

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 878**

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 11829249 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016 EP 2623497**

54 Título: **Sal de meglumina de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida**

30 Prioridad:

30.09.2010 JP 2010221620

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

01.03.2016

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
NAKASHIMA, TAKAYOSHI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 561 878 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 de meglumina de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una sal de meglumina de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida (denominada en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto A"), a una preparación inyectable que contiene la misma y a un proceso de la misma.

10 Técnica anterior

En la actualidad, la pandemia a nivel mundial que ha causado el virus de la gripe H1N1 y la aparición de futuras pandemias debidas a otros virus virulentos es una preocupación.

En el presente, se usan como agentes terapéuticos para la gripe, por ejemplo, Oseltamivir, Zanamivir, Peramivir, Laninamivir y Amantadina. Sin embargo, estos agentes terapéuticos tienen, por ejemplo, las siguientes desventajas. Oseltamivir no se puede administrar a pacientes que tengan dificultades para la administración oral. Es difícil administrar Zanamivir a niños y personas de edad avanzada. Se tarda mucho tiempo en administrar Peramivir. La Amantadina es ineficaz frente a los virus de la gripe de Tipo B y a los virus resistentes que han surgido. Laninamivir es un fármaco de inhalación, que no es adecuado para pacientes con demencia y una enfermedad grave y es difícil de administrar a los niños.

Sería deseable otro agente terapéutico superior para la gripe. Particularmente, sería deseable una inyección que se pudiera administrar a pacientes que tengan dificultades para la administración oral, niños y personas de edad avanzada.

Mientras tanto, se han publicado numerosos informes de métodos para mejorar la solubilidad de compuestos medicinales en agua. Por ejemplo, se conoce un método para mejorar la solubilidad en agua mediante el cambio del estado del compuesto medicinal insoluble en agua a un estado amorfo. En general, el estado amorfo de un compuesto exhibe una solubilidad más superior en agua que el estado cristalino del mismo (DOCUMENTO DE PATENTE 1).

El Compuesto A o una sal del mismo tiene una actividad antiviral superior y es útil como agente terapéutico para infección viral (DOCUMENTO DE PATENTE 2). Sin embargo, el Compuesto A tiene baja solubilidad en agua y de ese modo no se conoce aún una inyección del Compuesto A o una sal del mismo.

Los presentes inventores prepararon una solución acuosa de una sal sódica del Compuesto A mediante el uso de hidróxido sódico usado generalmente como una base, y a continuación produjeron una preparación liofilizada de acuerdo con un método común, para mejorar la solubilidad en agua del Compuesto A. La sal sódica del Compuesto A obtenida mediante este proceso fue un polvo seco de color amorfo, y de ese modo se esperaba una rápida disolución del mismo en agua. Sin embargo, a diferencia de lo esperado, la preparación liofilizada obtenida fue una pasta liofilizada que tenía poca solubilidad y requirió mucho tiempo para su disolución. Descrito más específicamente, cuando se añadió un disolvente a la preparación liofilizada, la pasta liofilizada cambió a una sustancia de masa muy poco soluble que tardó mucho tiempo en disolverse. La preparación liofilizada amorfa de una sal sódica del Compuesto A fue una preparación que necesitó mucho tiempo para disolverse, y fue difícil de manipular con una pérdida significativa de comodidad en uso.

Mientras tanto, como método para preparar una preparación liofilizada, se conoce un proceso que tiene una etapa de reconocido proporcionada en el mismo. Sin embargo, el efecto de la etapa de recocido en la solubilidad de una preparación liofilizada difiere dependiendo de las sustancias. Por lo tanto, se han realizado estudios en forma de ensayo y error (DOCUMENTO DE NO PATENTE 1).

Referencias de la técnica anterior

DOCUMENTOS DE PATENTE

DOCUMENTO DE PATENTE 1: JP 3413406,

DOCUMENTO DE PATENTE 2: panfleto de Publicación Internacional N.º WO 00/10569,

DOCUMENTO DE NO PATENTE 1: Development of medicinal drug, Vol. 11, página 393, 2000.

Divulgación de la invención**Problema a solucionar por la invención**

Existe la necesidad de desarrollar una preparación inyectable del Compuesto A o una sal del mismo con solubilidad

superior.

MEDIOS PARA SOLUCIONAR LOS PROBLEMAS

5 Los presentes inventores han llevado a cabo estudios exhaustivos con el objetivo de conseguir el deseo anterior. Como resultado, han descubierto que

- 10 (1) una sal de meglumina del Compuesto A (denominada en lo sucesivo en el presente documento "Sal A") puede estar presente en un estado amorfo o cristalino,
 (2) la solubilidad de la Sal A en agua es elevada,
 (3) la velocidad de disolución de la Sal A amorfa en agua, la velocidad de disolución de un cristal de Sal A en agua, y la velocidad de disolución de un cristal molido de Sal A en agua son considerablemente altas, y
 (4) una preparación que contiene Sal A amorfa, un cristal de Sal A y/o un cristal molido de Sal A es superior en solubilidad.

15 Más específicamente, la Sal A amorfa se puede producir por liofilización de una solución acuosa de Sal A. La Sal A amorfa tiene una solubilidad elevada y una velocidad de disolución considerablemente alta en agua. De ese modo, una preparación que contiene Sal A amorfa es superior en solubilidad y útil como preparación inyectable.

20 Un cristal de Sal A se puede producir por precipitación de un cristal de una solución de Sal A. El cristal tiene una solubilidad elevada y una velocidad de disolución considerablemente alta en agua. Por lo tanto, una preparación que contiene un cristal de Sal A es superior en solubilidad y útil como preparación inyectable.

25 Además, un cristal molido de Sal A tiene una solubilidad elevada y una velocidad de disolución considerablemente alta en agua. De ese modo, una preparación que contiene un cristal molido de Sal A es superior en solubilidad y útil como preparación inyectable.

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

35 Como resultado de estudios exhaustivos, los presentes inventores han descubierto que se puede producir una preparación liofilizada de un cristal de Sal A que tiene una velocidad de disolución considerablemente alta en un corto tiempo de cristalización mediante el control del intervalo de temperatura (temperatura de cristalización) en una etapa de aumento de temperatura después de congelación primaria en la liofilización. Más específicamente, se puede producir un cristal de Sal A proporcionando una etapa de aumento de temperatura después de la congelación primaria de la liofilización. El cristal resultante tiene una solubilidad elevada en agua y una velocidad de disolución considerablemente alta, incluso aunque no se muele. Por lo tanto, la preparación que contiene el cristal es superior en solubilidad y útil como preparación inyectable.

45 Como resultado de estudios exhaustivos llevados a cabo repetidamente, los presentes inventores han descubierto que se puede producir una preparación liofilizada superior adicional por adición de aditivos a una solución acuosa de Sal A que se va a someter a liofilización. De esa forma, se consiguió la presente invención.

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

50 Sin embargo, el cristal de Sal A de la presente invención no cambia a un estado amorfo incluso si se aplica una operación de deshidratación durante la liofilización. Además, una preparación liofilizada de Sal A de la presente invención tiene una solubilidad más superior y mucha mayor estabilidad comparado con la preparación liofilizada amorfa de una sal sódica del Compuesto A.

55 Se puede producir una preparación liofilizada superior de un cristal de A de acuerdo con el proceso de la presente invención. La preparación liofilizada se puede mantener fácilmente en condiciones asépticas y se pueden retirar fácilmente cuerpos extraños insolubles de la misma. Por lo tanto, la preparación liofilizada es una inyección superior en capacidad de uso.

60 Más específicamente, la presente invención es como sigue a continuación:

1. Sal A o un hidrato de la misma. La Sal A o un hidrato de la misma tiene una solubilidad elevada en agua y una velocidad de disolución considerablemente alta.
 2. Un cristal de una Sal A o un hidrato de la misma. El cristal tiene una solubilidad elevada en agua y una velocidad de disolución considerablemente alta.
 3. Sal A amorfa. La Sal A amorfa tiene una solubilidad elevada en agua y una velocidad de disolución

considerablemente alta.

4. Una preparación inyectable que contiene Sal A o un hidrato de la misma. La preparación inyectable es superior en solubilidad.

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

6. Una preparación inyectable que contiene una Sal A amorfa o un hidrato de la misma. La preparación inyectable es superior en solubilidad.

