



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I791717 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：107146197

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 12 月 20 日

(51)Int. Cl. : C07D241/24 (2006.01)

A61K9/08 (2006.01)

A61K9/19 (2006.01)

A61K31/4965(2006.01)

A61K47/22 (2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

(30)優先權：2017/12/28 日本

2017-253576

(71)申請人：日商富士軟片富山化學股份有限公司 (日本) FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：大野誠 ONO, MAKOTO (JP)；廣田貴文 HIROTA, TAKAFUMI (JP)；溝垣伊織 MIZOGAKI, IORI (JP)

(74)代理人：黃政誠；丁國隆

(56)參考文獻：

TW 201219375A

TW 201808291A

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：4 項 圖式數：2 共 38 頁

(54)名稱

冷凍乾燥製劑之製造方法

(57)摘要

本發明之包含 6-氟-3-羥基-2-吡嗪甲醯胺(6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazine carboxamide)之鈉鹽之非晶質的冷凍乾燥製劑之製造方法，作為製造均勻品質之冷凍乾燥製劑的方法係為有用。

The method of producing a lyophilized preparation containing amorphous sodium salt of 6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazine carboxamide in the present invention is useful in producing a uniform quality of lyophilized preparation.

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

冷凍乾燥製劑之製造方法

METHOD OF PRODUCING LYOPHILIZED PREPARATION

【中文】

本發明之包含 6-氟-3-羥基-2-吡嗪甲醯胺(6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazine carboxamide)之鈉鹽之非晶質的冷凍乾燥製劑之製造方法，作為製造均勻品質之冷凍乾燥製劑的方法係為有用。

【英文】

The method of producing a lyophilized preparation containing amorphous sodium salt of 6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazine carboxamide in the present invention is useful in producing a uniform quality of lyophilized preparation.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

冷凍乾燥製劑之製造方法

METHOD OF PRODUCING LYOPHILIZED PREPARATION

【技術領域】

【0001】本發明係關於包含 6-氟-3-羥基-2-吡啶甲醯胺 (6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazine carboxamide)(以下，亦稱為「化合物 A」)之鈉鹽之非晶質的冷凍乾燥製劑之製造方法。

【先前技術】

【0002】近年，會擔心發生高毒性流感病毒造成的大流行。

現在，就流感之治療劑而言，例如，使用奧斯他偉 (oseltamivir)、札那米偉 (zanamivir)、拉尼那米偉 (laninamivir)及金剛胺 (amantadine)等。然而，此等藥劑有無法投予至難以口服之患者等缺點。

【0003】化合物 A 或其鹽具有優良抗病毒活性，作為病毒感染之治療劑係為有用(專利文獻 1)。據報有化合物 A 之鈉鹽及葡甲胺鹽之注射劑(專利文獻 2、專利文獻 3)。

【0004】就製造注射劑之方法而言，例如，已知有藉由冷凍乾燥之方法。

一般之冷凍乾燥製程，包含冷凍步驟、一次乾燥步驟及二次乾燥步驟等。冷凍步驟為決定製品品質的重要

步驟之一。

在冷凍步驟中，水不會自行冷凍而維持過冷卻狀態。若因任何原因使過冷卻度變大，則冷凍開始溫度變低，藉由急速冷凍所形成的冰晶之尺寸將變小。若冰晶之尺寸變小，則在一次乾燥步驟中水蒸氣無法有效率地昇華，將發生冷凍體之熔融・發泡，產生外觀異常之製品等，成為品質不均之原因。

【0005】為實現均勻之品質，以控制冷凍步驟，進一步抑制過冷卻為較佳。

再者，冷凍乾燥容易受到試驗機與生產機之規模差異的影響。試驗機與生產機之形狀或材質未必相同，規模之差異成為冷卻・傳熱效率不同等之原因(非專利文獻 1)。期望抑制過冷卻之方法，即使於生產機中，仍可與在試驗機同樣，而具有實現規模放大的適合性。

【0006】就控制冷凍步驟之既有方法而言，曾檢討預備冷卻、緩冷卻、退火、添加劑等之手法(專利文獻 4、專利文獻 5、專利文獻 6)。然而，任一種方法從控制之確實度、操作之簡便度、規模放大之適合性等觀點來看，均未必令人滿意。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0007】

[專利文獻 1]國際公開第 00/10569 號小冊子

[專利文獻 2]國際公開第 2012/043696 號小冊子

[專利文獻 3]國際公開第 2012/043700 號小冊子

[專利文獻 4]日本特開第 2008-231067 號公報

[專利文獻 5]專利第 4753717 號公報

[專利文獻 6]日本特開第 2012-214525 號公報

[非專利文獻]

【0008】

[非專利文獻 1]製劑機械學會誌，Vol.24，No.2，39-51 頁，2015 年

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

【0009】尋求包含化合物 A 或其鹽之均勻品質冷凍乾燥製劑之可放大規模的製造方法。

[解決課題之手段]

【0010】在此種情況下，本發明人等重複專心檢討之結果，發現含有化合物 A 之鈉鹽(以下，亦稱為「鹽 A」)的均勻品質冷凍乾燥製劑的可放大規模之製造方法。

本發明人等發現冷凍步驟對冷凍乾燥製劑外觀上差異的影響。接著，發現藉由將全部溶液從一度升溫之狀態急速冷卻，可促進伴隨冷卻源之附近與遠方之溫度差所產生的對流(若溫度差大，則水之密度差變大，而變得容易對流)，而使全部溶液快速且均勻地冷卻。再者，發現可在幾乎不會發生過冷卻下，將水冷凍。

