

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-33511

(P2004-33511A)

(43) 公開日 平成16年2月5日(2004.2.5)

| (51) Int. Cl. <sup>7</sup> | F I                  | テーマコード (参考) |
|----------------------------|----------------------|-------------|
| A 6 1 J 3/00               | A 6 1 J 3/00 3 0 0 C | 4 C 0 7 6   |
| A 6 1 K 9/19               | A 6 1 K 9/19         | 4 C 0 8 6   |
| A 6 1 K 31/426             | A 6 1 K 31/426       |             |
| A 6 1 K 31/546             | A 6 1 K 31/546       |             |

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 9 頁)

|           |                              |          |   |
|-----------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2002-195558 (P2002-195558) | (71) 出願人 | 000209049<br>沢井製薬株式会社<br>大阪府大阪市旭区赤川1丁目4番25号   |
| (22) 出願日  | 平成14年7月4日(2002.7.4)          | (74) 代理人 | 100095832<br>弁理士 細田 芳徳  |
|           |                              | (72) 発明者 | 澤田 崇<br>大阪市旭区赤川1丁目4番25号 沢井製薬株式会社内   |
|           |                              | Fターム(参考) | 4C076 AA29 BB11 CC16 CC33 DD38<br>DD51 FF63 GG47<br>4C086 AA01 AA02 BC82 CC12 CC15<br>MA01 MA04 MA44 MA66 NA03<br>ZA68 ZB35 |

(54) 【発明の名称】 凍結乾燥剤の製造方法

(57) 【要約】

【課題】製造工程に余分な時間を必要とすることなく、保存環境に影響されることのない、安定な凍結乾燥剤を製造する方法を提供すること。

【解決手段】凍結乾燥物の封入された容器を熔閉する凍結乾燥剤の製造方法において、絶対湿度が5.0g/kg以下の環境条件下で熔閉を行なうことを特徴とする凍結乾燥剤の製造方法、ならびに凍結乾燥物の封入された容器を絶対湿度が5.0g/kg以下の環境条件下で熔閉を行なう、凍結乾燥物の安定化方法。

【選択図】 なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

凍結乾燥物の封入された容器を熔閉する凍結乾燥製剤の製造方法において、絶対湿度が 5 . 0 g / k g 以下の環境条件下で熔閉を行なうことを特徴とする凍結乾燥製剤の製造方法。

**【請求項 2】**

容器がアンブルである請求項 1 記載の製造方法。

**【請求項 3】**

凍結乾燥物が、湿度に敏感な組成物である請求項 1 又は 2 記載の製造方法。

**【請求項 4】**

該組成物がセフトリアキソナトリウムまたはファモチジン含有する請求項 1 ~ 3 いずれか記載の製造方法。

10

**【請求項 5】**

凍結乾燥物の封入された容器を絶対湿度が 5 . 0 g / k g 以下の環境条件下で熔閉を行なう、凍結乾燥物の安定化方法。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、湿度に敏感な組成物からなる凍結乾燥製剤の製造方法、および湿度に対する凍結乾燥物の安定化方法に関する。

20

**【0002】****【従来の技術】**

凍結乾燥製剤の調製がバイアル等を用いて凍結乾燥庫内で密閉することにより行なわれる場合、凍結乾燥物の安定性は、保存環境にほとんど影響されない。一方、凍結乾燥製剤の調製がアンブル等の容器を用いて行なわれ、容器を凍結乾燥庫から取り出した後に熔閉する場合、凍結乾燥される化合物によっては、保存環境が凍結乾燥物の安定性に影響することがある。したがって、かかる化合物においても安定な凍結乾燥製剤を得ることができる方法として、熔閉前に乾燥室素を封入する方法等が採用されている。

**【0003】**

しかしながら、乾燥室素を封入する方法では、凍結乾燥物を吹き飛ばさない程度の弱い流速で乾燥室素を封入する必要があり、凍結乾燥製剤の製造工程に時間がかかってしまうという欠点がある。