7. La preparación inyectable de acuerdo con los apartados 4 o 5 anteriores, que contiene además un aminoácido y un sacárido, o un aminoácido y un alcohol azúcar. La preparación inyectable es superior en solubilidad.

8. Una preparación liofilizada que contiene Sal A. La preparación liofilizada es superior en solubilidad.

9. Una preparación liofilizada que contiene un cristal de Sal A. La preparación liofilizada es superior en solubilidad.

10. Una preparación liofilizada que contiene Sal A amorfa. La preparación liofilizada es superior en solubilidad.

11. La preparación liofilizada de acuerdo con los apartados 8 o 9 anteriores, que contiene además un aminoácido y un sacárido, o un aminoácido y un alcohol azúcar. La preparación liofilizada es superior en solubilidad.

12. Un proceso para producir una preparación liofilizada que contiene un cristal de Sal A, que incluye las siguientes etapas: (1) enfriar una solución acuosa que contiene el Compuesto A y meglumina para producir un producto congelado amorfo de Sal A; (2) aumentar la temperatura del producto congelado amorfo de Sal A para producir un producto congelado cristalino; (3) enfriar nuevamente el producto congelado cristalino; y (4) llevar a cabo la liofilización. El proceso puede producir una preparación liofilizada de un cristal de Sal A, que tiene una velocidad de disolución considerablemente alta, en un tiempo de cristalización corto.

13. El proceso de acuerdo con el apartado 12 anterior, donde la temperatura del producto congelado amorfo se aumenta hasta un intervalo de -20 a -5 °C en la etapa de aumentar la temperatura del producto congelado amorfo. Al ajustar la temperatura del producto congelado de modo que esté dentro del intervalo de -20 a -5 °C, se puede preparar una preparación liofilizada superior adicional de un cristal de Sal A.

Ventajas de la invención

La Sal A de la presente invención es superior en solubilidad en agua y útil como sustancia farmacológica de una preparación inyectable.

Además, una preparación que contiene Sal A de la presente invención es útil como una preparación inyectable que es superior en solubilidad y estabilidad e incluso satisfactoria en aspecto.

Además, el proceso para producir Sal A de la presente invención es útil como proceso para producir una preparación liofilizada de un cristal de Sal A que es superior en solubilidad y estabilidad e incluso satisfactorio en aspecto.

Modo para llevar a cabo la invención

En lo sucesivo el presente documento, la presente invención se describirá con detalle.

El Compuesto A se puede producir 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-pirazinacarboxamida. Este tautómero se incluye en la presente invención.

La Sal A de la presente invención y una preparación inyectable que contiene la Sal A se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes procesos.

Proceso 1: cristal de monohidrato de Sal A

Se puede producir un cristal de monohidrato de Sal A por adición del Compuesto A y meglumina a agua, calentamiento de la mezcla hasta disolución, adición de 2-propanol y recogida de un cristal precipitado por filtración.

La cantidad de agua es satisfactoriamente de 1 a 10 veces (v/p), y preferentemente de 2 a 4 veces (v/p) la cantidad del Compuesto A.

La cantidad de meglumina es satisfactoriamente 1,0 veces (mol) o superior, y preferentemente de 1,0 a 1,5 veces (mol) la cantidad de Compuesto A.

La temperatura de la reacción con meglumina es satisfactoriamente de 30 a 100 °C y preferentemente de 40 a 80 °C.

La cantidad de 2-propanol es satisfactoriamente de 5 a 50 veces (v/p), y preferentemente de 10 a 15 veces (v/p) la cantidad del Compuesto A.

Se puede producir una preparación inyectable por llenado de un vial, etc., con el cristal de monohidrato de Sal A y/o

el cristal molido de monohidrato de Sal A obtenido de ese modo.

Proceso 2: cristal de anhidrato de Sal A

- 5 Se puede producir un cristal de anhidrato de Sal A permitiendo que un cristal de monohidrato de Sal A repose de -20 a 60 °C a presión reducida.

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

- 10 El grado de reducción de presión no se limita de forma particular; sin embargo, es satisfactoriamente 100 Pa o inferior y preferentemente 50 Pa o inferior.

Alternativamente, se puede producir un cristal de anhidrato de Sal A permitiendo que un cristal de monohidrato de Sal A repose en calentamiento.

- 15 La temperatura de calentamiento es satisfactoriamente 30 °C o superior, preferentemente de 50 °C a 110 °C y más preferentemente de 50 °C a 90 °C.

- 20 Se puede producir una preparación inyectable por llenado de un vial, etc., con el cristal de anhidrato de Sal A y/o el cristal molido de anhidrato de Sal A obtenido de ese modo.

Alternativamente, se puede producir una preparación inyectable de un anhidrato de Sal A moliendo el cristal de monohidrato de Sal A y a continuación secándolo de la misma forma que se ha mencionado anteriormente.

- 25 Proceso 3: Sal A amorfa (liofilización)

Se puede producir Sal A amorfa por liofilización de una solución acuosa del Compuesto A y meglumina.

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

La meglumina se añade de modo que el pH de la solución acuosa sea satisfactoriamente de 4,0 a 10 y preferentemente de 7,0 a 9,0.

- 35 La liofilización se puede llevar a cabo, por ejemplo, por congelación de una solución acuosa del Compuesto A y meglumina a -40 °C o inferior y manteniendo la temperatura del producto resultante a una temperatura de colapso o inferior.

Proceso 4: cristal de Sal A (liofilización)

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

Se pueden congelar una solución acuosa del Compuesto A y meglumina para obtener un producto congelado amorfo.

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

La meglumina se añade de modo que el pH de la solución acuosa sea de 4,0 a 10 y preferentemente de 7,0 a 9,0.

- 50 La temperatura de la etapa de congelación primaria es satisfactoriamente una temperatura de colapso o inferior. En el caso de la presente invención, es preferente una temperatura de -60 a -40 °C.

- 55 El período de tiempo para la etapa de congelación primaria es satisfactoriamente de 1 a 10 horas y preferentemente de 2 a 5 horas.

(2) Segunda etapa (etapa de recocido)

- 60 La temperatura del producto congelado amorfo se aumenta y el producto congelado se mantiene durante un tiempo preestablecido (recocido) para permitir que transcurra la cristalización y obtener un producto congelado cristalino.

- 65 La temperatura, a la que no se produce la descongelación del producto congelado y transcurre la cristalización hasta el punto en que el producto congelado mantiene un estado congelado, puede ser satisfactoriamente en la etapa de recocido; preferentemente de -20 a -2 °C, más preferentemente de -20 a -5 °C, y de forma adicionalmente preferente de -15 a -5 °C.

El período de tiempo durante el que se mantiene la etapa de recocido es satisfactoriamente de 0,5 a 48 horas y preferentemente de 1 a 24 horas.

(3) Tercera etapa (etapa de congelación secundaria)

5 Posteriormente, el producto congelado cristalino se enfría de nuevo.

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

10 El período de tiempo para la etapa de congelación secundaria es satisfactoriamente de 1 a 10 horas y preferentemente de 2 a 5 horas.

(4) Cuarta etapa (etapa de liofilización)

15 Posteriormente, se puede llevar a cabo un tratamiento de reducción de presión para producir una preparación liofilizada.

Esta etapa se puede llevar a cabo de acuerdo con un método de liofilización usado habitualmente, por ejemplo, en dos etapas, es decir, una etapa de secado primaria y una etapa de secado secundaria.

20 La etapa de secado primaria se lleva a cabo a presión reducida mientras que la temperatura del producto se mantiene en el punto eutéctico o inferior; sin embargo, dado que la temperatura cae a medida que la humedad sublimada desde el producto congelado, la temperatura preestablecida del aparato puede ser el punto eutéctico o superior.

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

30 La temperatura preestablecida del aparato es satisfactoriamente de -20 a 60 °C y preferentemente de -10 a 50 °C.

El grado de reducción de presión en la etapa de secado primaria no se limita de forma particular; sin embargo, es satisfactoriamente 100 Pa o inferior y preferentemente 50 Pa o inferior.

35 Dado que la cantidad de humedad que sublima disminuye, la velocidad de disminución de la temperatura se hace más lenta. En consecuencia, la temperatura del producto aumenta y se hace casi igual que la temperatura preestablecida. Habitualmente, en este punto temporal, se determina que la etapa de secado primaria se ha completado.

Posteriormente, se lleva a cabo la etapa de secado secundaria.

