

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 630**

51 Int. Cl.:

C07D 241/24 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2011 E 11829253 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015 EP 2623498**

54 Título: **Sal sódica de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida**

30 Prioridad:

30.09.2010 JP 2010221682

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.12.2015

73 Titular/es:

**TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)
2-5 Nishishinjuku 3-Chome
Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, JP**

72 Inventor/es:

**TAKAKURA, KEIKO;
NAKAMATSU, NAMIKA;
TAKESHIMA, SAKIKO y
UEHARA, SAYURI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 554 630 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sal sódica de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida

5 Campo técnico

La presente invención se relaciona con un cristal de sal sódica de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida (a la que en adelante se hará referencia como "Compuesto A"), una preparación inyectable que la contiene y un procedimiento para la misma.

10

Técnica anterior

Actualmente, el virus de la influenza H1N1 ha causado una pandemia a nivel mundial y se teme que se pueda producir una pandemia por un virus más virulento en el futuro.

15

Actualmente, como agentes terapéuticos para la influenza, se emplean, v.g., Oseltamivir, Zanamivir, Peramivir, Laninamivir y Amantadina. Sin embargo, estos agentes terapéuticos tienen, por ejemplo, los siguientes inconvenientes. El oseltamivir no puede ser administrado a pacientes que tienen dificultad para la administración oral. Es difícil administrar zanamivir a niños y personas de edad. Se tarda mucho en administrar peramivir. La amantadina es ineficaz frente al virus de la influenza de Tipo B y han surgido virus resistentes. El laninamivir es un fármaco inhalatorio, lo que no resulta adecuado para pacientes con demencia y con una enfermedad grave, y es difícil de administrar a niños.

20

Se ha deseado disponer de otro agente terapéutico superior para la influenza. En particular, se ha deseado disponer de una inyección que pueda ser administrada a pacientes que presentan dificultad para la administración oral, a niños y a personas de edad.

25

Mientras tanto, se han publicado muchos informes sobre métodos para mejorar la solubilidad de compuestos medicamentosos en agua. Por ejemplo, se conoce un método para mejorar la solubilidad en agua cambiando el estado de un compuesto medicamentoso insoluble en agua a un estado amorfo. En general, un estado amorfo de un compuesto exhibe una mayor solubilidad en agua que un estado cristalino del mismo (Documento de patente 1).

30

El Compuesto A o una sal del mismo tiene una actividad antivírica superior y es útil como agente terapéutico para la infección vírica (Documento de patente 2). Sin embargo, el Compuesto A tiene una baja solubilidad en agua, y, por lo tanto, aún no se conoce una inyección de Compuesto A o una sal del mismo.

35

Los presentes inventores prepararon una solución acuosa de una sal sódica de Compuesto A utilizando hidróxido de sodio, generalmente empleado como base, y produjeron entonces una preparación liofilizada según un método común, para mejorar la solubilidad en agua del Compuesto A. La sal sódica del Compuesto A obtenida mediante este procedimiento era un polvo seco amorfo, por lo que se esperaba una rápida disolución del mismo en agua. Sin embargo, contrariamente a lo esperado, la preparación liofilizada obtenida era una torta liofilizada con escasa solubilidad y necesitaba mucho tiempo para disolverse. Para describirlo más específicamente, cuando se añadía un solvente a la preparación liofilizada, la torta liofilizada cambiaba a una substancia de masa escasamente soluble que tardaba mucho tiempo en disolverse. La preparación liofilizada amorfa de una sal sódica del Compuesto A era una preparación que necesitaba mucho tiempo para disolverse y era difícil de manejar, con una pérdida significativa de conveniencia en el uso.

40

45

Mientras tanto, como método para preparar una preparación liofilizada, se conoce un procedimiento que tiene una etapa de recocado. Sin embargo, el efecto de la etapa de recocado sobre la solubilidad de una preparación liofilizada difiere dependiendo de las substancias. Por lo tanto, se han realizado estudios a modo de prueba y error (Documento no de patente 1).

50

Referencias de la técnica anterior

55 Documentos de patente

Documento de patente 1: JP 3413406

Documento de patente 2: Folleto de la Publicación Internacional N° WO 00/10569

Documento no de patente 1: Development of medicinal drug, Vol. 11, página 393, 2000

60

Divulgación de la invención

Problema que la invención ha de resolver

5 Se necesita desarrollar una preparación inyectable de Compuesto A o de una sal del mismo con una solubilidad superior.

Medios para resolver los problemas

10 Los presentes inventores han realizado estudios de una manera intensiva con objeto de conseguir el anterior deseo. Como resultado de ellos, han visto que

15 (1) la solubilidad de una sal sódica de Compuesto A (a la que de aquí en adelante se hará referencia como "Sal A") en agua es elevada,
(2) la velocidad de disolución de un cristal de Sal A y la velocidad de disolución de un cristal molido de Sal A son significativamente altas y
(3) una preparación que contiene un cristal de Sal A y/o un cristal molido de Sal A es superior en cuanto a solubilidad.

20 Más específicamente, se puede producir un cristal de Sal A precipitando un cristal de una solución de Sal A. El cristal tiene una elevada solubilidad y una velocidad de disolución significativamente alta en agua. Por lo tanto, una preparación que contiene un cristal de Sal A es superior en cuanto a solubilidad y es útil como preparación inyectable.

25 Además, un cristal molido de Sal A tiene una elevada solubilidad y una velocidad de disolución significativamente alta en agua. Por lo tanto, una preparación que contiene un cristal molido de Sal A es superior en cuanto a solubilidad y es útil como preparación inyectable.

30 Se conoce un método de llenado con polvo como técnica para llenar un vial, etc. con un polvo. Sin embargo, en un método de llenado con un polvo, es difícil controlar con precisión el contenido del llenado, y se produce con facilidad contaminación con cuerpos extraños diminutos, en comparación con un método que divide una solución en pequeñas porciones. Por estas razones, como procedimiento para producir una inyección sólida, el procedimiento más fiable es un procedimiento de liofilización.

35 Como resultado de estudios intensivos, los presentes inventores han visto que se puede producir una preparación liofilizada de un cristal de Sal A que tiene una velocidad de disolución significativamente alta en un tiempo de cristalización corto controlando el rango de concentración, el rango de pH y el rango de temperatura (temperatura de cristalización) en una etapa de aumento de temperatura tras la congelación primaria en la liofilización de una solución acuosa de Sal A que ha de ser sometida a liofilización. Más específicamente, se puede producir un cristal de Sal A disponiendo de una etapa de aumento de la temperatura tras la congelación primaria de la liofilización. El cristal resultante tiene una elevada solubilidad en agua y una velocidad de disolución significativamente alta, incluso aunque no esté molido. Por lo tanto, la preparación que contiene el cristal es superior en cuanto a solubilidad y es útil como preparación inyectable.

45 Como resultado de estudios intensivos realizados repetidamente, los presentes inventores han visto que se puede producir otra preparación liofilizada superior añadiendo aditivos a una solución acuosa de Sal A que ha de ser sometida a liofilización. De esa manera, se ha conseguido la presente invención.

50 Mientras tanto, se sabe que un estado cristalino cambia a un estado amorfo cuando se elimina agua del cristal de un hidrato (Yu L., *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 48, página 29, 2001).

55 Sin embargo, el cristal de Sal A de la presente invención no cambia a un estado amorfo incluso aunque se aplique una operación de deshidratación durante la liofilización. Además, una preparación liofilizada de Sal A de la presente invención tiene una velocidad de disolución significativamente superior y una estabilidad mucho mayor en comparación con la preparación liofilizada amorfa.

60 Se puede producir una preparación liofilizada superior de un cristal de Sal A según el procedimiento de la presente invención. La preparación liofilizada puede ser fácilmente mantenida en condiciones asépticas y de manera que se puedan eliminar fácilmente de ella los cuerpos extraños insolubles. Por lo tanto, la preparación liofilizada es una inyección superior en cuanto a usabilidad.

Más concretamente, la presente invención es como sigue:

1. Un cristal de Sal A o un hidrato de la misma. Este cristal tiene una elevada solubilidad en agua y una velocidad de disolución significativamente alta.