本發明人等進一步重複專心檢討之結果，發現：

(1)藉由將冷卻前之鹽 A 之水溶液的溫度(以下，亦稱為「冷卻開始溫度」)調至 20℃ 以上，於一定時間內冷卻後，進行冷凍乾燥，可製造包含鹽 A 之非晶質的冷凍

乾燥製劑；

(2)所得到之冷凍乾燥製劑，外觀上之差異極少，具有均勻之品質；

(3)本冷凍步驟，可容易地放大規模；

於是，完成本發明。

【0011】本發明係提供以下事項。

[1]一種包含 6-氟-3-羥基-2-吡啶甲醯胺之鈉鹽之非晶質的冷凍乾燥製劑之製造方法，其特徵為包含：

(1)將包含 6-氟-3-羥基-2-吡啶甲醯胺之鈉鹽的水溶液之溫度調至 20℃ 以上的步驟，

(2)將(1)步驟所得到之水溶液，於 1 小時以內冷卻至 -40℃ 以下，製造冷凍體之步驟，

(3)將(2)步驟所得到之冷凍體進行冷凍乾燥的步驟。

[2]如[1]記載之製造方法，其中前述步驟(1)之溫度為 20℃ 以上小於 30℃ 之範圍。

[3]如[1]記載之製造方法，其中前述步驟(1)之溫度係在 30℃ 以上小於 40℃ 之範圍。

[4]如[1]記載之製造方法，其中前述步驟(1)之溫度係在 40℃ 以上小於 50℃ 之範圍。

[5]如[1]記載之製造方法，其中前述步驟(1)之溫度係在 50℃ 以上小於 60℃ 之範圍。

[6]如[1]記載之製造方法，其中前述步驟(1)之溫度係在 60℃ 以上小於 70℃ 之範圍。

[7]一種含有 6-氟-3-羥基-2-吡啶甲醯胺之鈉鹽之非晶質的冷凍乾燥製劑之製造方法，其特徵為包含：

(1)將含有 6-氟-3-羥基-2-吡咩甲醯胺之鈉鹽的水溶液之溫度調至 40℃ 以上的步驟；

(2)將(1)步驟所得到之水溶液於 3 小時以內冷卻至 -40℃ 以下，製造冷凍體之步驟；

(3)將(2)步驟所得到之冷凍體進行冷凍乾燥的步驟。

[8]如[7]記載之製造方法，其中前述步驟(1)之溫度係在 40℃ 以上小於 50℃ 之範圍。

[9]如[7]記載之製造方法，其中前述步驟(1)之溫度係在 50℃ 以上小於 60℃ 之範圍。

[10]如[7]記載之製造方法，其中前述步驟(1)之溫度係在 60℃ 以上小於 70℃ 之範圍。

[11]如[1]至[10]中任一項記載之製造方法，其中於前述步驟(3)之一次乾燥，水分昇華中之冷凍體溫度係在 -30℃ 以上小於 0℃ 之範圍，減壓度(絕對壓力)係在 15Pa 以上小於 25Pa 之範圍。

[12]如[1]至[10]中任一項記載之製造方法，其中於前述步驟(3)之一次乾燥，水分昇華中之冷凍體溫度係在 -40℃ 以上小於 -15℃ 之範圍。

[發明之效果]

【0012】本發明之包含鹽 A 之非晶質的冷凍乾燥製劑之製造方法，可放大規模，作為均勻品質之冷凍乾燥製劑的製造方法而有用。

【圖式簡單說明】

【0013】

圖 1 係良品(外觀為黃色～淡黃色，未見到白色部分

之冷凍乾燥製劑)之照片。

圖 2 係不良品(可見到白色部分之冷凍乾燥製劑)之照片。

【實施方式】

[實施發明之形態]

【0014】以下，關於本發明加以詳述。

【0015】化合物 A，可依照例如專利文獻 1 記載之方法製造。再者，化合物 A 中，存在為互變異構物之 6-氟-3-側氧基-3,4-二氫-2-吡啶甲醯胺。本發明亦包含該化合物。

【0016】關於本發明之含有鹽 A 之非晶質的冷凍乾燥製劑之製造方法，於以下加以說明。

製造方法 1

< (1)步驟 >

此步驟為將含有鹽 A 之水溶液之溫度調至 20℃ 以上的步驟。

含有鹽 A 之水溶液，例如，可藉由將化合物 A、鹼及水混合而得到。

水之量，相對於化合物 A，只要為 10～100 倍量(v/w)即可，以 10～50 倍量(v/w)為較佳。

就鹼而言，可列舉例如氫氧化鈉、碳酸氫鈉或碳酸鈉等。

鹼之量只要為可使水溶液之 pH 成為 4～10 的量即可，以成為 6.5～9 之量為較佳。

又，含有鹽 A 之水溶液，就其他方法而言，亦可藉

由將氫氧化鈉、碳酸氫鈉或碳酸鈉等之水溶液及化合物 A 混合而得到。

再者，含有鹽 A 之水溶液，就其他方法而言，亦可藉由將鹽 A 溶解於水中而得到。

含有鹽 A 之水溶液，以充填於隨後可密封之容器的狀態得到為較佳。含有充填於隨後可密封之容器之鹽 A 的水溶液，可藉由將另行調製之含有鹽 A 的水溶液充填於可密封之容器而得到。又，亦可藉由將化合物 A、鹼及水在隨後可密封之容器中溶解而得到。

就隨後可密封之容器而言，可列舉小瓶、安瓿、注射器或匣盒等。容器之內表面以經矽膠塗布加工為較佳。藉由將容器之內表面經矽膠塗布加工，可在冷凍乾燥製劑之製造中，抑制容器龜裂。

就本發明之一態樣而言，冷卻開始溫度以 20℃ 以上為較佳，以 20℃ 以上小於 30℃ 之範圍為更佳。

就本發明之另一態樣而言，冷卻開始溫度以 20℃ 以上為較佳，以 30℃ 以上小於 40℃ 之範圍為更佳。

又，就本發明之另一態樣而言，冷卻開始溫度以 20℃ 以上為較佳，以 40℃ 以上小於 50℃ 之範圍為更佳。

再者，就本發明之另一態樣而言，冷卻開始溫度以 20℃ 以上為較佳，以 50℃ 以上小於 60℃ 之範圍為更佳。

再者，就本發明之另一態樣而言，冷卻開始溫度以 20℃ 以上為較佳，以 60℃ 以上小於 70℃ 之範圍為更佳。

【0017】

< (2) 步驟 >

此步驟為將(1)步驟所得到之水溶液冷卻至 -40°C 以下，製造冷凍體的步驟。

冷卻至 -40°C 以下所需要的時間，無特別限定，然而以1小時以內為較佳。

就本發明之另一態樣而言，在冷卻開始溫度為 40°C 以上小於 50°C 之範圍的情況，或在 50°C 以上小於 60°C 之範圍的情況，或在 60°C 以上小於 70°C 之範圍的情況，冷卻至 -40°C 以下所需要的時間，以3小時以內為較佳，以2小時以內為更佳，以1小時以內為進一步更佳。

水溶液只要冷卻至 -40°C 以下即可，具體而言，例如，可列舉 -40°C 以下， -41°C 以下， -42°C 以下， -43°C 以下， -44°C 以下， -45°C 以下， -46°C 以下及 -47°C 以下，以冷卻至 -40°C 以下 -70°C 以上之範圍為較佳，以冷卻至 -45°C 以下 -70°C 以上之範圍為更佳。

冷卻速度無特別限定，然而以 $28^{\circ}\text{C}/\text{時}$ 以上為較佳，以 $55^{\circ}\text{C}/\text{時}$ 以上為更佳，以 $85^{\circ}\text{C}/\text{時}$ 以上為進一步更佳。

【0018】

< (3) 步驟 >

此步驟為將(2)步驟所得到之冷凍體進行冷凍乾燥的步驟。

此步驟只要依照通常實施之冷凍乾燥之方法進行即可，然而例如可藉由一次乾燥步驟及二次乾燥步驟之2個步驟進行。

一次乾燥步驟可在減壓下，將冷凍體維持於共晶點以下實施，然而由於伴隨來自冷凍體之水分昇華，引起

溫度降低，冷凍乾燥機器之設定溫度，亦可設定為共晶點以上。

水分之昇華時，冷凍體之溫度約略保持一定(以下，亦稱為「水分昇華中之冷凍體溫度」)。

水分昇華時之冷凍體溫度，只要為 -40°C 以上小於 0°C 即可，以 -30°C 以上小於 0°C 為較佳。

就本發明之另一態樣而言，水分昇華中之冷凍體溫度，只要為 -40°C 以上小於 0°C 即可，以 -40°C 以上小於 -15°C 為較佳，以 -35°C 以上小於 -20°C 為更佳。