30

**【0004】****【発明が解決しようとする課題】**

本発明は、前記従来技術に鑑みてなされたものであり、製造工程に余分な時間を必要とすることなく、保存環境に影響されることのない、安定な凍結乾燥製剤を製造する方法を提供することを目的とする。

**【0005】****【課題を解決するための手段】**

即ち、本発明の要旨は、

40

〔1〕凍結乾燥物の封入された容器を熔閉する凍結乾燥製剤の製造方法において、絶対湿度が 5 . 0 g / k g 以下の環境条件下で熔閉を行なうことを特徴とする凍結乾燥製剤の製造方法、ならびに

〔2〕凍結乾燥物の封入された容器を絶対湿度が 5 . 0 g / k g 以下の環境条件下で熔閉を行なう、凍結乾燥物の安定化方法、に関する。

**【0006】****【発明の実施の形態】**

本発明は、凍結乾燥物の封入された容器を熔閉する凍結乾燥製剤の製造方法において、絶対湿度が 5 . 0 g / k g 以下の環境条件下で熔閉を行なうことに 1 つの大きな特徴がある

50

。かかる場合には、製造工程に余分な時間を必要とすることなく、湿度に敏感な組成物の安定な凍結乾燥製剤を得ることができるという優れた効果を有する。

【0007】

熔閉工程における環境の絶対湿度は、湿度に敏感な組成物の安定な凍結乾燥製剤を得る観点から、5.0 g / kg 以下であり、3.5 g / kg 以下が好ましく、1.7 g / kg 以下がより好ましい。

【0008】

なお、絶対湿度は、温度と相対湿度の組み合わせによって決まり、絶対湿度が5.0 g / kg である温度と相対湿度の組み合わせは、例えば、温度25 °C では相対湿度25.6 % RH であり、温度23 °C では相対湿度28.8 % RH であり、温度20 °C では相対湿度34.6 % RH である。

【0009】

熔閉工程における環境の絶対湿度とは、製剤の製造場所の空気1 kg 中に存在する水の重量のことをいう。絶対湿度の測定方法としては、温度と相対湿度とを測定し、得られた値から飽和水蒸気圧を算出し、ここからさらに1 kg の空気中に存在する水の重量を算出する方法が挙げられる。

【0010】

絶対湿度を5.0 g / kg 以下に調節する方法としては、水分除去装置により乾燥させた空気を製造場所に導入する方法、製造場所に除湿機を設置する方法等が挙げられる。

【0011】

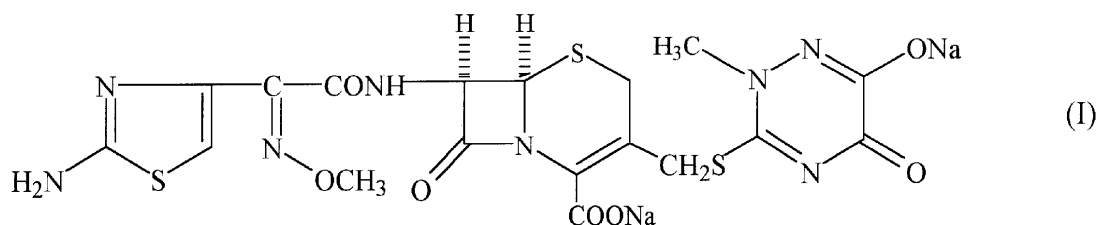
本発明で用いられる湿度に敏感な組成物とは、例えば、ガラスアンプル内で凍結乾燥し、温度23 °C 、相対湿度40 % RH の環境下で熔閉した後、温度40 °C 、相対湿度75 % RH の環境下に30日間保存した場合に30 % 以上が分解する化合物を含有する組成物のことをいう。かかる化合物としては、例えば、非晶質の形態では不安定な抗生物質や、本来は安定であるが、溶解補助剤等を添加すると不安定となるような化合物等が挙げられ、具体的には、セフトリアキソンナトリウムおよびファモチジンが挙げられる。