2. Una preparación inyectable que contiene un cristal de Sal A o un hidrato de la misma. La preparación inyectable es superior en cuanto a solubilidad.

5 3. Una preparación liofilizada que contiene un cristal de Sal A. La preparación liofilizada es superior en cuanto a solubilidad.

10 4. Un procedimiento para producir una preparación liofilizada que contiene un cristal de Sal A, que incluye las siguientes etapas: (1) enfriar una solución acuosa que contiene Sal A para producir un producto congelado, (2) aumentar la temperatura del producto congelado, (3) volver a enfriar el producto congelado y (4) llevar a cabo la liofilización. El procedimiento puede producir una preparación liofilizada de un cristal de Sal A que tiene una velocidad de disolución significativamente alta en un tiempo corto de cristalización.

15 5. El procedimiento según el punto 4 anterior, donde la temperatura del producto congelado es de -15 a -5°C en la etapa de aumento de la temperatura del producto congelado. Fijando la temperatura del producto congelado para que esté dentro del rango de -15 a -5°C, se puede producir otra preparación liofilizada superior de un cristal de Sal A.

Ventajas de la invención

20 Un cristal de Sal A de la presente invención es superior en cuanto a solubilidad en agua y es útil como sustancia farmacológica de una preparación inyectable.

Además, una preparación que contiene un cristal de Sal A de la presente invención es útil como preparación inyectable que es superior en cuanto a solubilidad y estabilidad.

25 Más aún, el procedimiento para producir un cristal de Sal A de la presente invención es útil como procedimiento para producir una preparación liofilizada de un cristal de Sal A que es superior en cuanto a solubilidad y estabilidad.

Modo de realización de la invención

30 De aquí en adelante, se describirá la presente invención con detalle.

Se puede producir el Compuesto A mediante un método descrito, por ejemplo, en el Documento de patente 2. El Compuesto A tiene un tautómero: 6-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2-pirazinocarboxamida. Este tautómero está incluido en la presente invención.

35 Se puede producir un cristal de Sal A de la presente invención y una preparación inyectable que contiene un cristal de Sal A, por ejemplo, según los siguientes procedimientos.

Procedimiento 1: Cristal de hidrato 1 de la Sal A

40 Se puede producir un cristal de hidrato 1 de la Sal A añadiendo Compuesto A y base a agua, calentando la mezcla para disolverlos, añadiendo 2-propanol y recogiendo el cristal precipitado por filtración.

45 La cantidad de agua es satisfactoriamente de 1 a 50 veces (v/p), y preferiblemente de 5 a 10 veces (v/p), la del Compuesto A.

Como ejemplos de base, se incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio e hidrógeno carbonato de sodio.

50 La cantidad de base es satisfactoriamente de 1,0 equivalente o más, y preferiblemente de 1,0 a 1,5 equivalentes, de Compuesto A.

La temperatura de la reacción con la base es satisfactoriamente de 30 a 100°C, y preferiblemente de 40 a 80°C.

55 La cantidad de 2-propanol es satisfactoriamente de 5 a 100 veces (v/p), y preferiblemente de 10 a 30 veces (v/p), la del Compuesto A.

Se puede producir una preparación inyectable llenando un vial, etc. con el cristal de hidrato 1 de la Sal A y/o el cristal molido de hidrato 1 de la Sal A así obtenido.

60 Procedimiento 2: Cristal de hidrato 2 de la Sal A

Se puede producir un cristal de hidrato 2 de la Sal A añadiendo Compuesto A y base a agua, disolviendo la mezcla, enfriando la solución acuosa y recogiendo el cristal precipitado por filtración.

ES 2 554 630 T3

La cantidad de agua es satisfactoriamente de 1 a 50 veces (v/p), y preferiblemente de 5 a 20 veces (v/p), la del Compuesto A.

5 Como ejemplos de base, se incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio e hidrógeno carbonato de sodio.

La cantidad de base es satisfactoriamente de 0,8 a 2 equivalentes, y preferiblemente de 0,9 a 1,1 equivalentes, de Compuesto A.

10 La temperatura de la reacción con la base es satisfactoriamente de 0 a 100°C, y preferiblemente de 5 a 40°C.

La temperatura de enfriamiento de la operación de cristalización es satisfactoriamente de 0 a 20°C, y preferiblemente de 0 a 5°C.

15 Se puede producir una preparación inyectable llenando un vial, etc. con el cristal de hidrato 2 de la Sal A y/o el cristal molido de hidrato 2 de la Sal A así obtenido.

Procedimiento 3: Cristal de Sal A anhidrato

20 Se puede producir un cristal de Sal A anhidrato dejando que un cristal de hidrato 2 de la Sal A repose a una temperatura de -20 a 60°C a presión reducida.

El tiempo de reposo es satisfactoriamente de 0,5 a 120 horas, y preferiblemente de 1 a 72 horas.

25 El grado de reducción de la presión no está particularmente limitado; sin embargo, es satisfactoriamente de 100 Pa o inferior, y preferiblemente de 50 Pa o inferior.

De manera alternativa, se puede producir un cristal de Sal A anhidrato dejando que un cristal de hidrato 2 de la Sal A repose bajo calentamiento.

30 La temperatura de calentamiento es satisfactoriamente de 30°C o superior, preferiblemente de 50°C a 300°C y más preferiblemente de 50°C a 150°C.

35 Se puede producir una preparación inyectable llenando un vial, etc. con el cristal de Sal A anhidrato y/o el cristal molido de Sal A anhidrato así obtenido.

De manera alternativa, se puede producir una preparación inyectable de una Sal A anhidrato triturando el cristal de hidrato 2 de la Sal A y secándolo luego del mismo modo que como se ha mencionado anteriormente.

Procedimiento 4: Cristal de Sal A (liofilización)

40 (1) Primera etapa (etapa de congelación primaria)

Se puede obtener un producto congelado congelando una solución acuosa de Compuesto A y base.

45 La cantidad de agua es satisfactoriamente de 10 a 100 veces (v/p), y preferiblemente de 10 a 50 veces (v/p), la del Compuesto A.

50 Como ejemplos de base, se incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio e hidrógeno carbonato de sodio. Éstos pueden ser usados solos o como una mezcla de dos o más tipos.

El pH de la solución acuosa es satisfactoriamente de 4,0 a 10, y preferiblemente de 6,5 a 8,5.

55 La temperatura de la etapa de congelación primaria es satisfactoriamente una temperatura de colapso o inferior, y preferiblemente de -60 a -30°C.

El período de tiempo para la etapa de congelación primaria es satisfactoriamente de 1 a 10 horas, y preferiblemente de 2 a 5 horas.

60 (2) Segunda etapa (etapa de recocido)

Se aumenta la temperatura del producto congelado y se mantiene el producto congelado durante un tiempo preestablecido (recocido) para permitir que la cristalización proceda para obtener un producto congelado cristalino.

La temperatura a la cual no se produce descongelación del producto congelado y procede la cristalización hasta el punto en que el producto congelado mantiene un estado congelado puede ser satisfactoria en la etapa de recocido; preferiblemente, es de -20 a -2°C, y más preferiblemente de -15 a -5°C.

- 5 El período de tiempo para mantener la etapa de recocido es satisfactoriamente de 0,5 a 48 horas, y preferiblemente de 1 a 24 horas.

(3) Tercera etapa (etapa de congelación secundaria)

- 10 A continuación, se enfría de nuevo el producto congelado cristalino.

La temperatura de la etapa de congelación secundaria es preferiblemente de -60 a -30°C.

- 15 El período de tiempo para la etapa de congelación secundaria es satisfactoriamente de 1 a 10 horas, y preferiblemente de 1 a 5 horas.

(4) Cuarta etapa (etapa de liofilización)

- 20 A continuación, se puede realizar un tratamiento de reducción de la presión para producir una preparación liofilizada.

Esta etapa puede ser realizada según un método de liofilización habitualmente utilizado, por ejemplo, en dos etapas, es decir, una etapa de desecación primaria y una etapa de desecación secundaria.