一次乾燥步驟之減壓度(絕對壓力)，無特別限定，然而只要為 50Pa 以下即可，以 30Pa 以下為較佳，以 15Pa 以上小於 25Pa 之範圍為更佳。

就本發明之另一態樣而言，一次乾燥步驟之減壓度(絕對壓力)無特別限定，然而只要小於 25Pa 即可，以 20Pa 以下為較佳，以 15Pa 以下為更佳。

伴隨昇華之水分減少，溫度降低變得緩和，就此結果而言，冷凍體之溫度上升，冷凍體之溫度與設定溫度約略一致。通常，將此時間點判斷為一次乾燥步驟之結束。

【0019】繼而，實施二次乾燥步驟。

二次乾燥步驟係於 20°C 以上實施，以 $30\sim 60^{\circ}\text{C}$ 為較佳，以 $40\sim 50^{\circ}\text{C}$ 為更佳。

在二次乾燥步驟時，為促進水分之脫離，以提高減壓度為較佳。減壓度(絕對壓力)只要為 $0.5\sim 50\text{Pa}$ 即可，以 $0.5\sim 5\text{Pa}$ 為較佳。

二次乾燥步驟，只要冷凍體溫度與設定溫度約略一致，進行至冷凍體溫幾乎不再變化的時間點即可。

【0020】包含該製造方法中所製造之鹽 A 之非晶質的冷凍乾燥製劑，外觀上之差異很少。亦即，藉由此製造方法，可製造包含鹽 A 之非晶質的均勻品質冷凍乾燥製劑。

【0021】本發明之包含鹽 A 之非晶質的冷凍乾燥製劑，可添加用於改良溶解性及/或外觀的添加物。就添加物而言，例如，可列舉胺基酸類、聚醚類、糖類、糖醇類、鹽類、尿素、乙基尿素、肌酸酐、菸鹼鹽胺、胺丁三醇、精製大豆卵磷脂、卵清白蛋白、牛血清白蛋白及 Polysorbate 80 等，此等可將一種或二種以上混合而使用。

【0022】就胺基酸類而言，例如，可列舉甘胺酸、L-丙胺酸、L-苯基丙胺酸、L-纈胺酸、L-白胺酸、L-異白胺酸、牛磺酸、DL-甲硫胺酸、L-酥胺酸、L-麩醯胺酸、L-麩胺酸鈉、乙醯基色胺酸及 L-組胺酸等，以 L-丙胺酸、L-苯基丙胺酸、L-纈胺酸、L-白胺酸、L-異白胺酸、牛磺酸、DL-甲硫胺酸、L-麩醯胺酸及 L-組胺酸為較佳，以 L-白胺酸、L-異白胺酸及 L-纈胺酸為更佳。

就聚醚類而言，例如，可列舉聚乙二醇 300、聚乙二醇 400、聚乙二醇 600 及聚乙二醇 4000，以聚乙二醇 400 為較佳。

就糖類而言，例如，可列舉海藻糖、麥芽糖、葡萄糖、乳糖、白糖、果糖、葡萄聚糖及環糊精等，以葡萄

聚糖 40 為較佳。

就糖醇類而言，例如，可列舉 D-山梨糖醇、木糖醇、肌醇、異麥芽糖及 D-甘露醇等。

就鹽類而言，例如，可列舉乙酸钠、乳酸鈉、L-酒石酸鈉、檸檬酸鈉、水楊酸鈉、苯甲酸鈉及辛酸鈉等。

【0023】就較佳添加物而言，例如，可列舉胺基酸類、聚醚類、糖類、尿素及 Polysorbate 80。

【0024】又，本發明之製劑可視需要添加通常所使用之滲透壓調節劑、pH 調節劑、緩衝劑、可溶化劑、安定化劑、界面活性劑、無痛化劑及/或保存劑等。

就滲透壓調節劑而言，例如，可列舉氯化鈉、甘油及丙二醇等。

就 pH 調節劑及/或緩衝劑而言，例如，可列舉鹽酸、磷酸、硫酸、甲磺酸、乙酸、乳酸、馬來酸、檸檬酸、酒石酸、抗壞血酸及苯甲酸等酸；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、脫氧膽酸鈉及亞硫酸鈉等鹽；氫氧化鈉、胺丁三醇、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、L-精胺酸及 L-離胺酸等鹼。

就可溶化劑而言，例如，可列舉 Macrogol 及精製大豆卵磷脂等。

【0025】就安定化劑而言，例如，可列舉亞硫酸氫鈉、焦亞硫酸鈉、焦亞硫酸鉀、焦磷酸鈉、硫代硫酸鈉、間磺酸基安息香酸鈉、甲醛次硫酸鈉、伸乙基二胺、乙底酸鈉、巯基乙酸、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-半胱胺酸及二丁基羥基甲苯等。

就界面活性劑而言，例如，可列舉山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧伸乙基硬化蓖麻油、聚氧伸乙基山梨醇酐單月桂酸酯、聚氧伸乙基聚氧伸丙基二醇及 Polysorbate 等。

就無痛化劑而言，例如，可列舉利多卡因(lidocaine)、普魯卡因(procaine)、美普卡因(meprylcaine)及苄醇等。

就保存劑而言，例如，可列舉甲酚、酚、對氧安息香酸甲酯、對氧安息香酸乙酯、苯札氯銨(benzalkonium chloride)及苄索氯銨(benzethonium chloride)等。

【0026】本發明之製造方法所得到的冷凍乾燥製劑中之有效成分的投予量，可依據用法、患者之年齡、性別、疾病之狀態、其他條件等而適宜決定，然而通常對於成人，只要 1 日投予 0.1～200mg/kg 即可。

本發明之製造方法所得到的冷凍乾燥製劑中之化合物 A 的含量，為 10～6000mg，較佳為 100～2000mg。

本發明之製造方法所得到之冷凍乾燥製劑中所摻合的用於溶解性及/或外觀之改良的添加物，相對於化合物 A，為 0～100%(w/w)，較佳為 0～50%(w/w)。

[實施例]

【0027】以下，以實施例及試驗例說明本發明，然而本發明不受此等所限定。

【0028】

< 冷凍乾燥製劑之品質(外觀)確認方法 >

目視觀察所有冷凍乾燥製劑(測定製劑溫度之小瓶除外)之外觀，並如以下之方式以 2 級判定。

良品：外觀為黃色～淡黃色，未見白色部分之冷凍乾燥製劑

不良品：可見到白色部分之冷凍乾燥製劑

藉由下式求取良品率。

$$\text{良品率}(\%) = (\text{良品數} / (\text{良品數} + \text{不良品數})) \times 100$$

【0029】

實施例 1

將 42.19g 之化合物 A 於攪拌下，懸浮於 350mL 之注射用水中。另外，使 10.66g 之氫氧化鈉在攪拌下，溶解於 250mL 之注射用水中。將前述氫氧化鈉溶液添加於化合物 A 之懸浮液中。攪拌下，確認溶解後，添加 0.2mol/kg 氫氧化鈉溶液，將 pH 調成 8.0。添加注射用水，將全量調成 700mL 後，以 0.22 μ m 膜過濾器(Millex-GV，MERCK)過濾，得到調製液。