40 La etapa de secado secundaria se lleva a cabo a temperatura ambiente o superior y preferentemente de 30 a 60 °C.

45 En la etapa de secado secundaria, el grado de reducción de presión se aumenta preferentemente con el fin de acelerar la retirada de agua. El grado de reducción de presión es satisfactoriamente de 0,5 a 10 Pa y preferentemente de 1 a 5 Pa.

La etapa de secado secundaria se puede llevar a cabo satisfactoriamente hasta el punto en el que la temperatura del producto se hace casi igual que la temperatura preestablecida y la temperatura del producto prácticamente no cambia.

50 El patrón de difracción de rayos X de polvo de un cristal de Sal A producido mediante el proceso fue el mismo que el patrón de difracción de rayos X de polvo de un cristal de anhídrido de Sal A producido en el proceso 2. Más específicamente, se puede producir una preparación liofilizada de un cristal de anhídrido de Sal A mediante el uso del proceso.

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

60 En el proceso de la presente invención, dado que no se usa ningún disolvente orgánico, la preparación liofilizada no tiene ningún disolvente residual.

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

65 A menos que se indique otra cosa, las condiciones de medida de difracción de rayos X de polvo son las que siguen a continuación.

Condiciones de medida de difracción de rayos X de polvo

Rayos X usados: CuK α
Tensión aplicada: 40 kV
Corriente suministrada: 40 mA
Eje del barrido: 2 θ
Intervalo de barrido: 2 θ = 2 a 40°

Los picos característicos de difracción de rayos X de polvo varían en ocasiones dependiendo de las condiciones de la medida. Generalmente, 2 θ tiene un margen de error de $\pm 0,2^\circ$. Por lo tanto, "el ángulo de difracción de X° representado por 2 θ " se refiere a "un ángulo de difracción de ((X - 0,2) a (X + 0,2))° representado por 2 θ ".

La Sal A de la presente invención incluye un cristal de un monohidrato, un cristal de un anhidrato y un anhidrato amorfo. Además, en el cristal se incluyen diversas formas de cristales.

Se pueden añadir aditivos a la preparación liofilizada que contiene la Sal A de la presente invención para mejorar la solubilidad y/o el aspecto.

El intervalo de temperatura de la etapa de recocido se puede prolongar mediante la adición de aditivos.

Algunos ejemplos de los aditivos incluyen aminoácidos, sacáridos, alcoholes azúcares, sales, urea, etil urea, creatinina, amida del ácido nicotínico y trometamol. Estos se pueden usar solos o en forma de una mezcla de dos o más tipos. Algunos ejemplos de aditivos preferentes incluyen aminoácidos, sacáridos, alcoholes azúcares, sales, urea, creatinina, amida del ácido nicotínico y trometamol.

Algunos ejemplos de los aminoácidos incluyen glicina, L-alanina, L-fenilalanina, L-leucina, L-isoleucina, taurina, DL-metionina, L-treonina, L-glutamina, L-glutamato sódico, acetiltriptófano y L-histidina. Glicina, L-alanina, taurina y L-histidina son más preferentes y glicina y L-alanina son adicionalmente preferentes.

Algunos ejemplos de los sacáridos incluyen trehalosa, maltosa, glucosa, lactosa, azúcar blanco purificado, fructosa, dextrano y ciclodextrina. Trehalosa, maltosa, glucosa, lactosa y azúcar blanca purificada son más preferentes y trehalosa y azúcar blanca purificada son adicionalmente preferentes.

Algunos ejemplos de alcoholes azúcares incluyen D-sorbitol, xilitol, inositol y D-manitol.

Algunos ejemplos de sales incluyen acetato sódico, lactato sódico, L-tartrato sódico, citrato sódico, salicilato sódico, benzoato sódico y caprilato sódico. Acetato sódico, lactato sódico y benzoato sódico son más preferentes.

Además, es preferente el uso en combinación de un aminoácido y un sacárido, o un aminoácido y un alcohol azúcar, y es más preferente el uso de un aminoácido y un sacárido.

Algunos ejemplos preferentes de aminoácidos incluyen glicina y L-alanina.

Algunos ejemplos preferentes del sacárido incluyen trehalosa y azúcar blanca purificada.

Algunos ejemplos preferentes del alcohol azúcar incluyen D-sorbitol, xilitol y D-manitol.

Además, si fuera necesario, se pueden añadir a la preparación de la presente invención aditivos convencionales, tales como un osmorregulador, un regulador de pH, un tampón, un solubilizante, un estabilizante, un tensioactivo, un agente calmante, y/o un conservante.

Algunos ejemplos del osmorregulador incluyen cloruro sódico, glicerina y propilenglicol.

Algunos ejemplos del regulador de pH y/o el tampón 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 sódico, carbonato sódico, dihidrogenofosfato sódico, dihidrogenofosfato potásico, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato dipotásico, fosfato trisódico, citrato disódico y sulfito sódico; y bases tales como hidróxido sódico, trometamol, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, L-arginina y L-lisina.

Algunos ejemplos del solubilizante incluyen Macrogol y lecitina de haba de soja purificada.

Algunos ejemplos del estabilizante incluyen hidrogenosulfito sódico, piroulfito sódico, piroulfito potásico, pirofosfato sódico, tiosulfato sódico, metasulfobenzoato sódico, formaldehído sulfoxilato sódico, etilendiamina, edetato sodio, ácido tioglicólico, gluconato sódico, L-glutamato potásico, L-lisina-L-glutamato, condroitín sulfato sódico, albúmina, ácido L-aspartico, L-cisteína y dibutilhidroxitolueno.

Algunos ejemplos del tensioactivo incluyen éster de ácido graso de sorbitán, polioxietileno aceite de ricino hidrogenado, polioxietileno monolaurato de sorbitán, polioxietileno polioxipropilenglicol y polisorbato.

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

Algunos ejemplos de conservante incluyen cresol, fenol, paraoxibenzoato de metilo, paraoxibenzoato de etilo, cloruro de benzalconio y cloruro de benzetonio.

En una preparación inyectable de la presente invención, la dosis del ingrediente activo se determina apropiadamente de acuerdo con la forma de dosificación, edad del paciente, condiciones de la enfermedad y otras condiciones; sin embargo, se puede administrar habitualmente de 0,1 a 100 mg/kg por día.

En una preparación inyectable de la presente invención, el contenido del Compuesto A es de 10 a 6000 mg y preferentemente de 100 a 2000 mg.

En una preparación inyectable de la presente invención, el contenido de los aditivos que se van a añadir para mejorar la solubilidad y/o aspecto es de un 0,1 a un 115 % (p/p) y preferentemente de un 5 a un 65 % (p/p) con respecto al contenido de Compuesto A.

Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá mostrando Ejemplos y Ejemplos Experimentales; sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos.

DMSO-d₆ se refiere a dimetilsulfóxido pesado.

El contenido de agua se mide mediante el método de Karl Fischer.

Ejemplo 1

Una suspensión del Compuesto A (10,0 g) y meglumina (15,0 g) en agua (30 ml) se calentó a 50 °C para su disolución. Después de que se añadiera gota a gota 2-propanol (120 ml) a 40 °C, la mezcla se enfrió a 5 °C y se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se recogió una sustancia sólida por filtración para obtener un cristal de color amarillo claro de monohidrato de Sal A (21,3 g).

Contenido de agua: 5,2 %.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,43 (1H, s a), 7,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,27 (1H, s a), 3,90-3,80 (1H, m), 3,70-3,55 (2H, m), 3,55-3,35 (3H, m), 3,05-2,85 (2H, m), 2,54 (3H, s).

El resultado de la difracción de rayos X de polvo del cristal de monohidrato de Sal A se muestra en la Figura 1 y la Tabla 1.

[Tabla 1]

2θ	d	Intensidad relativa
10,8	8,20	15
12,4	7,13	35
16,2	5,46	15
16,5	5,38	49
18,7	4,75	100
18,9	4,69	75
19,5	4,56	30
20,7	4,29	24
21,7	4,10	27
22,0	4,03	16
23,2	3,83	18
23,2	3,83	18
23,6	3,76	67

Ejemplo 2

El cristal obtenido en el Ejemplo 1 se molió y se hizo pasar a través de un tamiz N.º 60 (250 µm) para obtener un polvo que permaneció en un tamiz N.º 282 (53 µm). Cada vial se llenó con el polvo (1,41 g) para obtener una

Ejemplo 3-1

El cristal (1,35 g) obtenido en el Ejemplo 1 se dejó en reposo a 40 °C al vacío (50 Pa o inferior) durante 64 horas para obtener un cristal de un anhidrato.
Contenido de agua: 0,07 %.