- 25 La etapa de desecación primaria es llevada a cabo a presión reducida mientras se mantiene la temperatura del producto en el punto eutéctico o por debajo de él; sin embargo, como la temperatura cae a medida que la humedad se sublima del producto congelado, la temperatura prefijada del aparato puede ser el punto eutéctico o estar por encima de él.

- 30 La temperatura del producto congelado es satisfactoriamente de -40 a -3°C, y preferiblemente de -30 a -5°C.

La temperatura prefijada del aparato es satisfactoriamente de -20 a 60°C, y preferiblemente de -10 a 50°C.

- 35 El grado de reducción de la presión en la etapa de desecación primaria no está particularmente limitado; sin embargo, es satisfactoriamente de 100 Pa o inferior, y preferiblemente de 50 Pa o inferior.

Al disminuir la cantidad de humedad sublimante, la velocidad de disminución de la temperatura se ralentiza. Como resultado, la temperatura del producto aumenta y se vuelve casi igual a la temperatura prefijada. Normalmente, en este punto temporal, se determina que la etapa de desecación primaria se ha completado.

- 40 A continuación, se lleva a cabo la etapa de desecación secundaria.

La etapa de desecación secundaria es llevada a cabo a temperatura ambiente o superior, y preferiblemente a una temperatura de 30 a 60°C.

- 45 En la etapa de desecación secundaria, preferiblemente se aumenta el grado de reducción de la presión con objeto de acelerar la eliminación de agua. El grado de reducción de la presión es satisfactoriamente de 0,5 a 50 Pa, y preferiblemente de 1 a 5 Pa.

- 50 La etapa de desecación secundaria puede ser satisfactoriamente llevada a cabo hasta que la temperatura del producto sea prácticamente igual a la temperatura preestablecida y virtualmente no cambie la temperatura del producto.

- 55 El patrón de difracción de rayos X del polvo de un cristal de Sal A producido mediante el procedimiento era el mismo que el patrón de difracción de rayos X del polvo de un cristal de Sal A anhidrato producido en el procedimiento 3. Es decir, se puede producir una preparación liofilizada de un cristal de Sal A anhidrato utilizando el procedimiento.

En el procedimiento para producir la preparación liofilizada de la presente invención, se puede realizar un tratamiento de esterilización o similar de acuerdo con el procedimiento habitualmente empleado.

- 60 En el procedimiento de la presente invención, ya que no se utilizan solventes orgánicos, la preparación liofilizada no tiene solvente residual.

La preparación liofilizada de la presente invención no es perjudicial para el organismo humano.

A menos que se indique algo diferente, las condiciones de medición de la difracción de rayos X del polvo son las siguientes.

Condiciones de medición de la difracción de rayos X del polvo:

5

Rayos X utilizados: $\text{CuK}\alpha$

Voltaje aplicado: 40 kV

Corriente suministrada: 40 mA

Eje de barrido: 2θ

10

Rango de barrido: $2\theta = 2$ a 40°

Los picos característicos de la difracción de rayos X del polvo varían a veces dependiendo de las condiciones de medición. En general, 2θ tiene un margen de error de $\pm 0.2^\circ$. Por consiguiente, "el ángulo de difracción de X° representado por 2θ " se refiere a "un ángulo de difracción de $((X - 0,2)$ a $(X + 0,2))^\circ$ representado por 2θ ".

15

El cristal de Sal A de la presente invención incluye un cristal de hidrato 1, un cristal de hidrato 2 y un cristal de un anhidrato. Además, se incluyen varias formas de cristales en el cristal.

20

Se pueden añadir aditivos a la preparación liofilizada que contiene Sal A de la presente invención para mejorar la solubilidad.

El rango de temperatura de la etapa de recocido puede aumentar añadiendo aditivos.

25

Como ejemplos de los aditivos, se incluyen aminoácidos, poliéteres, sacáridos, alcoholes de azúcares, sales, urea, etilurea, creatinina, amida del ácido nicotínico, trometamol, lecitina de soja purificada, albúmina de huevo, seroalbúmina bovina y polisorbatos. Éstos pueden ser utilizados solos o como mezcla de dos o más tipos.

30

Como ejemplos de los aminoácidos, se incluyen glicina, L-alanina, L-fenilalanina, L-valina, L-leucina, L-isoleucina, taurina, DL-metionina, L-treonina, L-glutamina, L-glutamato de sodio, acetiltriptófano y L-histidina. L-alanina, L-fenilalanina, L-valina, L-leucina, L-isoleucina, taurina, DL-metionina, L-glutamina y L-histidina son más preferibles, y son más preferibles aún L-leucina, L-isoleucina y L-valina.

35

Como ejemplos de los poliéteres, se incluyen polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600 y polietilenglicol 4000. Es más preferible el polietilenglicol 400.

40

Como ejemplos de los sacáridos, se incluyen trehalosa, maltosa, glucosa, lactosa, azúcar blanca purificada, fructosa, dextrano 40 y ciclodextrina. Es más preferible el dextrano 40.

Como ejemplos de los alcoholes de azúcares, se incluyen D-sorbitol, xilitol, inositol y D-manitol.

45

Como ejemplos de las sales, se incluyen acetato de sodio, lactato de sodio, L-tartrato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio, benzoato de sodio y caprilato de sodio.

Como ejemplos de los polisorbatos, se incluyen polisorbato 20 y polisorbato 80. Es más preferible el polisorbato 80.

50

Como ejemplos de aditivos preferibles, se incluyen aminoácidos, poliéteres, sacáridos, urea y polisorbatos.

Además, en la primera etapa del procedimiento 4, se puede mejorar la solubilidad de una preparación liofilizada controlando el pH de una solución acuosa de Compuesto A y base.

55

El pH de la solución acuosa de Compuesto A y base es satisfactoriamente de 4,0 a 10, preferiblemente de 6,5 a 8,5 y más preferiblemente de 6,5 a 7,5.

Además, si es necesario, se pueden añadir aditivos convencionales, tales como un osmorregulador, un regulador del pH, un tampón, un solubilizador, un estabilizador, un surfactante, un agente calmante y/o un conservante, a la preparación de la presente invención.

60

Como ejemplos del osmorregulador, se incluyen cloruro de sodio, glicerina y propilenglicol.

Como ejemplos del regulador del pH y/o del tampón, se incluyen ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico y ácido benzoico; sales, tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, dihidrógeno fosfato de sodio, dihidrógeno fosfato de potasio, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato dipotásico, fosfato

trisódico, citrato disódico, desoxicolato de sodio y sulfito de sodio; y bases, tales como hidróxido de sodio, trometamol, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, L-arginina y L-lisina.

Como ejemplos del solubilizador, se incluyen Macrogol y lecitina de soja purificada.

Como ejemplos del estabilizador, se incluyen hidrógeno sulfito de sodio, pirosulfito de sodio, pirosulfito de potasio, pirofosfato de sodio, tiosulfato de sodio, metasulfobenzoato de sodio, sulfoxilato de sodio y formaldehído, etilendiamina, edetato de sodio, ácido tioglicólico, gluconato de sodio, L-glutamato de potasio, L-lisina-L-glutamato, condroitinsulfato de sodio, albúmina, ácido L-aspártico, L-cisteína y dibutilhidroxitolueno.

Como ejemplos del surfactante, se incluyen éster de sorbitán y ácido graso, aceite de ricino hidrogenado polioxitileno, monolaurato de polioxitileno sorbitán, polioxitileno polioxi propilenglicol y polisorbato.

Como ejemplos del agente calmante, se incluyen lidocaína, procaína, meprilcaína y alcohol bencílico.

Como ejemplos del conservante, se incluyen cresol, fenol, paraoxibenzoato de metilo, paraoxibenzoato de etilo, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio.

En una preparación inyectable de la presente invención, la dosis de principio activo es apropiadamente determinada según la forma de dosificación, la edad y el sexo del paciente, las condiciones de la enfermedad y otras condiciones; sin embargo, normalmente se pueden administrar de 0,1 a 100 mg/kg a un adulto al día.

En una preparación inyectable de la presente invención, el contenido en Compuesto A es de 10 a 6.000 mg, y preferiblemente de 100 a 2.000 mg.

En una preparación inyectable de la presente invención, el contenido en aditivos que se añaden para mejorar la solubilidad es del 0,1 al 100% (p/p), y preferiblemente del 3 al 50% (p/p) en relación al contenido en Compuesto A.