將調製液以每小瓶 10mL 之量充填於小瓶(V-K 20ML，不二硝子)中。對已充填之小瓶，插入橡膠栓(F10-91-3，住友橡膠工業)進行半栓塞，使用冷凍乾燥機(DFM-05B-S，Ulvac)進行冷凍乾燥後，密栓，得到冷凍乾燥製劑。

良品率：100%

冷凍乾燥之方法

1. 將棚內溫度調至 50℃，並於同溫度保持 180 分鐘。

2. 經 53 分鐘將棚內溫度冷卻至 -47°C ，將內容物冷凍。

3. 將減壓度(絕對壓力)設定為 20Pa ，將棚內溫度升溫至 25°C ，並於同壓力、同溫度下保持 35 小時。水分昇華中之冷凍體溫度為 $-13.2\sim -3.3^{\circ}\text{C}$ 。

4. 將棚內溫度升溫至 50°C ，於減壓度(絕對壓力) 1.1Pa 、同溫度下保持 24 小時。

再者，在實施例中，棚內溫度意指冷凍乾燥機之棚內溫度。

【0030】

實施例 2

攪拌下，使 181g 之化合物 A 懸浮於 1450g 之注射用水中。另外，使 46g 之氫氧化鈉在攪拌下溶解於 1100g 之注射用水中。將前述氫氧化鈉溶液添加於化合物 A 之懸浮液中。攪拌下，確認溶解後，添加 0.2mol/kg 氫氧化鈉溶液，將 pH 調成 7.6。加入注射用水，將全量調成 3L 後，分取 750mL，並添加 0.2mol/kg 氫氧化鈉溶液，將 pH 調成 8.0。以 $0.22\mu\text{m}$ 膜過濾器(Millex-GV, MERCK)過濾，得到調製液。

將調製液以每小瓶 10mL 之量充填於小瓶(V-K 20ML, 不二硝子)中。對已充填之小瓶，插入橡膠栓(F10-91-3, 住友橡膠工業)進行半栓塞，使用冷凍乾燥機(DFM-05B-S, Ulvac)進行冷凍乾燥後，密栓，得到冷凍乾燥製劑。

良品率：100%

冷凍乾燥之方法

1. 將棚內溫度調至 40°C ，並於同溫度保持 180 分鐘。
2. 以 53 分鐘將棚內溫度冷卻至 -47°C ，將內容物冷凍。
3. 將減壓度(絕對壓力)設定為 20Pa ，將棚內溫度升溫至 25°C ，於同壓力、同溫度下保持 15 小時。水分昇華中之冷凍體溫度為 $-13.7\sim -6.0^{\circ}\text{C}$ 。
4. 將棚內溫度升溫至 50°C ，於減壓度(絕對壓力) 1.1Pa 、同溫度下保持 22 小時。

【0031】

實施例 3

將 42.16g 之化合物 A 在攪拌下懸浮於 350mL 之注射用水中。另外，在攪拌下，使 10.65g 之氫氧化鈉溶解於 250mL 之注射用水。將前述氫氧化鈉溶液添加於化合物 A 之懸浮液中。攪拌下，確認溶解後，添加 0.2mol/kg 氫氧化鈉溶液，將 pH 調成 8.0。添加注射用水，將全量調成 700mL 後，以 $0.22\mu\text{m}$ 膜過濾器(Millex-GV, MERCK)過濾，得到調製液。

將調製液以每小瓶 10mL 之量充填於小瓶(V-K 20ML, 不二硝子)中。對已充填之小瓶，插入橡膠栓(F10-91-3, 住友橡膠工業)進行半栓塞，使用冷凍乾燥機(DFM-05B-S, Ulvac)進行冷凍乾燥後，密栓，得到冷凍乾燥製劑。

良品率：100%

冷凍乾燥之方法

1. 將棚內溫度調至 30°C ，並於同溫度保持 180 分鐘。
2. 以 53 分鐘將棚內溫度冷卻至 -47°C ，將內容物冷凍。
3. 將減壓度(絕對壓力)設定為 20Pa ，將棚內溫度升溫至 25°C ，並於同壓力、同溫度下保持 35 小時。水分昇華中之冷凍體溫度為 -6.1°C 。
4. 將棚內溫度升溫至 50°C ，於減壓度(絕對壓力) 1.1Pa 、同溫度下保持 24 小時。

【0032】

實施例 4

將 120.41g 之化合物 A 在攪拌下懸浮於 800mL 之注射用水中。另外，使 30.73g 之氫氧化鈉在攪拌下溶解於 300mL 之注射用水。將前述氫氧化鈉溶液添加於化合物 A 之懸浮液中。攪拌下，確認溶解後，添加 0.2mol/kg 氫氧化鈉溶液，將 pH 調成 8.0。添加注射用水，將全量調成 2000mL 後，以 $0.22\mu\text{m}$ 膜過濾器(Millex-GV, MERCK)過濾，得到調製液。

將調製液以每小瓶 10mL 之量充填於小瓶(V-K 20ML，不二硝子)中。對已充填之小瓶，插入橡膠栓(F10-91-3，住友橡膠工業)進行半栓塞，使用冷凍乾燥機(DFM-05B-S，Ulvac)進行冷凍乾燥後，密栓，得到冷凍乾燥製劑。

良品率：100%

冷凍乾燥之方法

1. 將棚內溫度調至 20℃，於同溫度保持 180 分鐘。
2. 以 41 分鐘將棚內溫度冷卻至 -47℃，將內容物冷凍。
3. 將減壓度(絕對壓力)設定為 20Pa，將棚內溫度升溫至 25℃，並於同壓力、同溫度下保持 35 小時。水分昇華中之冷凍體溫度為 -11.9～-3.0℃。
4. 將棚內溫度升溫至 50℃，於減壓度(絕對壓力)1.1Pa、同溫度下保持 24 小時。

【0033】

實施例 5

使 42.19g 之化合物 A 在攪拌下懸浮於 300g 之注射用水中。另外，使 10.86g 之氫氧化鈉在攪拌下溶解於 299g 之注射用水。將前述氫氧化鈉溶液添加於化合物 A 之懸浮液中。攪拌下，確認溶解後，添加 0.2mol/kg 氫氧化鈉溶液，將 pH 調成 8.0。添加注射用水，將全量調成 700mL 後，以 0.22 μ m 膜過濾器(Millex-GV, MERCK)過濾，得到調製液。

將調製液以每小瓶 10mL 之量充填於小瓶(V-K 20ML, 不二硝子)中。對已充填之小瓶，插入橡膠栓(F10-91-3, 住友橡膠工業)進行半栓塞，使用冷凍乾燥機(DFM-05B-S, Ulvac)進行冷凍乾燥後，密栓，得到冷凍乾燥製劑。

良品率：100%

冷凍乾燥之方法

1. 將棚內溫度調至 40°C ，於同溫度保持 180 分鐘。
2. 以 53 分鐘將棚內溫度冷卻至 -47°C ，將內容物冷凍。
3. 將減壓度(絕對壓力)設定為 20Pa ，將棚內溫度升溫至 0°C ，於同壓力、同溫度下保持 66 小時。水分昇華中之冷凍體溫度為 -5.5°C 。
4. 將棚內溫度升溫至 50°C ，於減壓度(絕對壓力) 1.1Pa 、同溫度下保持 20 小時。