En el patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido, se observaron los picos a 2θ (°): 11,3, 13,0, 17,0, 19,7, 20,5, 22,0, 24,2, 26,4, 28,1.

Ejemplo 3-2

El cristal (86 mg) obtenido en el Ejemplo 1 se dejó en reposo de 80 a 90 °C durante 5 minutos y a continuación a 90 °C durante 180 minutos para obtener un cristal de un anhidrato.

El resultado de la difracción de rayos X de polvo del cristal del anhidrato se muestra en la Figura 3 y la Tabla 2.

El patrón de difracción de rayos X de polvo coincidió con el del Ejemplo 3-1.

Condiciones de medida de difracción de rayos X de polvo:

Rayos X usados: CuK α 1, CuK α 2, CuK β
Tensión aplicada: 45 kV
Corriente suministrada: 40 mA
Eje de barrido: 2θ
Intervalo de barrido: $2\theta = 2$ a 40°
Temperatura de medida: 90 °C

[Tabla 2]

2θ	Intensidad relativa
10,2	12
11,3	19
13,0	64
15,9	14
17,0	44
18,7	27
19,7	100
20,5	37
22,0	30
24,2	53
26,4	42
28,1	40

Ejemplo 4

La preparación inyectable obtenida en el Ejemplo 2 se dejó en reposo a 40 °C al vacío (50 Pa o inferior) durante 60 horas para obtener una preparación de un cristal del anhidrato, que es útil en una preparación inyectable.

Contenido de agua: 0,17 %.

Ejemplo 5

A una suspensión del Compuesto A (45,1 g) en agua para inyección (500 ml) se añadió meglumina (55,9 g), y la mezcla se agitó para disolver el Compuesto A. Después de que se añadiera a la solución agua para inyección para dar un volumen total de 600 ml, la mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una

preparación líquida (pH 7,6). Cada vial se llenó con la preparación líquida (8 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un producto amorfo.
Contenido de agua: 0,17 %.

- 5 El resultado de la difracción de rayos X de polvo de la preparación liofilizada se muestra en la Figura 2.

Método de liofilización

1. Los viales se enfriaron a una temperatura de bandeja de -60 °C para congelar el contenido.
- 10 2. La temperatura de los viales se aumentó a una temperatura de bandeja de -20 °C al vacío (50 Pa o inferior) y los viales se mantuvieron a la misma presión y a la misma temperatura durante 64 horas.
3. La temperatura de los viales se aumentó a una temperatura de bandeja de -10 °C y los viales se mantuvieron a la misma presión y a la misma temperatura durante 7 horas.
- 15 4. La temperatura de los viales se aumentó a una temperatura de bandeja de 0 °C y los viales se mantuvieron a la misma presión y a la misma temperatura durante 11 horas.
5. La temperatura de los viales se aumentó a una temperatura de bandeja de 20 °C y los viales se mantuvieron a la misma presión y a la misma temperatura durante 10 horas.
- 20 6. La temperatura de los viales se aumentó a una temperatura de bandeja de 40 °C y los viales se mantuvieron a la misma presión y a la misma temperatura durante 17 horas.

Ejemplo 6

- A una suspensión del Compuesto A (72,0 g) en agua para inyección (1000 ml) se añadió meglumina (90,7 g), y la mezcla se agitó para disolver el Compuesto A. Se añadió agua para inyección a la solución obtenida para dar un
25 volumen total de 1200 ml. Después de esto, la mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 8,0). Cada vial se llenó con la preparación líquida (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.
Contenido de agua: 0,01 %.

- 30 En el patrón de difracción de rayos X de polvo de la preparación liofilizada, se observaron los mismos picos que los del cristal de anhidrato de Sal A observados en el Ejemplo 3.

Método de liofilización

- 35 1. Los viales se enfriaron a una temperatura de bandeja de -60 °C para congelar el contenido.
2. La temperatura de los viales se aumentó a una temperatura de bandeja de -5 °C y los viales se mantuvieron a la misma temperatura durante 25 horas.
3. La temperatura de los viales se enfrió a una temperatura de bandeja de -55 °C o inferior y los viales se mantuvieron a la misma temperatura durante 3 horas.
- 40 4. La temperatura de los viales se aumentó a una temperatura de bandeja de 40 °C al vacío (50 Pa o inferior) y los viales se mantuvieron a la misma presión y a la misma temperatura durante 60 horas.

Ejemplo 7

- 45 A una suspensión del Compuesto A (132 g) en agua para inyección (1900 ml) se añadió meglumina (166 g), y la mezcla se agitó para disolver el Compuesto A. Se añadió agua para inyección a la solución obtenida para dar un volumen total de 2200 ml. Después de esto, la mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 8,0). Cada vial se llenó con la preparación líquida (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.
50 Contenido de agua: 0,01 %.

En el patrón de difracción de rayos X de polvo de la preparación liofilizada, se observaron los mismos picos que los del cristal de anhidrato de Sal A observados en el Ejemplo 3.

Método de liofilización

1. Los viales se enfriaron a una temperatura de bandeja de -60 °C para congelar el contenido.
2. La temperatura de los viales se aumentó a una temperatura de bandeja de -10 °C y los viales se mantuvieron a la misma temperatura durante 24 horas.
- 60 3. La temperatura de los viales se enfrió a una temperatura de bandeja de -55 °C o inferior y los viales se mantuvieron a la misma temperatura durante 2 horas.
4. La temperatura de los viales se aumentó a una temperatura de bandeja de 40 °C al vacío (50 Pa o inferior) y los viales se mantuvieron a la misma presión y a la misma temperatura durante 48 horas.

65

Ejemplo 8

A una suspensión del Compuesto A (132 g) en agua para inyección (1800 ml) se añadió meglumina (166 g), y la mezcla se agitó para disolver el Compuesto A. Se añadió agua para inyección a la solución obtenida para dar un volumen total de 2200 ml. Después de esto, la mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 8,0). Cada vial se llenó con la preparación líquida (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Contenido de agua: 0,00 %.

- 10 En el patrón de difracción de rayos X de polvo de la preparación liofilizada, se observaron los mismos picos que los del cristal de anhidrato de Sal A observados en el Ejemplo 3.

Método de liofilización

- 15 1. Los viales se enfriaron a una temperatura de bandeja de -60 °C para congelar el contenido.
 2. La temperatura de los viales se aumentó a una temperatura de bandeja de -15 °C y los viales se mantuvieron a la misma temperatura durante 24 horas.
 3. La temperatura de los viales se enfrió a una temperatura de bandeja de -55 °C o inferior y los viales se mantuvieron a la misma temperatura durante 2 horas.
 20 4. La temperatura de los viales se aumentó a una temperatura de bandeja de 40 °C al vacío (50 Pa o inferior) y los viales se mantuvieron a la misma presión y a la misma temperatura durante 46 horas.

Ejemplo 9

- 25 A una suspensión del Compuesto A (54,0 g) en agua para inyección (750 ml) se añadió meglumina (68,0 g), y la mezcla se agitó para disolver el Compuesto A. Se añadió agua para inyección a la solución obtenida para dar un volumen total de 900 ml. Después de esto, la mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 8,0). Cada vial se llenó con la preparación líquida (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

- 30 Contenido de agua: 0,02 %.

En el patrón de difracción de rayos X de polvo de la preparación liofilizada, se observaron los mismos picos que los del cristal de anhidrato de Sal A observados en el Ejemplo 3.

Método de liofilización

- 35 1. Los viales se enfriaron a una temperatura de bandeja de -60 °C para congelar el contenido.
 2. La temperatura de los viales se aumentó a una temperatura de bandeja de -30 °C y los viales se mantuvieron a la misma temperatura durante 14 horas.
 40 3. La temperatura de los viales se aumentó a una temperatura de bandeja de -25 °C y los viales se mantuvieron a la misma temperatura durante 25 horas.
 4. La temperatura de los viales se aumentó a una temperatura de bandeja de -20 °C y los viales se mantuvieron a la misma temperatura durante 25 horas.
 45 5. La temperatura de los viales se enfrió a una temperatura de bandeja de -55 °C o inferior y los viales se mantuvieron a la misma temperatura durante 2 horas.
 6. La temperatura de los viales se aumentó a una temperatura de bandeja de 40 °C al vacío (50 Pa o inferior) y los viales se mantuvieron a la misma presión y a la misma temperatura durante 50 horas.