Ejemplos

De aquí en adelante, se describirá la presente invención mostrando Ejemplos y Ejemplos experimentales; sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos.

Se midió el contenido en agua mediante el método de Karl Fischer.

Ejemplo 1

Se calentó una suspensión de Compuesto A (5,0 g) e hidrógeno carbonato de sodio (2,8 g) en agua (35 ml) y 2-propanol (35 ml) hasta 76°C para su disolución. Después de añadir 2-propanol (70 ml) gota a gota a 40°C, se enfrió la mezcla hasta 5°C y se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se recogió una sustancia sólida por filtración, para obtener un cristal amarillo de hidrato 1 de la Sal A (5,3 g).

Contenido acuoso: 5,5%.

Se disolvió el cristal obtenido (100,5 mg) en agua destilada (120 ml) y se realizó entonces una titulación potenciométrica usando 0,1 mol/l de ácido clorhídrico. Como resultado, se obtuvo un cristal de sal monosódica.

Se muestra el resultado de la difracción de rayos X del polvo del cristal en la Fig. 1 y la Tabla 1.

Se muestra el resultado del análisis termogravimétrico del cristal en la Fig. 4. El peso de agua (0,5 equivalentes) disminuyó a una temperatura de 136 a 201°C.

[Tabla 1]

2θ	d	Intensidad relativa
9,4	9,45	66
13,6	6,51	97
14,2	6,23	49
14,7	6,03	78
17,8	4,98	38
18,8	4,71	36
23,4	3,79	46
28,0	3,19	49
28,6	3,12	100
33,0	2,71	51
34,3	2,61	53

Ejemplo 2

5 Se trituró el cristal obtenido en el Ejemplo 1 para obtener un polvo. Se llenó cada vial con el polvo (718 mg), para obtener una preparación inyectable.

Ejemplo 3

10 A una suspensión de Compuesto A (51,4 g) en agua para inyección, se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 8,5. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 600 ml. Se filtró después la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 μm , para
15 obtener una preparación líquida (pH 8,5). Se enfrió la preparación líquida hasta 0°C y se dejó reposar a la misma temperatura durante cuatro días. Se recogió una sustancia sólida por filtración, para obtener un cristal amarillo de hidrato 2 de la Sal A.

20 Se muestra el resultado de la difracción de rayos X del polvo del cristal en la Fig. 2 y la Tabla 2.

Se muestra el resultado del análisis termogravimétrico del cristal en la Fig. 5 y la Fig. 6.

Se realizó el análisis termogravimétrico con una velocidad de aumento de la temperatura de 5°C/min.

25 Se redujo el peso de agua (1,5 equivalentes) a una temperatura de 70 a 84°C (Fig. 5). Se redujo el peso de agua (2,0 equivalentes) a una temperatura de 30 a 97°C, (Fig. 6).

Como resultado del análisis de rayos X de un cristal único, se vio que el hidrato 2 de la Sal A era un dihidrato.

30 [Tabla 2]

2θ	d	Intensidad relativa
10,0	8,85	100
20,1	4,42	19
29,2	3,06	16
30,3	2,95	34
31,1	2,87	14
36,2	2,48	16

Ejemplo 4

35 Se trituró el cristal obtenido en el Ejemplo 3 para obtener un polvo. Se llenó cada vial con el polvo (787 mg), para obtener una preparación inyectable.

Ejemplo 5

40 Se dejó que el cristal (400 mg) obtenido en el Ejemplo 3 reposara a 40°C a vacío (50 Pa o menos) durante 64 horas, para obtener un cristal de un anhidrato.

Contenido acuoso: 0,18%.

Se muestra el resultado de la difracción de rayos X del polvo del cristal en la Fig. 3 y la Tabla 3.

[Tabla 3]

2θ	d	Intensidad relativa
13,7	6,48	72
15,6	5,69	27
27,5	3,24	100
29,6	3,01	15
31,6	2,83	14
35,2	2,55	13

5

Ejemplo 6

10 A una suspensión de Compuesto A (30,0 g) en agua para inyección, se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 8,5. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 400 ml. A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 μm para obtener una preparación líquida (pH 8,4). Se llenó cada vial con la preparación líquida (8 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

15 Contenido acuoso: 0,31%.

El patrón de difracción de rayos X del polvo de la preparación liofilizada era idéntico al del Ejemplo 5.

Método de liofilización

20

1. Se enfriaron los viales a una temperatura de anaquel de -60°C para congelar el contenido.
2. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de -5°C y se mantuvieron los viales a la misma temperatura durante 24 horas.
3. Se enfrió la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de -55°C o inferior y se mantuvieron los viales a la misma temperatura durante 2 horas.
4. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de 10°C a vacío (50 Pa o menos) y se mantuvieron los viales a la misma presión y temperatura durante 30 horas.
5. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de 20°C y se mantuvieron los viales a la misma presión y temperatura durante 2 horas.
- 30 6. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de 40°C y se mantuvieron los viales a la misma presión y temperatura durante 12 horas.

Ejemplo 7

35 A una suspensión de Compuesto A (30,0 g) en agua para inyección (180 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 8,5. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 400 ml. A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 μm para obtener una preparación líquida (pH 8,4). Se llenó cada vial con la preparación líquida (8 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

40

Contenido acuoso: 0,12%.

El patrón de difracción de rayos X del polvo de la preparación liofilizada era idéntico al del Ejemplo 5.

45

Método de liofilización

1. Se enfriaron los viales a una temperatura de anaquel de -60°C para congelar el contenido.
2. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de -10°C y se mantuvieron los viales a la misma temperatura durante 24 horas.
- 50 3. Se enfrió la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de -55°C o inferior y se mantuvieron los viales a la misma temperatura durante 2 horas.
4. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de 10°C a vacío (50 Pa o menos) y se mantuvieron los viales a la misma presión y temperatura durante 48 horas.
- 55 5. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de 20°C y se mantuvieron los viales a la misma presión y temperatura durante 2 horas.

6. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de 40°C y se mantuvieron los viales a la misma presión y temperatura durante 20 horas.

Ejemplo 8

5 A una suspensión de Compuesto A (30,0 g) en agua para inyección, se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 8,5. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 400 ml y se obtuvo una solución (pH 8,5). A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida. Se llenó cada vial con la preparación líquida (8 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

15 Contenido acuoso: 0,37%.

El patrón de difracción de rayos X del polvo de la preparación liofilizada era idéntico al del Ejemplo 5.

Método de liofilización

- 20 1. Se enfriaron los viales a una temperatura de anaquel de -60°C para congelar el contenido.
- 2. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de -15°C y se mantuvieron los viales a la misma temperatura durante 24 horas.
- 3. Se enfrió la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de -55°C o inferior y se mantuvieron los viales a la misma temperatura durante 2 horas.
- 25 4. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de 10°C a vacío (50 Pa o menos) y se mantuvieron los viales a la misma presión y temperatura durante 24 horas.
- 5. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de 20°C y se mantuvieron los viales a la misma presión y temperatura durante 2 horas.
- 30 6. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de 40°C y se mantuvieron los viales a la misma presión y temperatura durante 12 horas.

Ejemplo 9

35 A una suspensión de Compuesto A (75,0 g) en agua para inyección (420 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,0. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 1.000 ml. A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 7,0). Se llenó cada vial con la preparación líquida (8 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

40 Contenido acuoso: 0,08%.

El patrón de difracción de rayos X del polvo de la preparación liofilizada era idéntico al del Ejemplo 5.

45 Método de liofilización

- 1. Se enfriaron los viales a una temperatura de anaquel de -60°C para congelar el contenido.
- 2. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de -10°C y se mantuvieron los viales a la misma temperatura durante 24 horas.
- 50 3. Se enfrió la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de -55°C y se mantuvieron los viales a la misma temperatura durante 2 horas.
- 4. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de 40°C a vacío (50 Pa o menos) y se mantuvieron los viales a la misma presión y temperatura durante 70 horas.

Ejemplo 10

60 A una suspensión de Compuesto A (46,2 g) en agua para inyección (1000 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 8,5. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 1848 ml. A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 8,3). Se llenó cada vial con la preparación líquida (24 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Contenido acuoso: 0,16%.