【0034】

實施例 6

將 A 422g 之化合物在攪拌下懸浮於 3001g 之注射用水中。另外，使 107g 之氫氧化鈉在攪拌下溶解於 2501g 之注射用水。將前述氫氧化鈉溶液添加於化合物 A 之懸浮液中。攪拌下，確認溶解後，添加 0.2mol/kg 氫氧化鈉溶液，將 pH 調為 8.5。添加注射用水，將全量調成 7L 後，以 $0.22\mu\text{m}$ 膜過濾器(Millex-GV, MERCK)過濾，得到調製液。

將調製液以每小瓶 10mL 之量充填於小瓶(V-K 20ML, 不二硝子)中。對已充填之小瓶，插入橡膠栓(F10-91-3, 住友橡膠工業)進行半栓塞，使用冷凍乾燥機(DFM-05B-S, Ulvac)進行冷凍乾燥後，密栓，得到冷凍乾燥製劑。

以所得到之冷凍乾燥製劑(良品)之粉末 X 線繞射，可見到非晶質所特有之低角度區域($20^{\circ}\sim 30^{\circ}$)中的寬廣之光環圖案。確認本冷凍乾燥製劑(良品)為非晶質。

良品率：99%

冷凍乾燥之方法

1. 將棚內溫度調至 40℃，於同溫度保持 180 分鐘。
2. 以 53 分鐘將棚內溫度冷卻至 -47℃，將內容物冷凍。
3. 將減壓度設定為(絕對壓力)20Pa，將棚內溫度升溫至 30℃，並於同壓力、同溫度下保持 27 小時。水分昇華中之冷凍體溫度為 -15.0～-7.4℃。
4. 將棚內溫度升溫至 50℃，於減壓度(絕對壓力)1.2Pa、同溫度下保持 23 小時。

【0035】

實施例 7

將 181g 之化合物 A 在攪拌下懸浮於 1450g 之注射用水中。另外，使 46g 之氫氧化鈉在攪拌下溶解於 1100g 之注射用水。將前述氫氧化鈉溶液添加於化合物 A 之懸浮液中。攪拌下，確認溶解後，添加 0.2mol/kg 氫氧化鈉溶液，將 pH 調成 7.6。加入注射用水，將全量調成 3L 後，分取 750mL，添加 0.2mol/kg 氫氧化鈉溶液，將 pH 調為 8.5。以 0.22 μ m 膜過濾器(Millex-GV，MERCK)過濾，得到調製液。

將調製液以每小瓶 10mL 之量充填於小瓶(V-K 20ML，不二硝子)。對已充填之小瓶，插入橡膠栓(F10-91-3，住友橡膠工業)進行半栓塞，使用冷凍乾燥機(DFM-05B-S，Ulvac)進行冷凍乾燥後，密栓，得到冷凍乾燥製劑。

良品率：100%

冷凍乾燥之方法

1. 將棚內溫度調至 40℃，於同溫度保持 180 分鐘。
2. 以 53 分鐘將棚內溫度冷卻至 -47℃，將內容物冷凍。
3. 將減壓度(絕對壓力)設定為 20Pa，將棚內溫度升溫至 25℃，於同壓力、同溫度下保持 15 小時。水分昇華中之冷凍體溫度為 -13.7～-6.0℃。
4. 將棚內溫度升溫至 50℃，於減壓度(絕對壓力)1.1Pa、同溫度下保持 22 小時。

【0036】

實施例 8

將 4.518kg 之化合物 A 在攪拌下懸浮於 36kg 之注射用水中。另外，使 1.151kg 之氫氧化鈉在攪拌下溶解於 10kg 之注射用水。將前述氫氧化鈉溶液添加於化合物 A 之懸浮液中。攪拌下，確認溶解後，添加 0.2mol/kg 氫氧化鈉溶液，將 pH 調成 8.0。添加注射用水，將全量調成 77.7kg 後，以 0.22 μ m 膜過濾器 (OpticapXL4 Capsule, MERCK) 過濾，得到調製液。

將調製液以每小瓶 10mL 之量充填於小瓶 (V-K 20ML, 不二硝子) 中。對已充填之小瓶，插入橡膠栓 (V10-F8W, 材質 D713, 塗覆 RB2-40, 大協精工) 進行半栓塞，使用冷凍乾燥機 (DFB2000-2MS-ST/CIP, 槽室容積 3.9m³, 棚架 5 段型式, Ulvac) 進行冷凍乾燥後，密栓，得到冷凍乾燥製劑。

良品率：98%

冷凍乾燥之方法

1. 將棚內溫度調至 40℃，於同溫度保持 180 分鐘。
2. 以 3 小時將棚內溫度冷卻至 -50℃，將內容物冷凍。
3. 將減壓度(絕對壓力)設定為 20Pa，將棚內溫度升溫至 25℃，於同壓力、同溫度下保持 58 小時。水分昇華中之冷凍體溫度為 -6.0℃。
4. 將棚內溫度升溫至 50℃，於減壓度(絕對壓力)0.5Pa、同溫度下保持 26.5 小時。

【0037】

實施例 9

將 42.17g 之化合物 A 在攪拌下懸浮於 350mL 之注射用水中。另外，使 10.65g 之氫氧化鈉在攪拌下溶解於 250mL 之注射用水。將前述氫氧化鈉溶液添加於化合物 A 之懸浮液中。攪拌下，確認溶解後，添加 0.2mol/kg 氫氧化鈉溶液，將 pH 調為 8.5。添加注射用水，將全量調成 700mL 後，以 0.22μm 膜過濾器(Millex-GV, MERCK)過濾，得到調製液。

將調製液以每小瓶 10mL 之量充填於小瓶(V-K 20ML, 不二硝子)中。對已充填之小瓶，插入橡膠栓(F10-91-3, 住友橡膠工業)進行半栓塞，使用冷凍乾燥機(DFM-05B-S, Ulvac)進行冷凍乾燥後，密栓，得到冷凍乾燥製劑。

良品率：93%

冷凍乾燥之方法

1. 將棚內溫度調至 40℃，於同溫度保持 180 分鐘。
2. 以 3 小時將棚內溫度冷卻至 -47℃，將內容物冷凍。
3. 將減壓度(絕對壓力)設定為 20Pa，將棚內溫度升溫至 25℃，並於同壓力、同溫度下保持 35 小時。水分昇華中之冷凍體溫度為 -5.1～-4.3℃。
4. 將棚內溫度升溫至 50℃，於減壓度(絕對壓力)1.1Pa、同溫度下保持 24 小時。

【0038】

實施例 10

將 181g 之化合物 A 在攪拌下懸浮於 1450g 之注射用水中。另外，使 46g 之氫氧化鈉在攪拌下溶解於 1100g 之注射用水。將前述氫氧化鈉溶液添加於化合物 A 之懸浮液中。攪拌下，確認溶解後，添加 0.2mol/kg 氫氧化鈉溶液，將 pH 調成 7.6。加入注射用水，將全量調成 3L 後，分取 750mL，添加 0.2mol/kg 氫氧化鈉溶液，將 pH 調成 9.0。以 0.22 μ m 膜過濾器(Millex-GV，MERCK)過濾，得到調製液。