【0012】

セフトリアキソンナトリウムは、以下の式(I)：

【0013】

【化1】



【0014】

で表される化合物である。セフトリアキソンナトリウムは、吸湿性に富む化合物である。セフトリアキソンナトリウムは、微量で皮内反作用の製剤として用いることができる。

【0015】

ファモチジンは、以下の式(II)：

【0016】

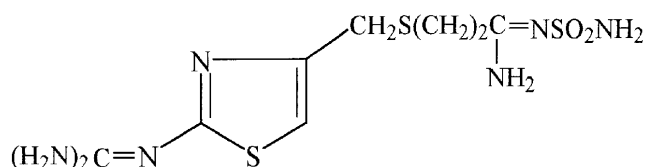
【化2】

10

20

30

40



(II)

## 【0017】

で表される化合物である。ファモチジンは、水に溶けにくいいため、特公昭63-65047号公報ではL-アスパラギン酸を添加することにより可溶化し、凍結乾燥製剤としてい 10  
る。しかし、この場合、加湿下で保存すると凍結乾燥物が不溶化することがある。

## 【0018】

凍結乾燥物の封入された容器としては、熔閉することができるものであれば特に限定されないが、なかでも、水分を完全に遮断できる観点から、アンプルが好ましい。

## 【0019】

熔閉工程とは、熔融・成形により容器を密封する工程のことをいう。具体的には、ガスバーナー等の強い火炎でガラスアンプル先端を熔融・成形して密封することにより、熔閉を行なうことができる。

## 【0020】

凍結乾燥の方法としては、特に限定されないが、例えば、化合物を注射用水等の適当な溶媒に溶解し、アンプルに注入し、凍結乾燥庫内で凍結乾燥させることにより行なうことができる。凍結乾燥においては、有効成分によっても異なるが、通常、 $-50 \sim -20$  で凍結させるのが好ましく、次いで、 $20 \sim 40$ 、 $0.038 \sim 0.15 \text{ mmHg}$  ( $5 \sim 20 \text{ Pa}$ ) で乾燥させるのが好ましい。 20

## 【0021】

したがって、本発明により、凍結乾燥物の封入された容器を絶対湿度が $5.0 \text{ g/kg}$ 以下の環境条件下で熔閉を行なう、凍結乾燥物の安定化方法が提供される。

## 【0022】

## 【実施例】

次に、本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はかかる実施例のみに 30  
限定されるものではない。

## 【0023】

## 試験例1

以下のようにして、1アンプル中にセフトリアキソンナトリウム $375 \mu\text{g}$  ( $300 \mu\text{g}$  力価の125%仕込)のセフトリアキソンナトリウム凍結乾燥製剤を調製した。まず、セフトリアキソンナトリウム $1.135 \text{ g}$  (チェイルジェダン社製)を注射用水 $500 \text{ mL}$ に溶解して、セフトリアキソンナトリウム水溶液を調製した。得られたセフトリアキソンナトリウム水溶液 $0.2 \text{ mL}$ を、ガラスアンプル(直径: $10.2 \text{ mm}$ 、高さ: $70.2 \text{ mm}$ )に注入し、凍結乾燥庫内で $-40$  で凍結させた後、 $40$ 、 $0.075 \text{ mmHg}$  で20時間乾燥させることにより、凍結乾燥を行なった。 40

## 【0024】

次に、アンプル内ガス置換を行なうことなくアンプルを凍結乾燥庫から取り出して、デシケータに3日間保存し、アンプル内を恒湿化させた。これらのアンプルをデシケータより取り出した後、速やかに熔閉することによりサンプルを調製した。したがって、デシケータ内の絶対湿度を、熔閉時における環境条件下の絶対湿度とする。熔閉直後のサンプル(イニシャル)、熔閉後 $40$ 、相対湿度 $75\% \text{ RH}$ で14日間保存したサンプルおよび28日間保存したサンプルについて、アンプルを開封し、アンプル内のセフトリアキソンナトリウム凍結乾燥物について、下記の方法により含量を測定した。測定は、各条件について、3回ずつ行ない、その平均を求めた。なお、デシケータは、以下のA~Cの3種類のものを用いてそれぞれ試験を行なった。