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 9.

5 **Ejemplo 11**

10 A una suspensión de Compuesto A (75,0 g) en agua para inyección (440 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,0. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 1000 ml. Se añadió a la solución (688 ml) agua para inyección (1.376 ml). A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 7,0). Se llenó cada vial con la preparación líquida (24 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

15 Contenido acuoso: 0,17%.

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 9.

20 **Ejemplo 12**

25 A una suspensión de Compuesto A (24,0 g) en agua para inyección (140 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 6,5. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 960 ml. A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 6,5). Se llenó cada vial con la preparación líquida (24 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

30 Contenido acuoso: 0,20%.

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 9.

Ejemplo 13

35 A una suspensión de Compuesto A (12,0 g) y L-leucina (2,00 g) en agua para inyección (380 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 8,5. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 480 ml. A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 8,4). Se llenó cada vial con la preparación líquida (24 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

40 Contenido acuoso: 0,27%.

45 Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 9.

Ejemplo 14

50 A una suspensión de Compuesto A (12,0 g) y L-leucina (2,00 g) en agua para inyección (380 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 8,0. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 480 ml. A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 7,9). Se llenó cada vial con la preparación líquida (24 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

55 Contenido acuoso: 0,27%.

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 9.

60

Ejemplo 15

A una suspensión de Compuesto A (12,0 g) y L-leucina (2,00 g) en agua para inyección (380 ml), se le añadió una

5 solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,5. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 480 ml. A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 7,4). Se llenó cada vial con la preparación líquida (24 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Contenido acuoso: 0,10%.

10 Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 9.

Ejemplo 16

15 A una suspensión de Compuesto A (12,0 g) y L-leucina (2,00 g) en agua para inyección (380 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,0. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 480 ml. A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 7,0). Se llenó cada vial con la preparación líquida (24 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

20 Contenido acuoso: 0,06%.

25 En el patrón de difracción de rayos X del polvo de la preparación liofilizada, se observaron los mismos picos que los del cristal de Sal A anhidrato observados en el Ejemplo 5.

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 9.

Ejemplo 17

30 A una suspensión de Compuesto A (75,0 g) en agua para inyección (420 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,0. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 1.000 ml. Se añadió a la solución (160 ml) taurina (2,00 g) y se disolvió.

35 A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 7,0). Se llenó cada vial con la preparación líquida (8 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

40 Contenido acuoso: 0,22%.

40 En el patrón de difracción de rayos X del polvo de la preparación liofilizada, se observaron los mismos picos que los del cristal de Sal A anhidrato observados en el Ejemplo 5.

45 Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 9.

Ejemplo 18

50 A una suspensión de Compuesto A (75,0 g) en agua para inyección (420 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,0. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 1000 ml. A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 7,0). Se llenó cada vial con la preparación líquida (8 ml) y se añadió L-histidina (0,10 g) para obtener una solución. Se liofilizaron los viales y se cerraron después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

55 Método de liofilización

1. Se enfriaron los viales a una temperatura de anaquel de -60°C para congelar el contenido.
2. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de -10°C y se mantuvieron los viales a la misma temperatura durante 24 horas.
3. Se enfrió la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de -55°C o inferior y se mantuvieron los viales a la misma temperatura durante 2 horas.
4. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de 10°C a vacío (50 Pa o menos)

y se mantuvieron los viales a la misma presión y temperatura durante 85 horas.

5. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de 20°C y se mantuvieron los viales a la misma presión y temperatura durante 2 horas.

6. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de 40°C y se mantuvieron los viales a la misma presión y temperatura durante 20 horas.

Ejemplo 19

10 A una suspensión de Compuesto A (75,0 g) en agua para inyección (420 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,0. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 1000 ml. A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 7,0). Se llenó cada vial con la preparación líquida (8 ml) y se añadió L-fenilalanina (0,10 g) para obtener una solución. Se liofilizaron los viales y se cerraron después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 9.

Ejemplo 20

20 A una suspensión de Compuesto A (75,0 g) en agua para inyección (420 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,0. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 1000 ml. A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 7,0). Se llenó cada vial con la preparación líquida (8 ml) y se añadió L-glutamina (0,30 g) para obtener una solución. Se liofilizaron los viales y se cerraron después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 9.

Ejemplo 21

35 A una suspensión de Compuesto A (16,2 g) en agua para inyección, se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,0. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 216 ml. A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida. Se añadió a la solución (40 ml) L-leucina (0,50 g) para obtener una solución (pH 7,0). Se llenó cada vial con la solución (8 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 9.

Ejemplo 22

45 A una suspensión de Compuesto A (24,0 g) y L-leucina (0,80 g) en agua para inyección (780 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,0. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 960 ml. A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 7,0). Se llenó cada vial con la preparación líquida (24 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Contenido acuoso: 0,10%.

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 9.

Ejemplo 23

60 A una suspensión de Compuesto A (24,0 g) en agua para inyección (780 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,0. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 960 ml. A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 7,0). Se añadió a la solución (72 ml) L-alanina (0,30

g), para obtener una solución. Se llenó cada vial con la solución (24 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 9.

5

Ejemplo 24

A una suspensión de Compuesto A (67,5 g) en agua para inyección (400 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,0. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 900 ml. Se añadió a la solución (800 ml) agua para inyección (1.600 ml) y se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 μm , para obtener una preparación líquida. Se añadió a la solución (240 ml) L-isoleucina (0,20 g), para obtener una solución (pH 6,9). Se llenó cada vial con la solución (24 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

10

15

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 9.

Ejemplo 25

A una suspensión de Compuesto A (67,5 g) en agua para inyección (400 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,0. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 900 ml. Se añadió a la solución (800 ml) agua para inyección (1.600 ml), para obtener una preparación líquida. Se añadió a la solución (600 ml) L-isoleucina (2,50 g) y se disolvió. A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 μm para obtener una preparación líquida (pH 6,9). Se llenó cada vial con la preparación líquida (24 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

20

25

Contenido acuoso: 0,12%.

30

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 9.

Ejemplo 26

A una suspensión de Compuesto A (67,5 g) en agua para inyección (400 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,0. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 900 ml. Se añadió a la solución (800 ml) agua para inyección (1600 ml). A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 μm para obtener una preparación líquida. Se añadió a la preparación líquida (96 ml) L-valina (0,41 g) y se obtuvo una solución (pH 6,9). Se llenó cada vial con la solución (24 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

35

40

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 9.

45

Ejemplo 27

A una suspensión de Compuesto A (24,0 g) en agua para inyección (780 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,0. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 960 ml. A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 μm para obtener una preparación líquida (pH 7,0). Se añadió a la preparación líquida (72 ml) DL-metionina (0,30 g) y se obtuvo una solución. Se llenó cada vial con la solución (24 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

50

55

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 9.

Ejemplo 28

A una suspensión de Compuesto A (30,0 g) y urea (5,00 g) en agua para inyección (150 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 8,5. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 400 ml. A continuación, se filtró la mezcla a través

60

de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 8,5). Se llenó cada vial con la preparación líquida (8 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

5 Contenido acuoso: 0,89%.

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 7.

Ejemplo 29

10 A una suspensión de Compuesto A (75,0 g) en agua para inyección (440 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,0. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 1000 ml. Se añadió a la solución (688 ml) agua para inyección (1376 ml). A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 7,0). Se añadió a la preparación líquida (106 ml) polisorbato 80 (35,0 mg) y se obtuvo una solución. Se llenó cada vial con la solución (24 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

20 Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 9.

Ejemplo 30

25 A una suspensión de Compuesto A (25,0 g) en agua para inyección (800 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,0. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 1000 ml. Se añadió a la solución (600 ml) polietilenglicol 400 (2,60 g) y se disolvió. A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 7,0). Se llenó cada vial con la preparación líquida (24 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

30 Contenido acuoso: 0,02%.

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 9.

Ejemplo 31

35 A una suspensión de Compuesto A (75,0 g) en agua para inyección (420 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,0. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 1000 ml. Se añadió a la solución (264 ml) agua para inyección (726 ml). A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 6,9). Se llenó cada vial con la preparación líquida (30 ml) y se añadió dextrano 40 (0,30 g) para obtener una solución. Se liofilizaron los viales y se cerraron después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

45 Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 9.