將調製液以每小瓶 10mL 之量充填於小瓶(V-K 20ML，不二硝子)中。對已充填之小瓶，插入橡膠栓(F10-91-3，住友橡膠工業)進行半栓塞，使用冷凍乾燥機(DFM-05B-S，Ulvac)進行冷凍乾燥後，密栓，得到冷凍乾燥製劑。

良品率：100%

冷凍乾燥之方法

1. 將棚內溫度調至 40℃，於同溫度保持 180 分鐘。
2. 以 53 分鐘將棚內溫度冷卻至 -47℃，將內容物冷凍。
3. 將減壓度(絕對壓力)設定為 20Pa，將棚內溫度升溫至 25℃，於同壓力、同溫度下保持 15 小時。水分昇華中之冷凍體溫度為 -13.7～-6.0℃。
4. 將棚內溫度升溫至 50℃，於減壓度(絕對壓力)1.1Pa、同溫度下保持 22 小時。

【0039】

實施例 11

將 120.48g 之化合物 A 在攪拌下懸浮於 900g 之注射用水中。另外，使 30.68g 之氫氧化鈉在攪拌下溶解於 700g 之注射用水。將前述氫氧化鈉溶液添加於化合物 A 之懸浮液中。攪拌下，確認溶解後，添加 0.2mol/kg 氫氧化鈉溶液，將 pH 調成 8.0，添加注射用水，將全量調成 2L。以 0.22 μ m 膜過濾器(Millex-GV，MERCK)過濾，得到調製液。

實施例 11(1)

將實施例 11 所得到之調製液，以 10 mL 充填於東京高分子製(C0036)之矽膠塗布加工的小瓶中。對已充填之小瓶，插入橡膠栓(F10-91-3，住友橡膠工業)進行半栓塞，使用冷凍乾燥機(DFM-05B-S，Ulvac)進行冷凍乾燥後，密栓，得到冷凍乾燥製劑。

實施例 11(2)

將實施例 11 所得到之調製液以 10 mL 充填於 Namicos 製(271116)之矽膠塗布加工的小瓶中。對已充填之小瓶，插入橡膠栓(F10-91-3，住友橡膠工業)進行半栓塞，使用冷凍乾燥機(DFM-05B-S，Ulvac)進行冷凍乾燥後，密栓，得到冷凍乾燥製劑。

實施例 11(1)及(2)之冷凍乾燥之方法

1. 將棚內溫度調至 40℃，於同溫度保持 180 分鐘。
2. 以 53 分鐘將棚內溫度冷卻至 -47℃，將內容物冷凍。
3. 將減壓度(絕對壓力)設定為 20Pa，將棚內溫度升溫至 25℃，於同壓力、同溫度下保持 33 小時。水分昇華中之冷凍體溫度為 -15.1～-8.5℃。
4. 將棚內溫度升溫至 50℃，於減壓度(絕對壓力)1.1Pa、同溫度下保持 23 小時。

矽膠塗布加工之小瓶(實施例 11(1)及(2))，可確認與未經矽膠塗布加工之小瓶(實施例 8)具有同等之良品率。又，矽膠塗布加工之小瓶中未有破瓶。

【0040】

實施例 12

將 150.45g 之化合物 A 在攪拌下懸浮於 1700g 之注射用水中。另外，使 38.11g 之氫氧化鈉在攪拌下溶解於 500g 之注射用水。將前述氫氧化鈉溶液添加於化合物 A 之懸浮液中。攪拌下，確認溶解後，添加 0.2mol/kg 氫氧化鈉溶液，將 pH 調成 8.0，添加注射用水，將全量調成 2.5L。以 0.22 μ m 膜過濾器(Millex-GV，MERCK)過濾，

得到調製液。

將調製液以每小瓶 10mL 之量充填於小瓶 (Clear vial 20ML, SCHOTT) 中。對已充填之小瓶，以橡膠栓 (V10-F8W、大協精巧) 進行半栓塞，使用冷凍乾燥機 (DFM-05B-S, Ulvac) 進行冷凍乾燥後，密栓，得到冷凍乾燥製劑。

良品率：97%

冷凍乾燥之方法

1. 將棚內溫度調至 60℃，於同溫度保持 180 分鐘。
2. 以 45 分鐘將棚內溫度冷卻至 -47℃，將內容物冷凍。
3. 將減壓度 (絕對壓力) 設定為 20Pa，將棚內溫度升溫至 25℃，於同壓力、同溫度下保持 50 小時。水分昇華中之冷凍體溫度為 -25.6～-20.1℃。
4. 將棚內溫度升溫至 50℃，於減壓度 (絕對壓力) 1.0Pa、同溫度下保持 10 小時。

【0041】

實施例 13

將 282.07g 之化合物 A 在攪拌下懸浮於 2500g 之注射用水中。另外，使 72.08g 之氫氧化鈉在攪拌下溶解於 2000g 之注射用水。將前述氫氧化鈉溶液添加於化合物 A 之懸浮液中。攪拌下，確認溶解後，添加 0.2mol/kg 氫氧化鈉溶液，將 pH 調成 8.0，添加注射用水，將全量調成 4.7L。以 0.22 μ m 膜過濾器 (Millex-GV, MERCK) 過濾，得到調製液。

將調製液以每小瓶 10mL 之量充填於小瓶 (Clear vial 20ML, SCHOTT) 中。對已充填之小瓶，插入橡膠栓 (V10-F8W, 大協精巧) 進行半栓塞，使用冷凍乾燥機 (DFM-05B-S, Ulvac) 進行冷凍乾燥後，密栓，得到冷凍乾燥製劑。

良品率：97%

冷凍乾燥之方法

1. 將棚內溫度調至 60℃，於同溫度下保持 240 分鐘。
2. 以 65 分鐘將棚內溫度冷卻至 -47℃，將內容物冷凍。
3. 將減壓度 (絕對壓力) 設定為 20Pa，將棚內溫度升溫至 0℃，於同壓力、同溫度下保持 100 小時。水分昇華中之冷凍體溫度為 -25.6～-16.7℃。
4. 將棚內溫度升溫至 50℃，於減壓度 (絕對壓力) 1.0Pa、同溫度下保持 6 小時。

【0042】

實施例 14

將 270.02g 之化合物 A 在攪拌下懸浮於 2000g 之注射用水中。另外，使 68.94g 之氫氧化鈉在攪拌下溶解於 2000g 之注射用水。將前述氫氧化鈉溶液添加於化合物 A 之懸浮液中。攪拌下，確認溶解後，添加 0.2mol/kg 氫氧化鈉溶液，將 pH 調成 8.0，並添加注射用水，將全量調成 4.5L。以 0.22μm 膜過濾器 (Millex-GV, MERCK) 過濾，得到調製液。

將調製液以每小瓶 10mL 之量充填於小瓶 (Clear vial 20ML, SCHOTT) 中。對已充填之小瓶，插入橡膠栓 (V10-F8W, 大協精巧) 進行半栓塞，並使用冷凍乾燥機 (DFM-05B-S, Ulvac) 進行冷凍乾燥後，密栓，得到冷凍乾燥製劑。