## 【0025】

(デシケータの種類)

A ; シリカゲル (約 25 5% RH)、絶対湿度 : 0.9565 g/kg

B ; 臭化カルシウム飽和水 (約 25 17% RH)、絶対湿度 : 3.3263 g/kg

C ; 炭酸カリウム飽和水 (約 25 40% RH)、絶対湿度 : 7.8684 g/kg

## 【0026】

含量の測定は HPLC 法により以下の条件を用いて行った。

カラム : 4 mm × 250 mm

ODS : 10 μm

移動相 : アセトニトリル / リン酸緩衝液 (pH 7.0) / クエン酸 / 臭化テトラヘプチルアンモニウム 10

検出 : 254 nm の UV 吸収

## 【0027】

結果を表 1 に示す。

## 【0028】

## 【表 1】

|   | 熔閉時の<br>絶対湿度<br>(g/kg) | 繰り返し        | 含量 (%)            |                  |                  |
|---|------------------------|-------------|-------------------|------------------|------------------|
|   |                        |             | イニシャル             | 40°C14日後         | 40°C28日後         |
| A | 0.9565                 | 1           | 116.5             | 107.6            | 99.7             |
|   |                        | 2           | 116.5             | 106.8            | 101.8            |
|   |                        | 3           | 116.0             | 107.2            | 99.8             |
|   |                        | 平均<br>(残存率) | 116.3<br>(100.0%) | 107.2<br>(92.2%) | 100.4<br>(86.3%) |
| B | 3.3263                 | 1           | 112.9             | 94.2             | 85.0             |
|   |                        | 2           | 113.0             | 94.7             | 82.5             |
|   |                        | 3           | 112.7             | 95.5             | 83.2             |
|   |                        | 平均<br>(残存率) | 112.9<br>(100.0%) | 94.8<br>(84.0%)  | 83.6<br>(74.1%)  |
| C | 7.8684                 | 1           | 110.1             | 88.5             | 75.2             |
|   |                        | 2           | 109.3             | 89.2             | 75.6             |
|   |                        | 3           | 109.8             | 91.1             | 75.6             |
|   |                        | 平均<br>(残存率) | 109.7<br>(100.0%) | 89.6<br>(81.7%)  | 75.5<br>(68.8%)  |

20

30

## 【0029】

表 1 に示された結果に基づき、分解反応を 1 次反応とみなし、各デシケータで恒湿化させて得られたサンプルについて、40 °C、相対湿度 75% RH で保存した時のセフトリアキソンナトリウム凍結乾燥物の分解速度定数を算出した。また、各温度および相対湿度から絶対湿度を算出した。このようにして得られた絶対湿度および分解速度定数を表 2 に示す

40

## 【0030】

## 【表 2】

|   | 絶対湿度(g/kg) | 分解速度定数(day <sup>-1</sup> ) |
|---|------------|----------------------------|
| A | 0.9565     | 0.005073                   |
| B | 3.3263     | 0.010313                   |
| C | 7.8684     | 0.012878                   |

## 【0031】

10

表1～2に示された結果より、アンプルの熔閉時の絶対湿度が低い程、セフトリアキソンナトリウム凍結乾燥物の分解速度が低くなることがわかる。したがって、アンプルの熔閉を絶対湿度が低い条件下に行なうと、安定なセフトリアキソンナトリウム凍結乾燥物が得られることがわかる。