Ejemplo 10

- 50 A una suspensión del Compuesto A (73,2 g) en agua para inyección (1000 ml) se añadió meglumina (91,9 g), y la mezcla se agitó para disolver el Compuesto A. Se añadió agua para inyección a la solución obtenida para dar un volumen total de 1220 ml. A esta solución (200 ml) se añadió glicina (2,00 g), y se disolvió, y a continuación se filtró a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 7,8). Cada vial se llenó con la preparación líquida (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Contenido de agua: 0,03 %.

- 60 En el patrón de difracción de rayos X de polvo de la preparación liofilizada, se observaron los mismos picos que los del cristal de anhidrato de Sal A observados en el Ejemplo 3.

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

Ejemplo 11

- 65 A una suspensión del Compuesto A (73,2 g) en agua para inyección (1000 ml) se añadió meglumina (91,9 g), y la mezcla se agitó para disolver el Compuesto A. Se añadió agua para inyección a la solución obtenida para dar un

volumen total de 1220 ml. A la solución (200 ml) se añadió L-alanina (2,00 g), y se disolvió. Después de esto, la mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 7,9). Cada vial se llenó con la preparación líquida (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

5 Contenido de agua: 0,03 %.

En el patrón de difracción de rayos X de polvo de la preparación liofilizada, se observaron los mismos picos que los del cristal de anhidrato de Sal A observados en el Ejemplo 3.

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

10

Ejemplo 12

A la preparación líquida (35 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadió L-histidina (0,35 g), y se obtuvo una solución (pH 8,0). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

15

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

Ejemplo 13

20 A una suspensión del Compuesto A (69,0 g) en agua para inyección (760 ml) se añadió meglumina (85,8 g), y la mezcla se agitó para disolver el Compuesto A. Se añadió agua para inyección a la solución obtenida para dar un volumen total de 920 ml. A la solución (240 ml) se añadió taurina (1,20 g), y se disolvió. Después de esto, la mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 7,6). Cada vial se llenó con la preparación líquida (8 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

25

Contenido de agua: 0,02 %.

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

Ejemplo 14

30

A la preparación líquida (100 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadió trehalosa (1,00 g), y se obtuvo una solución (pH 8,0). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Contenido de agua: 0,05 %.

35

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

En el patrón de difracción de rayos X de polvo de la preparación liofilizada, se observaron los mismos picos que los del cristal de anhidrato de Sal A observados en el Ejemplo 3.

Ejemplo 15

A la preparación líquida (160 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadió trehalosa (3,20 g), y se obtuvo una solución (pH 8,0). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

45

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

Ejemplo 16

A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadió monohidrato de D-maltosa (1,65 g), y se obtuvo una solución (pH 8,1). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

50

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

Ejemplo 17

55

A una suspensión del Compuesto A (73,2 g) en agua para inyección (1000 ml) se añadió meglumina (91,9 g), y la mezcla se agitó para disolver el Compuesto A. Se añadió agua para inyección a la solución obtenida para dar un volumen total de 1220 ml. A la solución (200 ml) se añadió glucosa (2,00 g), y se disolvió. Después de esto, la mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 8,0). Cada vial se llenó con la preparación líquida (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

60

Contenido de agua: 0,04 %.

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

65

Ejemplo 18

A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadió lactosa (1,65 g), y se obtuvo una solución (pH 8,0). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

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

Ejemplo 19

Cada vial se llenó con la preparación líquida (pH 8,1, 10 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7, y se añadió azúcar blanca purificada (0,30 g) (fabricada por Ensui Sugar Refining Co., Ltd.) y se disolvió. Después de la liofilización, los viales se cerraron herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

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

Ejemplo 20

A la preparación líquida (160 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadió D-sorbitol (1,60 g), y se obtuvo una solución (pH 8,0). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

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

Ejemplo 21

A la preparación líquida (35 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadió xilitol (0,35 g), y se obtuvo una solución (pH 8,0). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

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

Ejemplo 22

A una suspensión del Compuesto A (69,0 g) en agua para inyección (760 ml) se añadió meglumina (85,8 g), y la mezcla se agitó para disolver el Compuesto A. Se añadió agua para inyección a la solución obtenida para dar un volumen total de 920 ml. Después de esto, la mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 7,6). Cada vial se llenó con la preparación líquida (8 ml) e inositol (0,10 g) se añadió y se disolvió. Después de la liofilización, los viales se cerraron herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

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

Ejemplo 23

A la preparación líquida (160 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadió D-manitol (1,60 g), y se obtuvo una solución (pH 8,1). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

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

Ejemplo 24

A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadió trihidrato de acetato sódico (0,55 g), y se obtuvo una solución (pH 8,1). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

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

Ejemplo 25

A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadió lactato sódico (solución al 50 %, 1,11 g), y se obtuvo una solución (pH 8,1). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

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

Ejemplo 26

A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadió benzoato sódico (0,55 g), y se obtuvo una solución (pH 8,1). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

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

Ejemplo 27

A la preparación líquida (35 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadió creatinina (0,35 g), y se obtuvo una solución (pH 8,0). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

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

Ejemplo 28

A una suspensión del Compuesto A (69,0 g) en agua para inyección (760 ml) se añadió meglumina (85,8 g), y la mezcla se agitó para disolver el Compuesto A. Se añadió agua para inyección a la solución obtenida para dar un volumen total de 920 ml. A la solución (240 ml) se añadió urea (1,50 g), y se disolvió, y a continuación se filtró a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 7,7). Cada vial se llenó con la preparación líquida (8 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Contenido de agua: 0,02 %.

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

Ejemplo 29

A una suspensión del Compuesto A (15,0 g) en agua para inyección (160 ml) se añadieron meglumina (18,6 g) y amida del ácido nicotínico (1,25 g), y la mezcla se agitó para disolver el Compuesto A. Se añadió agua para inyección a la solución obtenida para dar un volumen total de 200 ml. Después de esto la mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 7,8). Cada vial se llenó con la preparación líquida (8 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Contenido de agua: 0,02 %.

Método de liofilización

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

Ejemplo 30

A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadió trometamol (0,55 g), y se obtuvo una solución (pH 8,9). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

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

Ejemplo 31

A la preparación líquida (210 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron glicina (2,10 g) y trehalosa (2,10 g), y se obtuvo una solución (pH 7,9). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

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

Ejemplo 32

A la preparación líquida (210 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron L-alanina (2,10 g) y trehalosa (2,10 g), y se obtuvo una solución (pH 8,0). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

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

Contenido de agua: 0,05 %.

En el patrón de difracción de rayos X de polvo de la preparación liofilizada, se observaron los mismos picos que los del cristal de anhidrato de Sal A observados en el Ejemplo 3.

Ejemplo 33

Los viales se llenaron con la preparación líquida (pH 8,1, 10 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 y se añadieron glicina (0,10 g) y azúcar blanca purificada (0,10 g, fabricada por Ensui Sugar Refining Co., Ltd.) y se disolvieron. Después de la liofilización, los viales se cerraron herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

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

Ejemplo 34

Los viales se llenaron con la preparación líquida (pH 8,1, 10 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 y se añadieron L-alanina (0,10 g) y azúcar blanca purificada (0,10 g, fabricada por Ensui Sugar Refining Co., Ltd.) y se disolvieron. Después de la liofilización, los viales se cerraron herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

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

Ejemplo 35

A la preparación líquida (90 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron glicina (0,90 g) y D-sorbitol (0,90 g), y se obtuvo una solución (pH 8,0). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

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

Ejemplo 36

A la preparación líquida (210 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron L-alanina (2,10 g) y D-sorbitol (2,10 g), y se obtuvo una solución (pH 8,0). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

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

Ejemplo 37

A la preparación líquida (90 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron glicina (0,90 g) y xilitol (0,90 g), y se obtuvo una solución (pH 7,9). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

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

Ejemplo 38

A la preparación líquida (90 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron L-alanina (0,90 g) y xilitol (0,90 g), y se obtuvo una solución (pH 8,0). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

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

Ejemplo 39

A la preparación líquida (90 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron glicina (0,90 g) y D-manitol (0,90 g), y se obtuvo una solución (pH 7,9). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

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

Ejemplo 40

A la preparación líquida (210 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron L-alanina (2,10 g) y D-manitol (2,10 g), y se obtuvo una solución (pH 8,0). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

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

Ejemplo 41

A una suspensión del Compuesto A (12,0 g) en agua para inyección (180 ml) se añadió meglumina (14,9 g), y la mezcla se agitó para disolver el Compuesto A. Se añadió agua para inyección a la solución obtenida para dar un volumen total de 200 ml. Después de esto, la mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 7,4). Cada vial se llenó con la preparación líquida (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Contenido de agua: 0,03 %.

