

明 細 書

発明の名称：

6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミドのナトリウム塩

技術分野

[0001] 本発明は、6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミド（以下、「化合物A」とする）のナトリウム塩の結晶およびそれを含有する注射用製剤ならびにその製造方法に関する。

背景技術

[0002] 近年、H1N1インフルエンザウイルスによる世界的なパンデミックが発生し、今後さらに強毒性のウイルスによるパンデミックの発生が危惧されている。

現在、インフルエンザの治療剤として、オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビルおよびアマンタジンなどが使用されている。しかし、これらの薬剤は、たとえば、次のような欠点を有している。オセルタミビルは、経口投与が困難な患者には投与できない。ザナミビルは、小児や高齢者へ投与し難い。ペラミビルは、投与時間がかかる。アマンタジンは、B型インフルエンザウイルスに無効であり、耐性ウイルスが出現している。ラニナミビルは、吸入薬であり、認知症患者および重症者には不向きであり、小児へも投与し難い。

さらに優れたインフルエンザの治療剤が、求められている。特に、経口投与が困難な患者、小児および高齢者へ投与できる注射剤が求められている。

[0003] 一方、医薬化合物の水への溶解性を改善する方法が多く報告されている。たとえば、水難溶性の医薬化合物を非晶質に変えて水への溶解性を向上させる方法が知られている。概して、非晶質は、対応する結晶よりも水への溶解性が優れる（特許文献1）。

[0004] 化合物Aまたはその塩は、優れた抗ウイルス活性を有し、ウイルス感染の

治療剤として有用である（特許文献2）。しかし、化合物Aは水に対する溶解度が低く、化合物Aまたはその塩の注射剤は、知られていない。

本発明者らは、化合物Aの水溶解性を向上させる目的で、塩基として汎用されている水酸化ナトリウムを用いて化合物Aのナトリウム塩の水溶液を調製した後、常法により、凍結乾燥製剤を製造した。この製造により、得られる化合物Aのナトリウム塩は、非晶質の乾燥粉末であり、速やかに溶解することが期待された。しかし、予想に反して、得られた凍結乾燥製剤は、溶解に長時間を要する難溶解性の凍結乾燥ケーキであった。すなわち、凍結乾燥製剤に溶解液を加えると、凍結乾燥ケーキは難溶性の塊状物質に変化し、溶解に長時間を要した。化合物Aのナトリウム塩の非晶質の凍結乾燥製剤は、溶解に長時間を要し、使用利便性が著しく損なわれた取り扱い難い製剤であった。

[0005] 一方、凍結乾燥製剤の調製法として、アニーリング工程を設ける方法が知られている。しかし、アニーリング工程が凍結乾燥製剤の溶解性に与える影響は、物質によって異なる。そのため、試行錯誤で研究が行われている（非特許文献1）。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特許第3413406号公報

特許文献2：国際公開第00／10569号パンフレット

非特許文献1：医薬品の開発、第11巻、393頁、2000年

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 溶解性に優れた化合物Aまたはその塩の注射用製剤が、求められている。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、上記目的を達成すべく、鋭意検討を重ねた結果、

（1）化合物Aのナトリウム塩（以下、「塩A」とする）の水に対する溶解

度が高いこと、

(2) 塩 A の結晶の溶解速度および粉砕した塩 A の結晶の溶解速度が著しく大きいこと、

(3) 塩 A の結晶および／または粉砕した塩 A の結晶が充填された製剤が、溶解性に優れていることを見出した。

すなわち、塩 A の溶液から結晶を析出させることにより、塩 A の結晶を製造することができる。この結晶は、水に対する溶解度が高く、溶解速度が著しく大きい。そのため、塩 A の結晶が充填された製剤は、溶解性に優れ、注射用製剤として有用である。

また、粉砕した塩 A の結晶は、水に対する溶解度が高く、溶解速度が著しく大きい。そのため、粉砕した塩 A の結晶が充填された製剤は、溶解性に優れ、注射用製剤として有用である。