## 【0032】

## 実施例1

以下のようにして、1アンプル中にセフトリアキソンナトリウム375 $\mu$ g(300 $\mu$ g力価の125%仕込)のセフトリアキソンナトリウム凍結乾燥製剤を調製した。まず、セフトリアキソンナトリウム1.135g(チェイルジダン社製)を注射用水500mLに溶解して、セフトリアキソンナトリウム水溶液を調製した。得られたセフトリアキソンナトリウム水溶液0.2mLを、ガラスアンプル(直径:10.2mm、高さ:70.2mm)に注入し、凍結乾燥庫内で-40 $^{\circ}$ Cで凍結させた後、40 $^{\circ}$ C、0.075mmHgで20時間乾燥させることにより、凍結乾燥を行なった。

20

## 【0033】

次に、アンプルを凍結乾燥庫から取り出して、熔閉する工程を温度23 $^{\circ}$ C、相対湿度5%RH(絶対湿度:0.863g/kg)の環境条件下で行なった。得られたアンプルの熔閉直後のもの、熔閉後3箇月、6箇月、9箇月および13箇月間8 $^{\circ}$ C、相対湿度約50%RHで保管したものをサンプルとした。それぞれのサンプルについて、アンプルを開封し、アンプル内のセフトリアキソンナトリウム凍結乾燥物の含量を、試験例1と同様の方法により測定した。測定は3回ずつ行ない、その平均を求めた。

30

## 【0034】

結果を表3に示す。

## 【0035】

## 【表3】

| 実験番号 | 繰り返し        | 含量 (%)          |                  |                  |                  |                  |
|------|-------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|      |             | 0 箇月            | 3 箇月             | 6 箇月             | 9 箇月             | 13 箇月            |
| 1    | 1           | 121.7           | 117.7            | 113.9            | 115.9            | 114.8            |
|      | 2           | 121.2           | 116.4            | 115.2            | 115.7            | 114.4            |
|      | 3           | 121.4           | 117.1            | 115.0            | 115.4            | 114.3            |
|      | 平均<br>(残存率) | 121.4<br>(100%) | 117.1<br>(96.5%) | 114.7<br>(94.5%) | 115.7<br>(95.3%) | 114.5<br>(94.3%) |
| 2    | 1           | 121.1           | 117.6            | 113.4            | 113.3            | 110.7            |
|      | 2           | 121.6           | 117.1            | 114.6            | 113.1            | 112.8            |
|      | 3           | 121.3           | 116.7            | 112.9            | 113.0            | 111.4            |
|      | 平均<br>(残存率) | 121.3<br>(100%) | 117.1<br>(96.5%) | 113.6<br>(93.7%) | 113.1<br>(93.2%) | 111.6<br>(92.0%) |
| 3    | 1           | 121.9           | 117.4            | 114.7            | 112.9            | 113.3            |
|      | 2           | 121.8           | 117.0            | 113.5            | 114.5            | 114.5            |
|      | 3           | 122.2           | 117.1            | 114.3            | 113.8            | 113.9            |
|      | 平均<br>(残存率) | 122.0<br>(100%) | 117.2<br>(96.1%) | 114.2<br>(93.6%) | 113.7<br>(93.2%) | 113.9<br>(93.4%) |

10

20

## 【0036】

表3に示された結果より、絶対湿度が0.863 g/kgの環境条件下でアンプルの熔閉を行なった場合、8、相対湿度約50%RHで13箇月間保管してもセフトリアキソンナトリウム凍結乾燥物は安定であることがわかる。

30

## 【0037】

## 実施例2

以下のようにして、ファモチジン凍結乾燥物の20mg製剤(1アンプル中)を調製した。まず、ファモチジン40g(Fyse社製)をL-アスパラギン酸16g及びD-マンニトール80gとともに50の注射用水2000mLに溶解して、ファモチジン水溶液を調製した。得られたファモチジン水溶液1mL(標準仕込量:100%)を、3mL用ガラスアンプルに注入し、凍結乾燥庫内で-50で凍結させた後、40、0.15mmHgで40時間乾燥させることにより、凍結乾燥を行なった。