Ejemplo comparativo 1

50 A una suspensión de Compuesto A (13,8 g) en agua para inyección (50 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 8,5. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 161 ml. A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 8,4). Se llenó cada vial con la preparación líquida (7 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un producto amorfo.

55 Contenido acuoso: 2,2%.

60 Método de liofilización

1. Se enfriaron los viales a una temperatura de anaquel de -60°C para congelar el contenido.

2. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de -10°C a vacío (50 Pa o menos) y se mantuvieron los viales a la misma presión y temperatura durante 37 horas.
3. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de 0°C y se mantuvieron los viales a la misma presión y temperatura durante 9 horas.
- 5 4. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de 10°C y se mantuvieron los viales a la misma presión y temperatura durante 4 horas.
5. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de 20°C y se mantuvieron los viales a la misma presión y temperatura durante 4 horas.
- 10 6. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de 40°C y se mantuvieron los viales a la misma presión y temperatura durante 15 horas.

Ejemplo comparativo 2

15 A una suspensión de Compuesto A (12,0 g) en agua para inyección (70 ml), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla para disolver el Compuesto A. A continuación, se volvió a añadir una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 8,5. Se añadió a la solución agua para inyección, para obtener un volumen total de 160 ml. A continuación, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 8,5). Se llenó cada vial con la preparación líquida (8 ml), se liofilizó y se cerró después de manera hermética al aire, para obtener una preparación liofilizada de un producto amorfo.

20

Método de liofilización

1. Se enfriaron los viales a una temperatura de anaquel de -60°C para congelar el contenido.
- 25 2. Se aumentó la temperatura de los viales hasta una temperatura de anaquel de 50°C a vacío (50 Pa o menos) y se mantuvieron los viales a la misma presión y temperatura durante 39 horas.

Ejemplo de ensayo 1: Solubilidad

30 Se añadió a cada vial obtenido en los Ejemplos y en los Ejemplos comparativos agua para inyección (10 ml) y se agitaron los viales a mano. Se midió así el tiempo de disolución de la sustancia sólida. En la Tabla 4 se muestran los resultados.

[Tabla 4]

Nº de Ejemplo	Tiempo de disolución (segundos)
2	15
4	20
7	25
9	22
10	26
11	14
12	13
13	19
14	13
15	7
16	6
17	18
18	17
19	15
20	9
21	13
22	16
23	16
24	15
25	9
26	9
27	11
28	10
29	14
30	6
31	13
Ejemplo comparativo 1	60
Ejemplo comparativo 2	65

5 El tiempo de disolución de un producto amorfo (Ejemplo comparativo 1) era de 60 segundos. El tiempo de disolución de un producto amorfo (Ejemplo comparativo 2) era de 65 segundos.

10 Por otra parte, el tiempo de disolución del hidrato 1 molido (Ejemplo 2) y del hidrato 2 molido (Ejemplo 4) era de 15 segundos y 20 segundos, respectivamente. Los cristales molidos exhibían una solubilidad más superior que el producto amorfo.

15 El tiempo de disolución de la preparación (Ejemplo 7) producida por liofilización con una etapa de recocido era de 25 segundos. La preparación producida mediante este procedimiento exhibía una solubilidad más superior que el producto amorfo incluso aunque no esté molida.

20 El tiempo de disolución de la preparación (Ejemplo 9) producida liofilizando una solución ajustada a pH 7,0 del mismo modo que en el Ejemplo 7 era de 22 segundos. La preparación del Ejemplo 9 exhibía una solubilidad mucho mayor que la preparación del Ejemplo 7.

25 El tiempo de disolución de la preparación (Ejemplo 10) producida liofilizando una solución (24 ml) ajustada a pH 8,5 según el procedimiento del Ejemplo 7 era de 26 segundos. Por otra parte, el tiempo de disolución de la preparación (Ejemplo 11) producida liofilizando una solución (24 ml) ajustada a pH 7,0 era de 14 segundos. El tiempo de disolución de la preparación (Ejemplo 12) producida liofilizando una solución (24 ml) ajustada a pH 6,5 era de 13 segundos. El tiempo de disolución se acortaba al reducir el valor del pH.

30 El tiempo de disolución de la preparación (Ejemplo 13) que contenía L-leucina como aditivo y producida liofilizando una solución (24 ml) ajustada a pH 8,5 era de 19 segundos. El tiempo de disolución de la preparación (Ejemplo 13) era menor que el de la preparación (Ejemplo 10) que no contenía L-leucina.

Más aún, el tiempo de disolución de las preparaciones (Ejemplos 14 a 16) producidas reduciendo el valor del pH era de 6 a 13 segundos. El tiempo de disolución se acortaba al reducir el valor del pH.

El tiempo de disolución de las preparaciones que contenían aminoácidos como aditivos (Ejemplos 17 a 27), de la preparación que contenía urea como aditivo (Ejemplo 28), de la preparación que contenía polisorbato 80 como aditivo (Ejemplo 29), de la preparación que contenía polietilenglicol 400 como aditivo (Ejemplo 30) y de la

preparación que contenía dextrano 40 como aditivo (Ejemplo 31) está en todos los casos dentro del rango de los 20 segundos, y estas preparaciones exhiben una solubilidad mucho mayor que un producto amorfo.

Ejemplo de ensayo 2: Estabilidad (1)

5 Se dejó que las preparaciones de los Ejemplos 1, 7, 9, 10, 11, 12, 25, 28 y 29 reposaran a 60°C durante 1 mes y se observó entonces su aspecto. Como resultado, no se observó ningún cambio de aspecto.

Ejemplo de ensayo 4: Estabilidad (2)

10 Se irradiaron las preparaciones de los Ejemplos 1, 10, 15, 16 y 22 y del Ejemplo comparativo 1 (1.200.000 1x · h) mediante una lámpara D65 (FLR20S-D-EDL-D65/M) y se observó luego su aspecto. Como resultado, no se observó ningún cambio de aspecto en las preparaciones de los Ejemplos 1, 10, 15, 16 y 22, mientras que la preparación del Ejemplo comparativo 1 se volvió de color naranja-amarillo.

Breve descripción de los dibujos

20 La Fig. 1 es un patrón de difracción de rayos X del polvo de un cristal de una sal sódica (hidrato 1) de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida.

La Fig. 2 es un patrón de difracción de rayos X del polvo de un cristal de una sal sódica (hidrato 2) de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida.

La Fig. 3 es un patrón de difracción de rayos X del polvo de un cristal de una sal sódica (anhidrato) de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida.

25 La Fig. 4 es un patrón de análisis termogravimétrico de un cristal de una sal sódica (hidrato 1) de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida.

La Fig. 5 es un patrón de análisis termogravimétrico de un cristal de una sal sódica (hidrato 2) de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida (se redujo el peso de agua (1,5 equivalentes)).

30 La Fig. 6 es un patrón de análisis termogravimétrico de un cristal de una sal sódica (hidrato 2) de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida (se redujo el peso de agua (2 equivalentes)).

Aplicabilidad industrial

35 Una preparación llenada con un cristal de una sal sódica de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida de la presente invención es superior en cuanto a solubilidad y es útil como preparación inyectable.

REIVINDICACIONES

1. Un cristal de una sal sódica de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida o un hidrato de la misma.
- 5 2. Una preparación inyectable que contiene un cristal de una sal sódica de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida o un hidrato de la misma.
3. Una preparación liofilizada que contiene un cristal de una sal sódica de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida.
- 10 4. Un procedimiento para producir una preparación liofilizada que contiene un cristal de una sal sódica de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida, que consiste en las siguientes etapas:
 - (1) enfriar una solución acuosa que contiene una sal sódica de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida para producir un producto congelado;
 - 15 (2) aumentar la temperatura del producto congelado;
 - (3) enfriar el producto congelado de nuevo; y
 - (4) llevar a cabo la liofilización.
- 20 5. El procedimiento según la reivindicación 4, donde la temperatura del producto congelado está dentro del rango de -15 a -5°C en la etapa de aumento de la temperatura del producto congelado.