[0009] 粉体をバイアルなどに充填する方法として、粉末充填法が知られている。しかし、粉末充填法は、溶液を小分けする方法に比べ、充填量を正確に制御することが難しく、微小な異物が混入しやすい。そのため、固形の注射剤の製造法としては、凍結乾燥による製造法が、最も信頼性が高い方法である。

本発明者らは、鋭意検討を重ねた結果、凍結乾燥に付す塩 A の水溶液の濃度の範囲、pH の範囲、一次凍結後の昇温時の温度（晶析温度）の範囲をコントロールすることにより、短い晶析時間で、しかも、溶解速度が著しく大きい塩 A の結晶の凍結乾燥製剤が製造できることを見出した。すなわち、凍結乾燥の一次凍結後に昇温する工程を設けることにより、塩 A の結晶を製造することができる。この結晶は、粉砕しなくても、水に対する溶解度が高く、溶解速度が著しく大きい。そのため、この結晶が充填された製剤は、溶解性に優れ、注射用製剤として有用である。

本発明者らは、さらに鋭意検討を重ねた結果、凍結乾燥に付す塩 A の水溶液に添加剤を配合することにより、さらに優れた凍結乾燥製剤が製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0010] 一方、水和物の結晶を脱水することにより、結晶から非晶質へ変化するこ

とが知られている。(Yu L., Advanced Drug Delivery Reviews、第48巻、第29頁、2001年)。

しかし、本発明の塩Aの結晶は、凍結乾燥時に脱水操作を施しても、非晶質に変化しない。しかも、本発明の塩Aの凍結乾燥製剤は、非晶質の凍結乾燥製剤に比べて、溶解速度が著しく大きく、安定性が極めて良好である。

本発明の製造法により、優れた塩Aの結晶の凍結乾燥製剤を製造することができる。この凍結乾燥製剤は、無菌性の確保および不溶性異物の除去が容易であり、利用価値の高い注射剤である。

[0011] すなわち、本発明は、以下のとおりである。

1. 塩Aまたはその水和物の結晶である。この結晶は、水に対する溶解度が高く、溶解速度が著しく大きい。
2. 塩Aまたはその水和物の結晶を含有する注射用製剤である。この注射用製剤は、溶解性に優れている。
3. 塩Aの結晶を含有する凍結乾燥製剤である。この凍結乾燥製剤は、溶解性に優れている。
4. (1) 塩Aを含有する水溶液を冷却して凍結体を製造する工程、(2) 凍結体を昇温する工程、(3) 凍結体を再度冷却する工程、(4) 凍結乾燥を行う工程、を含むことを特徴とする、塩Aの結晶を含有する凍結乾燥製剤の製造法である。この製造法により、短い晶析時間で、しかも、溶解速度が著しく大きい塩Aの結晶の凍結乾燥製剤を製造することができる。
5. 凍結体を昇温する工程における凍結体の到達温度が、 -15°C ～ -5°C の範囲である、前記4に記載の製造法である。凍結体の到達温度を -15°C ～ -5°C の範囲にすることにより、さらに優れた塩Aの結晶の凍結乾燥製剤を製造することができる。

発明の効果

[0012] 本発明の塩Aの結晶は、水に対する溶解性に優れ、注射用製剤の原薬として有用である。

また、本発明の塩Aの結晶が充填された製剤は、溶解性および安定性に優

れ、注射用製剤として有用である。

さらに、本発明の塩Aの結晶の製造法は、溶解性および安定性に優れた塩Aの結晶の凍結乾燥製剤の製造法として有用である。

発明を実施するための形態

[0013] 以下、本発明について詳述する。

化合物Aは、たとえば、特許文献2に記載の方法により、製造することができ。なお、化合物Aには、互変異性体である6-フルオロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジノカルボキサミドが存在する。本発明は、この化合物も包含する。