良品率：94%

冷凍乾燥之方法

1. 將棚內溫度調至 60℃，於同溫度保持 180 分鐘。
2. 以 65 分鐘將棚內溫度冷卻至 -47℃，將內容物冷凍。

3. 將減壓度 (絕對壓力) 設定為 1.0Pa，將棚內溫度升溫至 25℃，於同壓力、同溫度下保持 100 小時。水分昇華中之冷凍體溫度為 -32.5 ~ -20.6℃。

4. 將棚內溫度升溫至 50℃，於減壓度 (絕對壓力) 1.0Pa、同溫度下保持 8 小時。

【0043】

實施例 15

將 270.02g 之化合物 A 在攪拌下懸浮於 2000g 之注射用水中。另外，使 68.94g 之氫氧化鈉在攪拌下溶解於 2000g 之注射用水。將前述氫氧化鈉溶液添加於化合物 A 之懸浮液中。攪拌下，確認溶解後，添加 0.2mol/kg 氫氧化鈉溶液，將 pH 調成 8.0，並添加注射用水，將全量調成 4.5L。以 0.22μm 膜過濾器 (Millex-GV, MERCK) 過濾，得到調製液。

將調製液以每小瓶 25mL 之量充填於小瓶 (Clear vial

50ML，SCHOTT)。對已充填之小瓶，以橡膠栓(V10-F8W，大協精巧)進行半栓塞，並使用冷凍乾燥機(DFM-05B-S，Ulvac)進行冷凍乾燥後，密栓，得到冷凍乾燥製劑。

良品率：96%

冷凍乾燥之方法

1. 將棚內溫度調至 60℃，於同溫度保持 180 分鐘。
2. 以 65 分鐘將棚內溫度冷卻至 -47℃，將內容物冷凍。
3. 將減壓度(絕對壓力)設定為 1.0Pa，將棚內溫度升溫至 25℃，於同壓力、同溫度下保持 100 小時。水分昇華中之冷凍體溫度為 -31.4～-22.0℃。
4. 將棚內溫度升溫至 50℃，於減壓度(絕對壓力)1.0Pa、同溫度下保持 8 小時。

【0044】

比較例 1

將 42.18g 之化合物 A 在攪拌下懸浮於 299g 之注射用水中。另外，使 10.59g 之氫氧化鈉在攪拌下溶解於 293g 之注射用水。將前述氫氧化鈉溶液添加於化合物 A 之懸浮液中。攪拌下，確認溶解後，添加 0.2mol/kg 氫氧化鈉溶液，將 pH 調成 8.0。添加注射用水，將全量調成 700mL 後，以 0.22μm 膜過濾器(Millex-GV，MERCK)過濾，得到調製液。

將調製液以每小瓶 10mL 之量充填於小瓶(V-K 20ML，不二硝子)。對已充填之小瓶，插入橡膠栓

(F10-91-3, 住友橡膠工業)進行半栓塞, 使用冷凍乾燥機 (DFM-05B-S, Ulvac)進行冷凍乾燥後, 密栓, 得到冷凍乾燥製劑。

良品率: 82%

冷凍乾燥之方法

1. 將棚內溫度調至 5℃, 於同溫度保持 180 分鐘。
2. 以 53 分鐘將棚內溫度冷卻至 -47℃, 將內容物冷凍。
3. 將減壓度(絕對壓力)設定為 20Pa, 將棚內溫度升溫至 25℃, 並於同壓力、同溫度下保持 35 小時。水分昇華中之冷凍體溫度為 -6.1℃。
4. 將棚內溫度升溫至 50℃, 於減壓度(絕對壓力)1.1Pa、同溫度下保持 24 小時。

【0045】

比較例 2

將 42.25g 之化合物 A 在攪拌下懸浮於 300mL 之注射用水中。另外, 使 10.47g 之氫氧化鈉在攪拌下溶解於 300mL 之注射用水。將前述氫氧化鈉溶液添加於化合物 A 之懸浮液中。攪拌下, 確認溶解後, 添加 0.2mol/kg 氫氧化鈉溶液, 將 pH 調成 8.0。添加注射用水, 將全量調成 700mL 後, 以 0.22 μ m 膜過濾器 (Millex-GV, MERCK) 過濾, 得到調製液。

將調製液以每小瓶 10mL 之量充填於小瓶 (V-K 20ML, 不二硝子)。對已充填之小瓶, 插入橡膠栓 (F10-91-3, 住友橡膠工業)進行半栓塞, 使用冷凍乾燥機

(DFM-05B-S, Ulvac)進行冷凍乾燥後，密栓，得到冷凍乾燥製劑。

良品率：53%

冷凍乾燥之方法

1. 將棚內溫度調至 30℃，於同溫度保持 180 分鐘。
2. 以 3 小時將棚內溫度冷卻至 -47℃，將內容物冷凍。

3. 將減壓度(絕對壓力)設定為 20Pa，將棚內溫度升溫至 25℃，並於同壓力、同溫度下保持 34 小時。水分昇華中之冷凍體溫度為 -9.9～-6.3℃。

4. 將棚內溫度升溫至 50℃，於減壓度(絕對壓力)1.1Pa、同溫度下保持 4 小時。

【0046】

比較例 3

將 42.20g 之化合物 A 在攪拌下懸浮於 350mL 之注射用水中。另外，使 10.73g 之氫氧化鈉在攪拌下溶解於 250mL 之注射用水。將前述氫氧化鈉溶液添加於化合物 A 之懸浮液中。攪拌下，確認溶解後，添加 0.2mol/kg 氫氧化鈉溶液，將 pH 調成 8.0。添加注射用水，將全量調成 700mL 後，以 0.22μm 膜過濾器(Millex-GV, MERCK)過濾，得到調製液。

將調製液以每小瓶 10mL 之量充填於小瓶(V-K 20ML, 不二硝子)中。對已充填之小瓶，插入橡膠栓(F10-91-3, 住友橡膠工業)進行半栓塞，使用冷凍乾燥機(DFM-05B-S, Ulvac)進行冷凍乾燥後，密栓，得到冷凍

乾燥製劑。

良品率：73%

冷凍乾燥之方法

1. 將棚內溫度調至 20℃，於同溫度保持 180 分鐘。
2. 以 3 小時將棚內溫度冷卻至 -47℃，將內容物冷凍。
3. 將減壓度(絕對壓力)設定為 20Pa，將棚內溫度升溫至 25℃，並於同壓力、同溫度下保持 35 小時。水分昇華中之冷凍體溫度為 -16.7～-6.0℃。
4. 將棚內溫度升溫至 50℃，於減壓度(絕對壓力)1.2Pa、同溫度下保持 24 小時。

【0047】

比較例 4

將 60g 之化合物 A 在攪拌下懸浮於 346g 之注射用水中。將 198g 之 2mol/L 氫氧化鈉溶液加入化合物 A 之懸浮液中。攪拌下，確認溶解後，添加 0.2mol/kg 氫氧化鈉溶液，將 pH 調成 8.1。添加注射用水，將全量調成 800mL 後，以 0.22μm 膜過濾器(Millex-GV, MERCK)過濾，得到調製液。