## 【0038】

次に、アンプルを凍結乾燥庫から取り出して、熔閉する工程を温度23、相対湿度5%RH(絶対湿度:0.863g/kg)の環境条件下で行なった。得られたアンプルの熔閉直後のもの、熔閉後、40、相対湿度75%RHで、1箇月、3箇月および6箇月間保管したものをサンプルとした。それぞれのサンプルについて、アンプルを開封し、アンプル内のファモチジン凍結乾燥物の含量を、以下の方法により測定した。測定は3回ずつ行ない、その平均を求めた。

40

## 【0039】

ファモチジン水溶液0.5mLをガラスアンプルに注入する以外は、上記と同様にして、ファモチジン凍結乾燥物の10mg製剤(1アンプル中)を調製して、その含量を測定した。

## 【0040】

50

(ファモチジンの含量の測定方法)

同条件のサンプル10個を取り出して、アンプルを開封して各ファモチジン凍結乾燥物をあわせ、水に溶解させ、10mg製剤の場合は100mLの水溶液、20mg製剤の場合は200mLの水溶液とし、試料溶液を調製した。一方、標準溶液として、ファモチジン(日本薬局方適合ファモチジン)50mgをメタノールに溶解して50mLの溶液を調製した。試料溶液または標準溶液5mLとI.S.〔0.02w/v%のparaオキシ安息香酸メチルのメタノール・水(1:9)混液〕5mLとを混合し、水で希釈して100mL溶液を調製した。得られた溶液各10μLについて、液体クロマトグラフ法により試験を行ない、その試料溶液のピーク面積 $Q_T$ の標準溶液のピーク面積 $Q_S$ に対する比を以下の式により求めることによりファモチジンの含量を得た。

10

【0041】

ファモチジンの表示量に対する含量(%) = ( $Q_T / Q_S$ ) × 100

【0042】

ファモチジン凍結乾燥物の20mg製剤および10mg製剤での結果を表4に示す。

【0043】

【表4】

| 経過月数 | 繰り返し | 含量(%)  |        |
|------|------|--------|--------|
|      |      | 20mg製剤 | 10mg製剤 |
| 0箇月  | 1    | 99.2%  | 99.5%  |
|      | 2    | 99.1%  | 101.0% |
|      | 3    | 99.5%  | 100.0% |
| 1箇月  | 1    | 98.2%  | 99.8%  |
|      | 2    | 98.6%  | 99.4%  |
|      | 3    | 97.9%  | 100.1% |
| 3箇月  | 1    | 98.5%  | 100.4% |
|      | 2    | 99.7%  | 100.8% |
|      | 3    | 100.5% | 100.8% |
| 6箇月  | 1    | 99.6%  | 101.2% |
|      | 2    | 99.5%  | 102.0% |
|      | 3    | 101.0% | 101.5% |

20

30

40

【0044】

比較例1

実施例2と同様にして凍結乾燥を行った後、アンプルを凍結乾燥庫から取り出して、熔閉する工程を温度25℃、相対湿度60%RH(絶対湿度12g/kg)の環境条件下で行なった。得られたアンプルを開封して注射用水2mlを加えたところ、内容物が不溶化していたため、含量測定は不可能であった。

50



## 【 0 0 4 5 】

実施例 2 のように絶対湿度が  $0.863 \text{ g / kg}$  の環境条件下でアンプルの熔閉を行なった場合、表 4 に示された結果より、安定なファミチジン凍結乾燥物が得られることがわかる。一方、比較例 1 のように絶対湿度が  $12 \text{ g / kg}$  の環境条件下でアンプルの熔閉を行なった場合、ファミチジン凍結乾燥物は不溶化し、安定なファミチジン凍結乾燥物は得られないことがわかる。

## 【 0 0 4 6 】

## 【 発明の効果 】

本発明の湿度に敏感な組成物からなる凍結乾燥製剤の製造方法によれば、製造工程に余分な時間を必要とすることなく、凍結乾燥物が安定化されるという優れた効果が奏される。