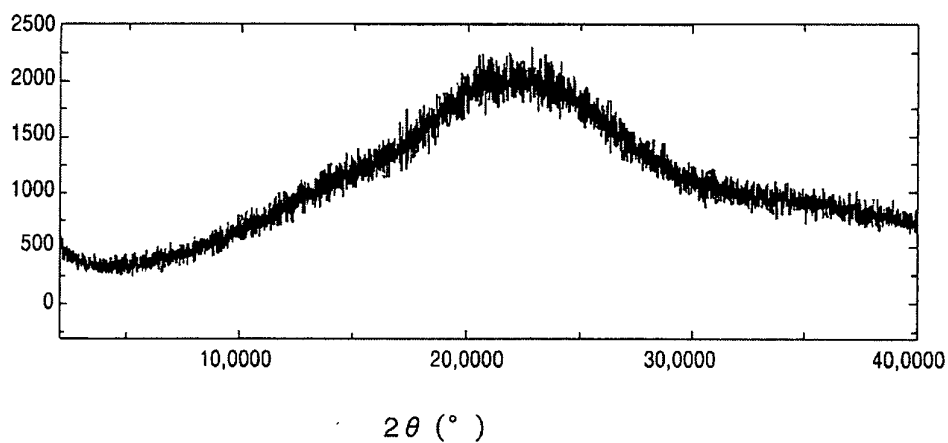
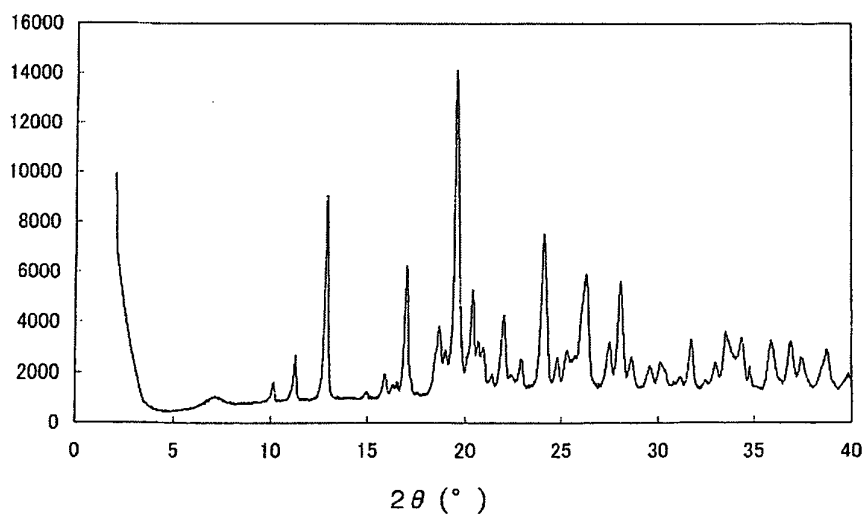


圖 3



四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 1 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。