FIG.1

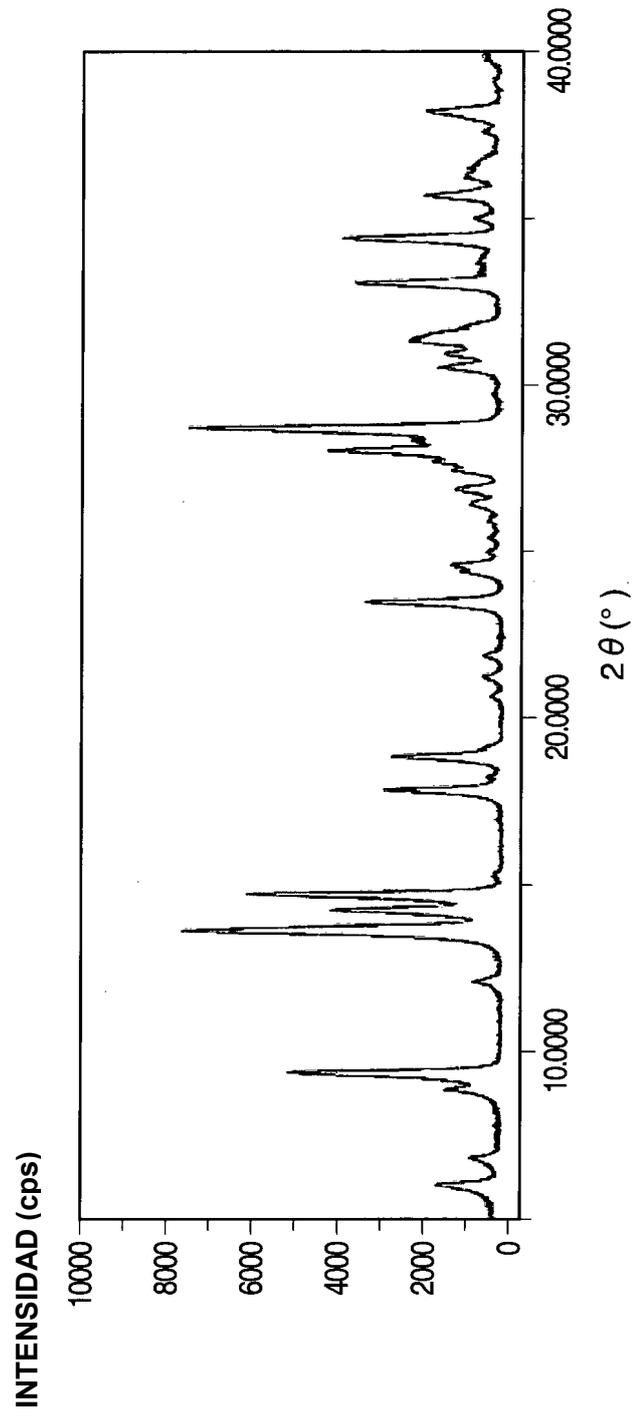


FIG.2

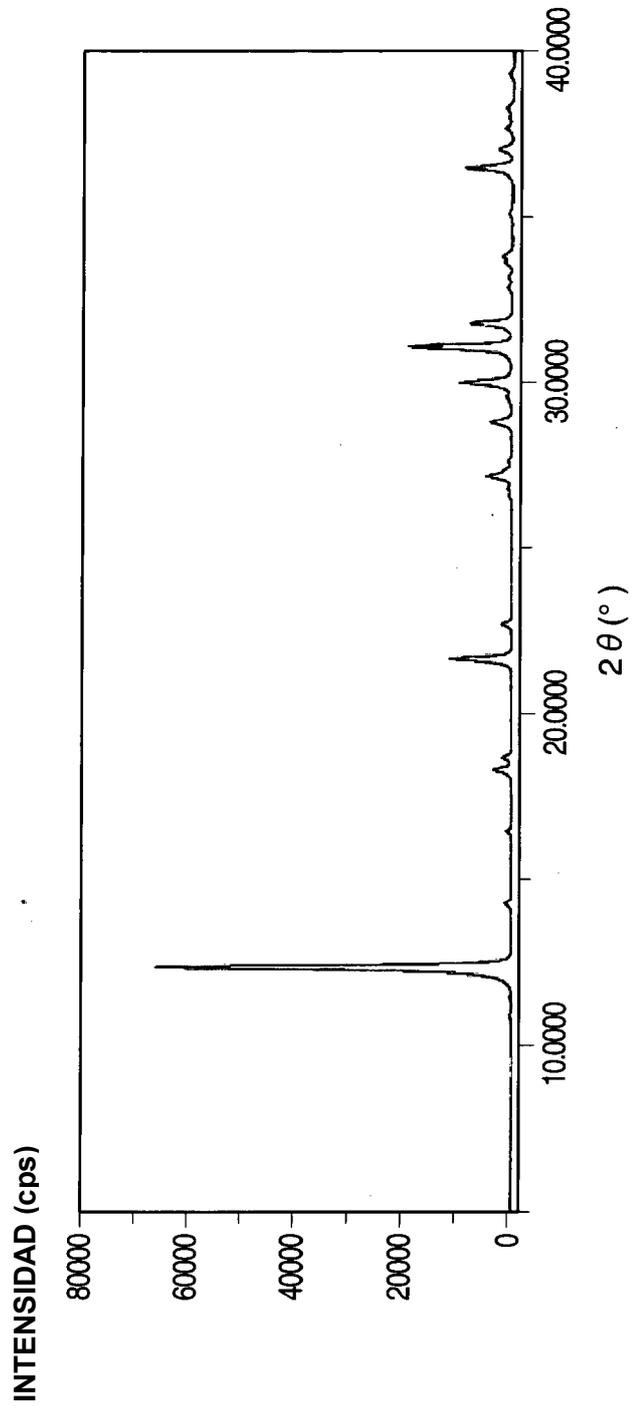


FIG.3

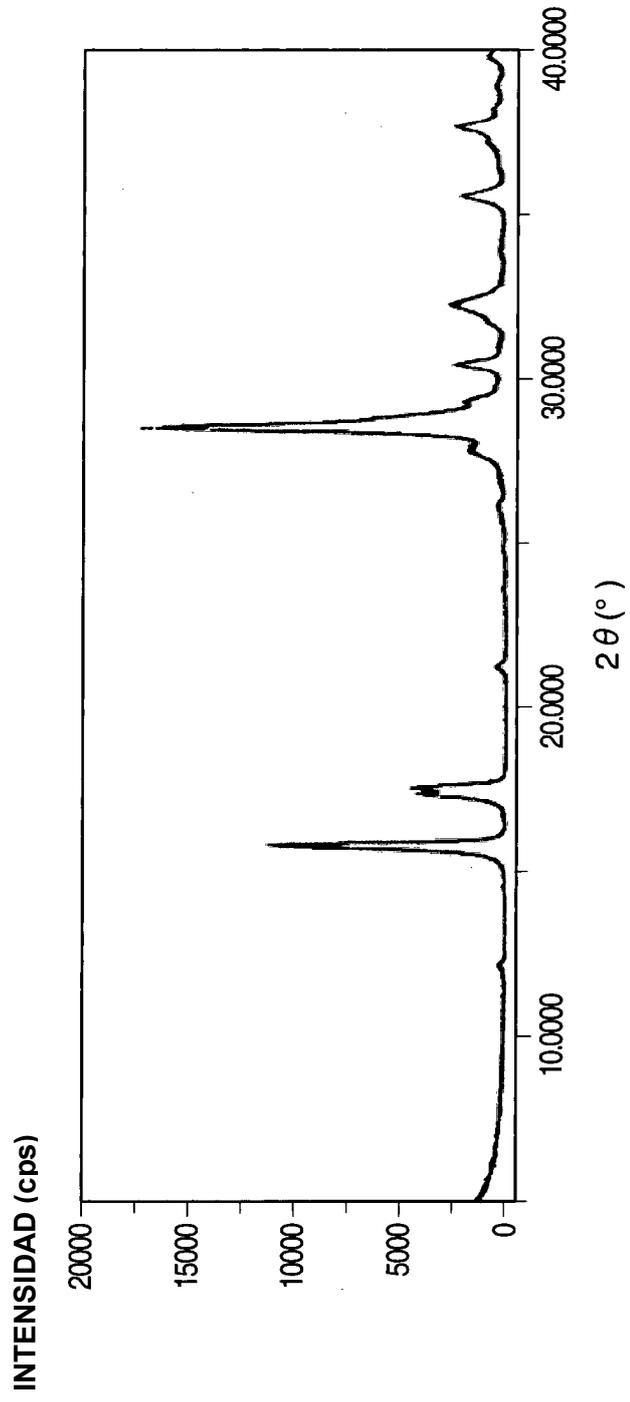