本発明の塩Aの結晶およびそれを含有する注射用製剤は、たとえば、次の製造法により、製造することができる。

[0014] 製造法1 塩Aの水和物1の結晶

化合物Aおよび塩基を水に加え、加熱溶解した後、2-プロパノールを添加し、析出した結晶を濾取することにより、塩Aの水和物1の結晶を製造することができる。

水の量は、化合物Aに対して1~50倍量 (v/w) であればよく、5~10倍量 (v/w) が好ましい。

塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウムが挙げられる。

塩基の量は、化合物Aに対して1.0当量以上であればよく、1.0~1.5当量が好ましい。

塩基との反応温度は、30~100℃であればよく、40~80℃が好ましい。2-プロパノールの量は、化合物Aに対して5~100倍量 (v/w) であればよく、10~30倍量 (v/w) が好ましい。

このようにして得られた塩Aの水和物1の結晶および/または粉碎した塩Aの水和物1の結晶を、バイアル等に充填することにより、注射用製剤を製造することができる。

[0015] 製造法2 塩Aの水和物2の結晶

化合物Aおよび塩基を水に加えて溶解した後、冷却し、析出した結晶を濾取することにより、塩Aの水和物2の結晶を製造することができる。

水の量は、化合物Aに対して1～50倍量 (v/w) であればよく、5～20倍量 (v/w) が好ましい。

塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウムが挙げられる。

塩基の量は、化合物Aに対して0.8～2当量であればよく、0.9～1.1当量が好ましい。

塩基との反応温度は、0～100℃であればよく、5～40℃が好ましい。

晶析操作の冷却温度は、0～20℃であればよく、0～5℃が好ましい。

このようにして得られた塩Aの水和物2の結晶および／または粉碎した塩Aの水和物2の結晶を、バイアル等に充填することにより、注射用製剤を製造することができる。

[0016] 製造法3 塩Aの無水物の結晶

塩Aの水和物2の結晶を-20～60℃で減圧下に静置することにより、塩Aの無水物の結晶を製造することができる。

静置する時間は、0.5～120時間であればよく、1～72時間が好ましい。

減圧度は、特に限定されないが、100Pa以下であればよく、50Pa以下が好ましい。

また、塩Aの水和物2の結晶を加熱下、静置することにより、塩Aの無水物の結晶を製造することができる。

加熱温度は、30℃以上であればよく、50℃～300℃が好ましく、50℃～150℃がより好ましい。

このようにして得られた塩Aの無水物の結晶および／または粉碎した塩Aの無水物の結晶を、バイアル等に充填することにより、注射用製剤を製造することができる。

また、塩Aの水和物2の結晶を粉碎した後、上記と同様に乾燥することによっても、塩Aの無水物の注射用製剤を製造することができる。

[0017] 製造法4 塩Aの結晶（凍結乾燥）

（1）第一工程（一次凍結工程）

化合物Aおよび塩基の水溶液を凍結させることにより、凍結体を得ることができる。

水の量は、化合物Aに対して10～100倍量（v/w）であればよく、10～50倍量（v/w）が好ましい。

塩基としては、たとえば、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウムが挙げられ、これらは、一種または二種以上を混合して用いることができる。

水溶液のpHは、4.0～10であればよく、6.5～8.5が好ましい。

一次凍結工程の温度は、崩壊温度以下であればよく、 -60°C ～ -30°C が好ましい。

一次凍結工程の時間は、1～10時間であればよく、2～5時間が好ましい。

[0018] （2）第二工程（アニーリング工程）

凍結体を昇温し、一定時間保持する（アニーリング）ことで、結晶化が進行し、結晶性の凍結体を得ることができる。

アニーリング工程の温度は、凍結体の融解が起きず、かつ、凍結体が凍結を維持できる範囲で結晶化が進行する温度であればよく、 -20°C ～ -2°C が好ましく、 -15°C ～ -5°C がより好ましい。

アニーリング工程の保持時間は、0.5～48時間であればよく、1～24時間が好ましい。

[0019] （3）第三工程（二次凍結工程）

次いで、結晶の凍結体を再度冷却する。

二次凍結の温度は、 -60°C ～ -30°C が好ましい。

二次凍結の時間は、1～10時間であればよく、1～5時間が好ましい。

[0020] （4）第四工程（凍結乾燥工程）

次いで、減圧処理を行うことにより、凍結乾燥製剤を製造することができる。

この工程は、通常実施される凍結乾燥の方法に従って行えばよいが、たとえば、一次乾燥工程および二次乾燥工程の2つの工程により、行うことができる。

一次乾燥工程は、減圧下、共晶点以下の品温を維持して実施されるが、凍結体からの水分の昇華に伴って温度低下が起きるため、機器の設定温度は、共晶点以上でもよい。

凍結体の温度は、 $-40\sim-3^{\circ}\text{C}$ であればよく、 $-30\sim-5^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