將調製液以每小瓶 8mL 之量充填於小瓶(V-K 20ML, 不二硝子)。對已充填之小瓶，插入橡膠栓(F10-91-3, 住友橡膠工業)進行半栓塞，使用冷凍乾燥機(DFM-05B-S, Ulvac)進行冷凍乾燥後，密栓，得到冷凍乾燥製劑。

在所得之冷凍乾燥製劑(良品)之粉末 X 線繞射，

可見到非晶質特有之低角度區域($20^{\circ} \sim 30^{\circ}$)中的寬廣之光環圖案。確認本冷凍乾燥製劑(良品)爲非晶質。

良品率：72%

冷凍乾燥之方法

1. 以 2 小時將棚內溫度從 25°C 冷卻至 -45°C ，將內容物冷凍。

2. 將減壓度(絕對壓力)設定爲 1.1Pa ，並將棚內溫度升溫至 40°C ，於同壓力、同溫度下保持 53 小時。水分昇華中之冷凍體溫度爲 $-13.1 \sim -2.2^{\circ}\text{C}$ 。

【0048】將實施例及比較例之製造條件、良品率示於表 1。將良品之照片示於圖 1，並將不良品之照片示於圖 2。

【0049】[表 1]

	冷凍條件 冷卻開始溫度-冷卻時間	一次乾燥條件 棚內溫度-減壓度	水分昇華中之冷 凍體溫度	良品率(%)
實施例 1	50℃-53 分鐘	25℃-20Pa	-13.2~-3.3℃	100
實施例 2	40℃-53 分鐘	25℃-20Pa	-13.7~-6.0℃	100
實施例 3	30℃-53 分鐘	25℃-20Pa	-6.1℃	100
實施例 4	20℃-41 分鐘	25℃-20Pa	-11.9~-3.0℃	100
實施例 5	40℃-53 分鐘	0℃-20Pa	-5.5℃	100
實施例 6	40℃-53 分鐘	30℃-20Pa	-15.0~-7.4℃	99
實施例 7	40℃-53 分鐘	25℃-20Pa	-13.7~-6.0℃	100
實施例 8	40℃-3 小時	25℃-20Pa	-6.0℃	98
實施例 9	40℃-3 小時	25℃-20Pa	-5.1~-4.3℃	93
實施例 10	40℃-53 分鐘	25℃-20Pa	-13.7~-6.0℃	100
實施例 11(1)	40℃-53 分鐘	25℃-20Pa	-15.1~-8.5℃	99
實施例 11(2)	40℃-53 分鐘	25℃-20Pa	-15.1~-8.5℃	99
實施例 12	60℃-45 分鐘	25℃-20Pa	-25.6~-20.1℃	97
實施例 13	60℃-65 分鐘	0℃-20Pa	-25.6~-16.7℃	97
實施例 14	60℃-65 分鐘	25℃-1.0Pa	-32.5~-20.6℃	94
實施例 15	60℃-65 分鐘	25℃-1.0Pa	-31.4~-22.0℃	96
比較例 1	5℃-53 分鐘	25℃-20Pa	-6.1℃	82
比較例 2	30℃-3 小時	25℃-20Pa	-9.9~-6.3℃	53
比較例 3	20℃-3 小時	25℃-20Pa	-16.7~-6.0℃	73
比較例 4	25℃-2 小時	40℃-1.1Pa	-13.1~-2.2℃	72

【0050】

試驗例 1

實施實施例 8 所得到之通常小瓶及實施例 11(1)、(2) 所得到之矽膠塗布加工小瓶所充填之冷凍乾燥製劑的安定性試驗。安定性試驗係依照以下之評價項目、評價條件實施。

評價項目：類似物質、pH、再溶解性、水分

評價條件：溫度：40℃，期間：最長 6 個月

試驗結果：將安定性試驗之試驗結果示於表 2。

不管有無矽膠塗布加工，各評價項目均在目標之範

圍內。可確認矽膠塗布加工之小瓶，與未有矽膠塗布加工之小瓶具有相同程度之安定性。

[表 2]

實施例	矽膠塗布製造者	保存條件		評價項目			
				總類似物 (%)	pH	再溶解 (秒)	水分 (%)
實施例 11(1)	東京高分子	開始		0.10	8.3	65	0.2
		40℃	3M	0.08	8.3	80	0.3
			6M	0.14	8.2	75	0.4
實施例 11(2)	Namicos	開始		0.11	8.3	55	0.3
		40℃	3M	0.08	8.3	75	0.3
			6M	0.16	8.2	60	0.4
實施例 8	無	開始		0.07	8.3	52	0.1
		40℃	3M	0.09	8.3	52	0.2
			6M	0.09	8.2	57	0.2
目標值				<1.0	7.5-9.0	-	<0.6

[產業上之可利用性]

【0051】本發明之含有鹽 A 之非晶質的冷凍乾燥製劑之製造方法，可放大規模，作為均勻品質之冷凍乾燥製劑的製造方法而有用。

【符號說明】

無。

2022 年 10 月 4 日修正本

申請專利範圍

1. 一種含有 6-氟-3-羥基-2-吡啶甲醯胺 (6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazine carboxamide) 之鈉鹽之非晶質的冷凍乾燥製劑之製造方法，其特徵為包含：
 - (1) 將含有 6-氟-3-羥基-2-吡啶甲醯胺之鈉鹽的水溶液之溫度調至 60℃ 以上小於 70℃ 之範圍的步驟；
 - (2) 將步驟(1)所得到之水溶液於 1 小時以內冷卻至 -40℃ 以下，製造冷凍體之步驟；
 - (3) 將步驟(2)所得到之冷凍體進行冷凍乾燥的步驟。
2. 一種含有 6-氟-3-羥基-2-吡啶甲醯胺之鈉鹽之非晶質的冷凍乾燥製劑之製造方法，其特徵為包含：
 - (1) 將含有 6-氟-3-羥基-2-吡啶甲醯胺之鈉鹽的水溶液之溫度調至 60℃ 以上小於 70℃ 之範圍的步驟；
 - (2) 將步驟(1)所得到之水溶液於 3 小時以內冷卻至 -40℃ 以下，製造冷凍體的步驟；
 - (3) 將步驟(2)所得到之冷凍體進行冷凍乾燥的步驟。
3. 如請求項 1 或 2 之製造方法，其中該步驟(3)包含一次乾燥步驟，該一次乾燥步驟之水分昇華中的冷凍體溫度係在 -30℃ 以上小於 0℃ 之範圍，減壓度(絕對壓力)係在 15Pa 以上小於 25Pa 之範圍。
4. 如請求項 1 或 2 之製造方法，其中該步驟(3)包含一次乾燥步驟，該一次乾燥步驟之水分昇華中的冷凍體溫度係在 -40℃ 以上小於 -15℃ 之範圍。

圖式

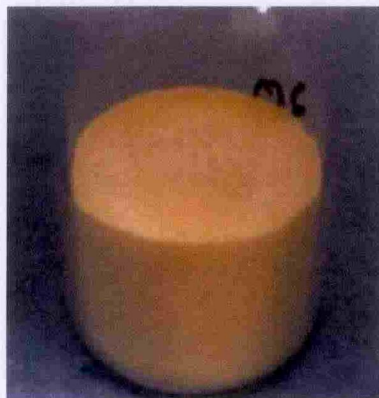


圖1



圖2