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 6.

Ejemplo 42

- 5 A una suspensión del Compuesto A (12,0 g) en agua para inyección (170 ml) se añadió meglumina (15,7 g), y la mezcla se agitó para disolver el Compuesto A. Se añadió agua para inyección a la solución obtenida para dar un volumen total de 200 ml. Después de esto, la mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 8,5). Cada vial se llenó con la preparación líquida (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.
- 10 Contenido de agua: 0,02 %.
Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 6.

Ejemplo 43

- 15 La producción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 41 para obtener una preparación líquida (pH 7,6). Cada vial se llenó con la preparación líquida (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.
Contenido de agua: 0,01 %.
Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 7.
- 20

Ejemplo 44

- La producción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 42 para obtener una preparación líquida (pH 8,5). Cada vial se llenó con la preparación líquida (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.
- 25 Contenido de agua: 0,00 %.
Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 7.

Ejemplo 45

- 30 A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron trehalosa (1,10 g) y glicina (1,10 g), y se obtuvo una solución (pH 7,7). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.
Contenido de agua: 0,12 %.
- 35 Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 6.

Ejemplo 46

- 40 A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron trehalosa (1,10 g) y glicina (1,10 g), y se obtuvo una solución (pH 7,8). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.
Contenido de agua: 0,03 %.
Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 7.

Ejemplo 47

- 45 A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron D-manitol (0,28 g) y glicina (0,28 g), y se obtuvo una solución (pH 7,9). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.
- 50 Contenido de agua: 0,07 %.
Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 6.

Ejemplo 48

- 55 A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron D-manitol (1,10 g) y glicina (1,10 g), y se obtuvo una solución (pH 7,8). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.
Contenido de agua: 0,04 %.
Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 7.
- 60

Ejemplo 49

- 65 A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron azúcar blanca purificada (1,10 g, fabricada por Ensui Sugar Refining Co., Ltd.) y glicina (1,10 g), y se obtuvo una solución (pH 7,7). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Contenido de agua: 0,14 %.

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 6.

Ejemplo 50

5 A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron azúcar blanca purificada (1,10 g, fabricada por Ensui Sugar Refining Co., Ltd.) y glicina (1,10 g), y se obtuvo una solución (pH 7,8). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

10 Contenido de agua: 0,02 %.

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

Ejemplo 51

15 A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 41 se añadieron trehalosa (0,55 g) y L-alanina (0,55 g), y se obtuvo una solución (pH 7,4). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Contenido de agua: 0,03 %.

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 6.

20 **Ejemplo 52**

A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron trehalosa (0,28 g) y L-alanina (0,28 g), y se obtuvo una solución (pH 7,9). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Contenido de agua: 0,04 %.

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 6.

Ejemplo 53

30 A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron trehalosa (0,55 g) y L-alanina (0,55 g), y se obtuvo una solución (pH 7,9). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Contenido de agua: 0,04 %.

35 Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 6.

Ejemplo 54

40 A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron trehalosa (1,10 g) y L-alanina (1,10 g), y se obtuvo una solución (pH 7,8). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Contenido de agua: 0,04 %.

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 6.

Ejemplo 55

A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 42 se añadieron trehalosa (0,55 g) y L-alanina (0,55 g), y se obtuvo una solución (pH 8,4). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

50 Contenido de agua: 0,03 %.

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 6.

Ejemplo 56

55 A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron trehalosa (0,28 g) y L-alanina (0,28 g), y se obtuvo una solución (pH 8,0). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Contenido de agua: 0,02 %.

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

Ejemplo 57

60 A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 41 se añadieron trehalosa (0,55 g) y L-alanina (0,55 g), y se obtuvo una solución (pH 7,5). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

65 Contenido de agua: 0,01 %.

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

Ejemplo 58

- 5 A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 42 se añadieron trehalosa (0,55 g) y L-alanina (0,55 g), y se obtuvo una solución (pH 8,4). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.
Contenido de agua: 0,02 %.
Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 7.

10

Ejemplo 59

- 15 A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron trehalosa (1,10 g) y L-alanina (1,10 g), y se obtuvo una solución (pH 7,9). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.
Contenido de agua: 0,02 %.
Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 7.

Ejemplo 60

- 20 A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron D-sorbitol (0,28 g) y L-alanina (0,28 g), y se obtuvo una solución (pH 7,9). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.
Contenido de agua: 0,03 %.
Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 6.

25

Ejemplo 61

- 30 A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron D-sorbitol (0,28 g) y L-alanina (0,28 g), y se obtuvo una solución (pH 7,9). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.
Contenido de agua: 0,04 %.
Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 7.

Ejemplo 62

- 35 A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron D-manitol (1,10 g) y L-alanina (1,10 g), y se obtuvo una solución (pH 7,8). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.
40 Contenido de agua: 0,07 %.
Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 6.

Ejemplo 63

- 45 A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron D-manitol (1,10 g) y L-alanina (1,10 g), y se obtuvo una solución (pH 7,8). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.
Contenido de agua: 0,04 %.
Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 7.

50

Ejemplo 64

- 55 A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron azúcar blanca purificada (0,28 g, fabricada por Ensui Sugar Refining Co., Ltd.) y L-alanina (0,28 g), y se obtuvo una solución (pH 7,9). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.
Contenido de agua: 0,03 %.
Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 6.

Ejemplo 65

- 60 A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron azúcar blanca purificada (0,55 g, fabricada por Ensui Sugar Refining Co., Ltd.) y L-alanina (0,55 g), y se obtuvo una solución (pH 7,8). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.
65 Contenido de agua: 0,02 %.

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 6.

Ejemplo 66

5 A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron azúcar blanca purificada (1,10 g, fabricada por Ensui Sugar Refining Co., Ltd.) y L-alanina (1,10 g), y se obtuvo una solución (pH 7,8). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Contenido de agua: 0,03 %.

10 Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 6.

Ejemplo 67

15 A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron azúcar blanca purificada (0,28 g, fabricada por Ensui Sugar Refining Co., Ltd.) y L-alanina (0,28 g), y se obtuvo una solución (pH 7,9). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Contenido de agua: 0,02 %.

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

20

Ejemplo 68

25 A la preparación líquida (55 ml) producida de la misma manera que en el Ejemplo 7 se añadieron azúcar blanca purificada (1,10 g, fabricada por Ensui Sugar Refining Co., Ltd.) y L-alanina (1,10 g), y se obtuvo una solución (pH 7,8). Cada vial se llenó con la solución (10 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Contenido de agua: 0,02 %.

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

Ejemplo 69

30 A una suspensión del Compuesto A (36,0 g) en agua para inyección (400 ml) se añadió meglumina (46,2 g), y la mezcla se agitó para disolver el Compuesto A. Se añadió agua para inyección a la solución obtenida para dar un volumen total de 480 ml. Después de esto, la mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 8,6). Cada vial se llenó con la preparación líquida (8 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un cristal.

Contenido de agua: 0,02 %.

Método de liofilización: el mismo que en el Ejemplo 6.

Ejemplo Comparativo 1

40 A una suspensión del Compuesto A (13,8 g) en agua para inyección (50 ml) se añadió solución acuosa a 1 mol/l de hidróxido sódico, y la mezcla se agitó para disolver el Compuesto A. Después de esto, se añadió una cantidad adicional de solución acuosa a 1 mol/l de hidróxido sódico para ajustar el pH a 8,5. Se añadió agua para inyección a la solución para dar un volumen total de 161 ml. Después de esto, la mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 8,4). Cada vial se llenó con la preparación líquida (7 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un producto amorfo.

Contenido de agua: 2,2 %.

50

Método de liofilización

1. Los viales se enfriaron a una temperatura de bandeja de -60 °C para congelar el contenido.

55 2. La temperatura de los viales se aumentó a una temperatura de bandeja de -10 °C al vacío (50 Pa o inferior) y los viales se mantuvieron a la misma presión y a la misma temperatura durante 37 horas.

3. La temperatura de los viales se aumentó a una temperatura de bandeja de 0 °C y los viales se mantuvieron a la misma presión y a la misma temperatura durante 9 horas.