FIG.4

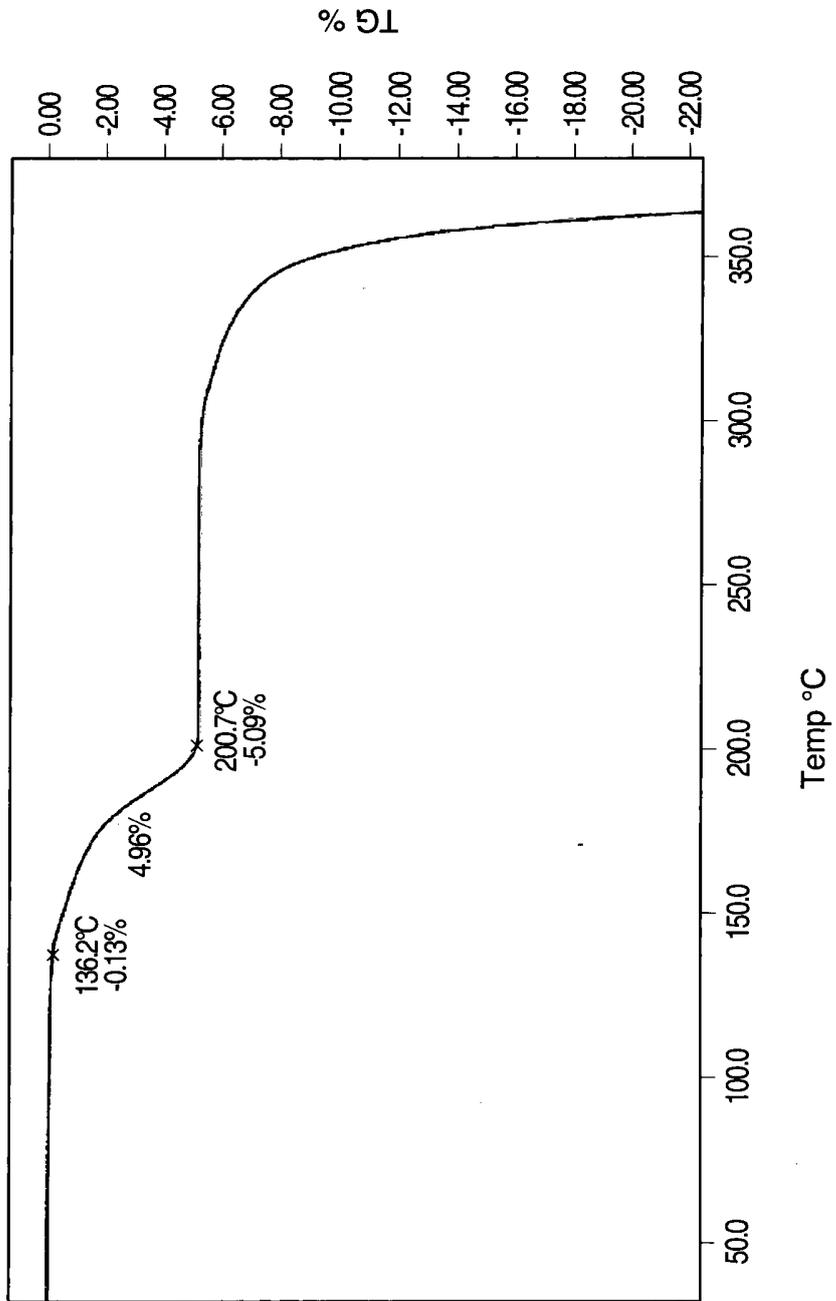


FIG.5

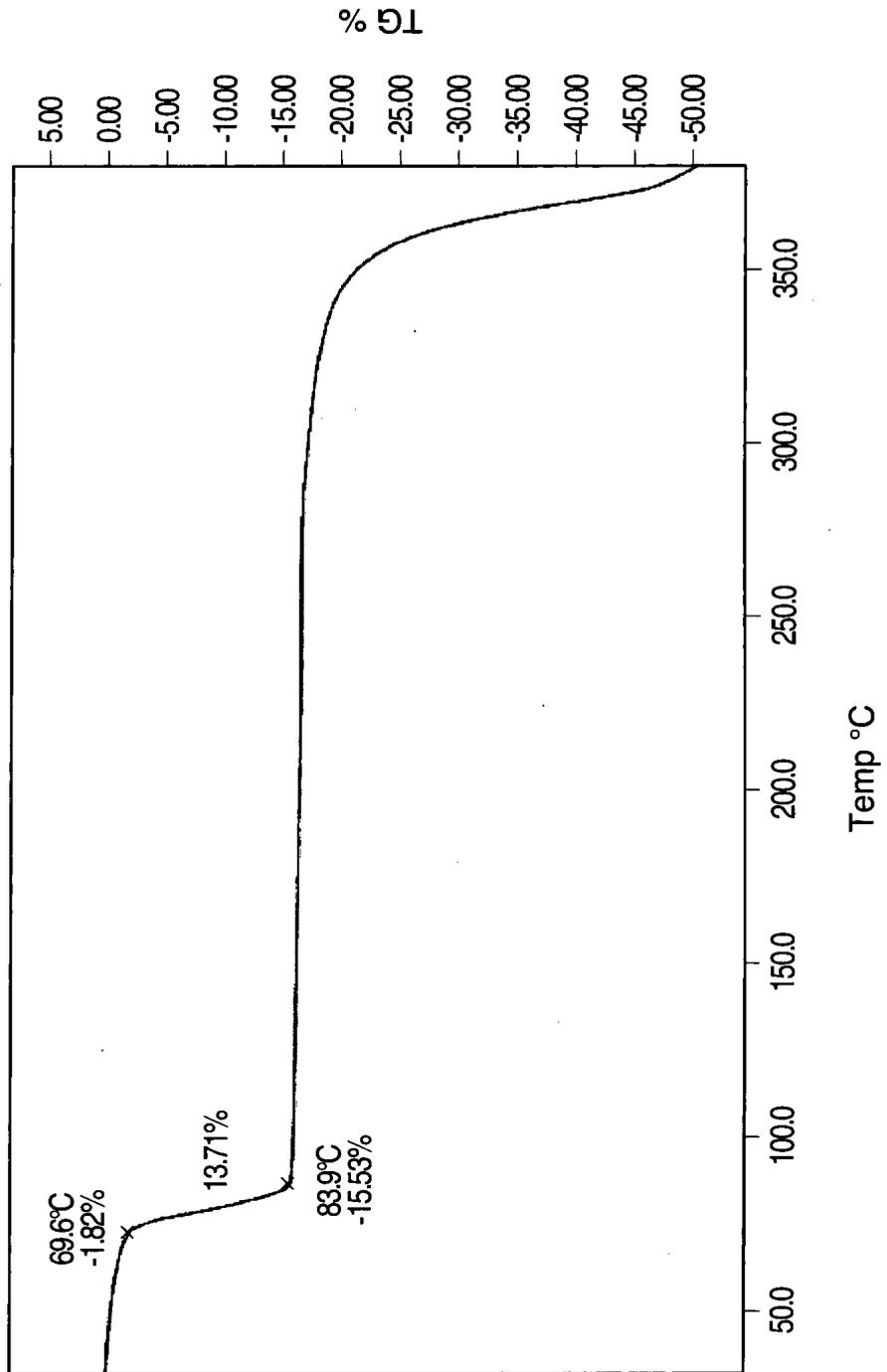


FIG.6