4. La temperatura de los viales se aumentó a una temperatura de bandeja de 10 °C y los viales se mantuvieron a la misma presión y a la misma temperatura durante 4 horas.

60 5. La temperatura de los viales se aumentó a una temperatura de bandeja de 20 °C y los viales se mantuvieron a la misma presión y a la misma temperatura durante 4 horas.

6. La temperatura de los viales se aumentó a una temperatura de bandeja de 40 °C y los viales se mantuvieron a la misma presión y a la misma temperatura durante 15 horas.

65

Ejemplo Comparativo 2

A una suspensión del Compuesto A (12,0 g) en agua para inyección (70 ml) se añadió solución acuosa a 1 mol/l de hidróxido sódico, y la mezcla se agitó para disolver el Compuesto A. Después de esto, se añadió una cantidad adicional de solución acuosa a 1 mol/l de hidróxido sódico para ajustar el pH a 8,5. Se añadió agua para inyección a la solución para dar un volumen total de 160 ml. Después de esto, la mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de 0,22 µm para obtener una preparación líquida (pH 8,5). Cada vial se llenó con la preparación líquida (8 ml), se liofilizó y a continuación se cerró herméticamente para obtener una preparación liofilizada de un producto amorfo.

Método de liofilización

1. Los viales se enfriaron a una temperatura de bandeja de -60 °C para congelar el contenido.
2. La temperatura de los viales se aumentó a una temperatura de bandeja de 50 °C al vacío (50 Pa o inferior) y los viales se mantuvieron a la misma presión y a la misma temperatura durante 39 horas.

Ejemplo de Ensayo 1: Solubilidad

A cada vial obtenido en los Ejemplos Comparativo y en los Ejemplos se añadió agua para inyección (10 ml) y los viales se agitaron manualmente. De ese modo, se midió el tiempo de disolución de la sustancia sólida. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Ejemplo N.º	Tiempo de disolución (segundos)	Ejemplo N.º	Tiempo de disolución (segundos)
2	5	38	5
5	5	39	8
6	18	40	8
7	28	41	19
8	25	42	10
9	18	43	31
10	9	44	17
11	10	45	9
12	18	46	5
13	17	47	5
14	14	48	13
15	9	49	9
16	13	50	5
17	17	51	5
18	16	52	7
19	16	53	5
20	8	54	5
21	18	55	5
22	14	56	9
23	21	57	5
24	9	58	5
25	12	59	7
26	11	60	5
27	20	61	5
28	12	62	5
29	18	63	9

Ejemplo N.º	Tiempo de disolución (segundos)	Ejemplo N.º	Tiempo de disolución (segundos)
30	8	64	5
31	4	65	5
32	4	66	5
33	5	67	6
34	7	68	8
35	4	69	7
36	3	Ejemplo Comparativo 1	60
37	5	Ejemplo Comparativo 2	65

El tiempo de disolución de una sal sódica amorfa (Ejemplo Comparativo 1) fue 60 segundos. El tiempo de disolución de una sal sódica amorfa (Ejemplo Comparativo 2) fue 65 segundos.

- 5 El tiempo de disolución de un cristal molido de un monohidrato de sal de meglumina (Ejemplo 2) fue 5 segundos. El cristal molido de una sal de meglumina exhibió una solubilidad más superior que la sal sódica amorfa.

El tiempo de disolución de una sal de meglumina amorfa (Ejemplo 5) fue 5 segundos. La sal de meglumina amorfa exhibió una solubilidad más superior que la sal sódica amorfa.

- 10 El tiempo de disolución de las preparaciones (Ejemplos 6 a 9, 41 a 44) producidas mediante una liofilización que incluyó una etapa de recocido fue de 10 a 31 segundos. La preparación producida mediante este proceso exhibió una solubilidad más superior que la sal sódica amorfa incluso aunque no estuviera molida.

- 15 El tiempo de disolución de las preparaciones (Ejemplos 10 a 13) que contenían aminoácidos como aditivo; las preparaciones (Ejemplos 14 a 19) que contenían sacáridos como aditivo; las preparaciones (Ejemplos 20 a 23) que contenían alcoholes azúcares como aditivo; las preparaciones (Ejemplos 24 a 26) que contenían sales como aditivo; una preparación (Ejemplo 27) que contenía creatinina como aditivo, una preparación (Ejemplo 28) que contenía urea como aditivo; una preparación (Ejemplo 29) que contenía amida del ácido nicotínico como aditivo; y una preparación (Ejemplo 30) que contenía trometamol como aditivo demostró que estas preparaciones exhiben una solubilidad mucho más superior que una sal sódica amorfa.

- 25 Además, los tiempos de disolución de las preparaciones (Ejemplos 31 a 34, 45, 46, 49 a 59, 64 a 68) que contenían aminoácidos y sacáridos, y las preparaciones (Ejemplos 35 a 40, 47, 60 a 63) que contenían aminoácidos y alcoholes azúcares están todos dentro del intervalo de 10 segundos y exhibieron de ese modo una solubilidad extremadamente superior.

Ejemplo de Ensayo 2: Aspecto

- 30 Se observó el aspecto. Como resultado, las preparaciones liofilizadas de los Ejemplos 7 y 8 tuvieron un aspecto uniforme sin señales de fusión. Además, las preparaciones de los Ejemplos 12, 15, 27, 31 a 33, 36, 38, 51, 55 y 59 fueron tortas uniformes sin señales de fusión. La superficie de las preparaciones fue lisa y el aspecto fue más satisfactorio. Las preparaciones que tuvieron un aspecto más preferente se obtuvieron mediante la mezcla de aditivos.

- 35 Ejemplo de Ensayo 3: Estabilidad (1)

- 40 Las preparaciones liofilizadas de los Ejemplos 7, 8, 10, 11, 13, 15, 20, 23, 31, 32, 36 y 40 se dejaron en reposo a 40 °C durante 6 meses y a continuación se comprobó el aspecto y la proporción residual del Compuesto A. Como resultado, no se observó ningún cambio de aspecto ni reducción del contenido del Compuesto A.

Ejemplo de Ensayo 4: Estabilidad (2)

- 45 Las preparaciones liofilizadas del Ejemplo 69 y del Ejemplo Comparativo 1 se irradiaron (1.200.000 1x · h) con una lámpara D65 (FLR20S-D-EDL-D65/M) y a continuación se observó su aspecto. Como resultado, no se observó ningún cambio de aspecto en la preparación del Ejemplo 69; mientras que la preparación del Ejemplo Comparativo 1 se volvió de color naranja-amarillo.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X de un cristal de una sal de meglumina (monohidrato) de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida;

5 La Figura 2 es un patrón de difracción de rayos X de una sal de meglumina amorfa de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida; y

La Figura 3 es un patrón de difracción de rayos X de un cristal de una sal de meglumina anhidra de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida.

10 **Aplicabilidad industrial**

Una preparación llena con una sal de meglumina de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida de la presente invención es superior en solubilidad y útil como preparación inyectable.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de meglumina de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida o un hidrato de la misma.
- 5 2. La sal de meglumina o un hidrato de la misma de acuerdo con la reivindicación 1, donde la sal de meglumina de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida o el hidrato de la misma es un cristal.
3. La sal de meglumina o un hidrato de la misma de acuerdo con la reivindicación 1, donde la sal de meglumina de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida es amorfa.
- 10 4. Una preparación inyectable que contiene una sal de meglumina de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida o un hidrato de la misma.
5. La preparación inyectable de acuerdo con la reivindicación 4, donde la sal de meglumina de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida o un hidrato de la misma es un cristal.
- 15 6. La preparación inyectable de acuerdo con la reivindicación 4, donde la sal de meglumina de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida o un hidrato de la misma es un producto amorfo.
- 20 7. La preparación inyectable de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, que contiene además un aminoácido y un sacárido, o un aminoácido y un alcohol azúcar.
8. Una preparación liofilizada que contiene una sal de meglumina de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida.
- 25 9. La preparación liofilizada de acuerdo con la reivindicación 8, donde la sal de meglumina de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida es un cristal.
10. La preparación liofilizada de acuerdo con la reivindicación 8, donde la sal de meglumina de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida es un producto amorfo.
- 30 11. La preparación liofilizada de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, que contiene además un aminoácido y un sacárido, o un aminoácido y un alcohol azúcar.
12. Un proceso para producir una preparación liofilizada que contiene un cristal de una sal de meglumina de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida, que comprende las etapas:
 - (1) enfriar una solución acuosa que contiene 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida y meglumina para producir un producto congelado amorfo de una sal de meglumina de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida;
 - (2) aumentar la temperatura del producto congelado amorfo para producir un producto congelado cristalino;
 - (3) enfriar de nuevo el producto congelado cristalino; y
 - (4) llevar a cabo la liofilización.
- 40 13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, donde la temperatura del producto congelado amorfo se aumenta hasta un intervalo de -20 a -5 °C en la etapa de aumentar la temperatura del producto congelado amorfo.
- 45

FIG. 1

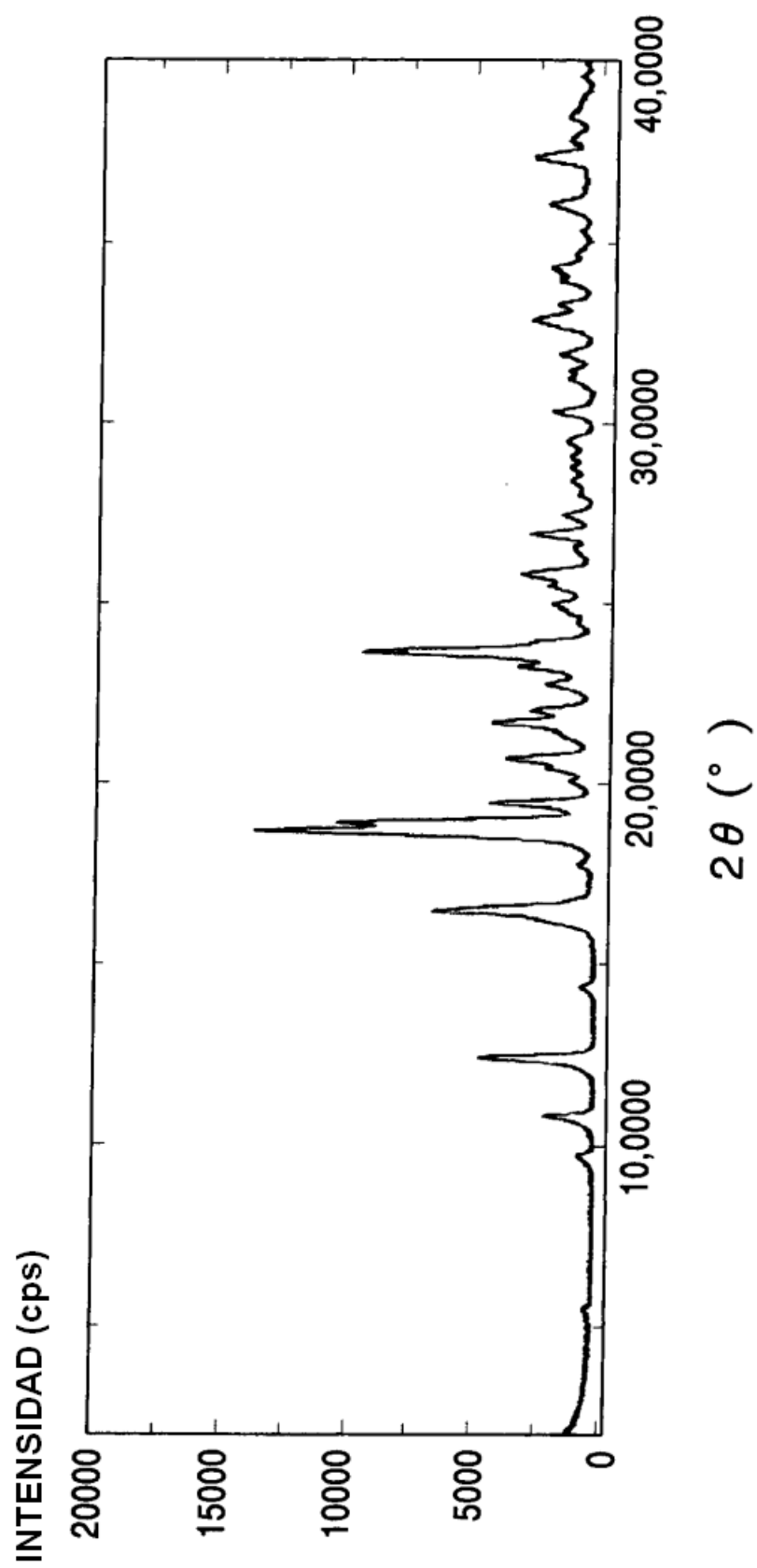


FIG. 2

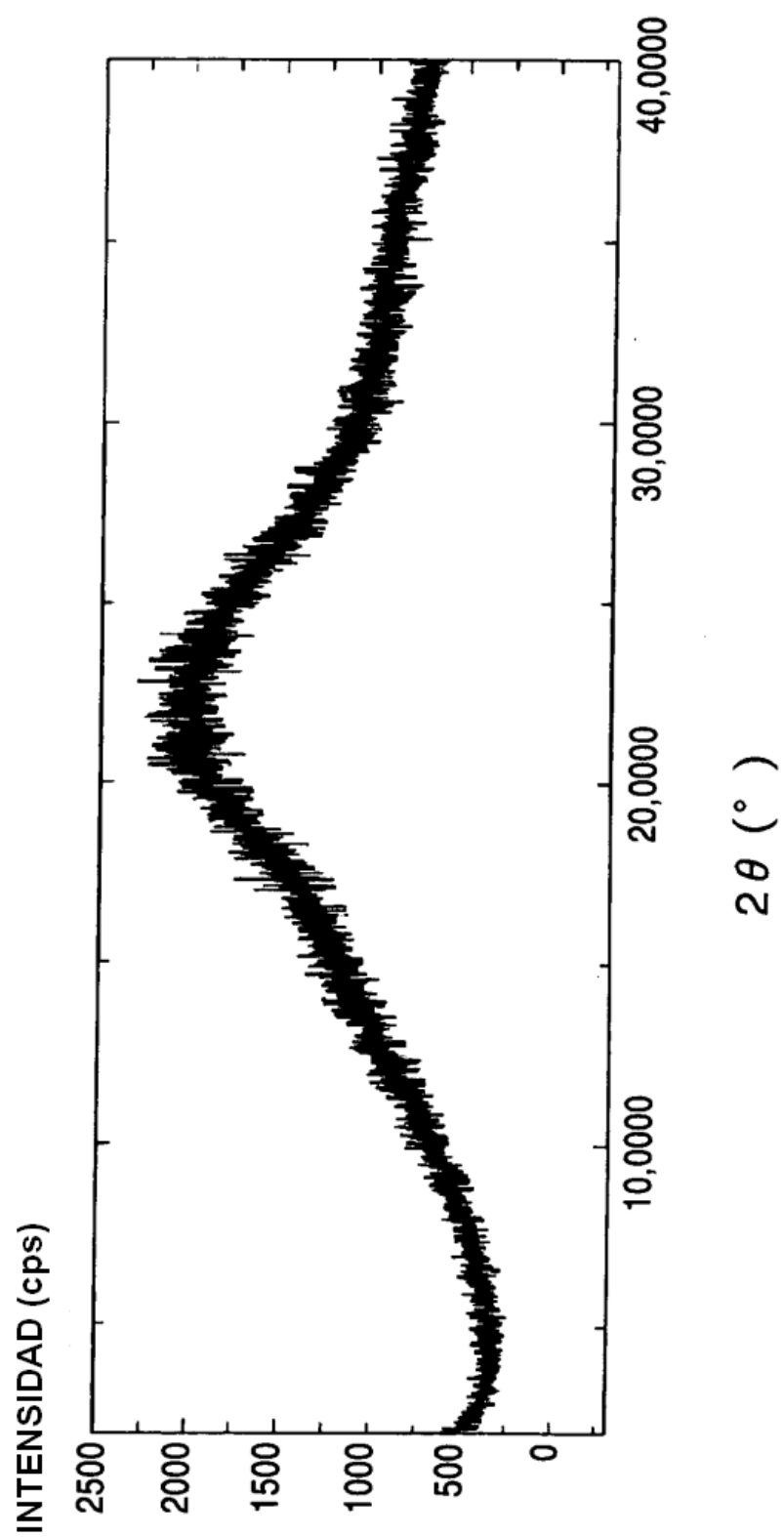


FIG. 3