このときの機器の設定温度は、 $-20\sim60^{\circ}\text{C}$ であればよく、 $-10\sim50^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

一次乾燥工程の減圧度は、特に限定されないが、 100Pa 以下であればよく、 50Pa 以下が好ましい。

昇華する水分が減少するに伴い、温度低下が緩和になり、この結果として品温が上昇し、品温と設定温度がほぼ一致する。通常、この時点进行一次乾燥工程の完了と判断する。

次いで、二次乾燥工程を実施する。

二次乾燥工程は、室温以上で実施され、 $30\sim60^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

二次乾燥工程では水分の脱離を促進させるために減圧度を高めるのがよい。減圧度は、 $0.5\sim50\text{Pa}$ であればよく、 $1\sim5\text{Pa}$ が好ましい。

二次乾燥工程は、品温と設定温度がほぼ一致し、品温の変化がほぼなくなる時点まで行えばよい。

[0021] この製造法で製造された塩Aの結晶の粉末X線回折のパターンは、製造法3で製造された塩Aの無水物の結晶の粉末X線回折のパターンと同一であった。すなわち、この製造法により、塩Aの無水物の結晶の凍結乾燥製剤を製造することができる。

なお、本発明の凍結乾燥製剤の製造において、滅菌処理などは、通常行われる手順に従って実施すればよい。

本発明の製造法は、有機溶媒を使用しないため、凍結乾燥製剤には残留溶媒が存在しない。

本発明の凍結乾燥製剤は、人体に対して安全である。

[0022] 特に記載のない場合、粉末X線回折の測定条件は、以下のとおりである。

粉末X線回折の測定条件

使用X線：CuK α

加電圧：40kV

加電流：40mA

走査軸：2 θ

走査範囲：2 θ = 2~40°

なお、粉末X線回折による特徴的なピークは、測定条件により変動することがある。一般に、2 θ は、 $\pm 0.2^\circ$ の範囲内で誤差が生じる。従って、「2 θ で表されるX°の回折角度」は、「2 θ で表される((X-0.2)~(X+0.2))°の回折角度」を意味する。

[0023] 本発明の塩Aの結晶としては、水和物1の結晶、水和物2の結晶および無水物の結晶が挙げられる。また、結晶においては、種々の形状の結晶を包含する。

[0024] 本発明の塩Aを含有する凍結乾燥製剤には、溶解性の改良のための添加物を加えることができる。

添加物を加えることにより、アニーリング工程の温度幅を広げることができる。

添加物としては、アミノ酸類、ポリエーテル類、糖類、糖アルコール類、塩類、尿素、エチル尿素、クレアチニン、ニコチン酸アミド、トロメタモール、精製大豆レシチン、卵白アルブミン、ウシ血清アルブミンおよびポリソルベート類などが挙げられ、これらは、一種または二種以上を混合して用いることができる。

[0025] アミノ酸類としては、グリシン、L-アラニン、L-フェニルアラニン、L-バリン、L-ロイシン、L-イソロイシン、タウリン、DL-メチオニン、L-トレオニン、L-グルタミン、L-グルタミン酸ナトリウム、アセチルトリプトファンおよびL-ヒスチジンなどが挙げられ、L-アラニン、

Ｌ－フェニルアラニン、Ｌ－バリン、Ｌ－ロイシン、Ｌ－イソロイシン、タウリン、ＤＬ－メチオニン、Ｌ－グルタミンおよびＬ－ヒスチジンが好ましく、Ｌ－ロイシン、Ｌ－イソロイシンおよびＬ－バリンがより好ましい。

ポリエーテル類としては、ポリエチレングリコール３００、ポリエチレングリコール４００、ポリエチレングリコール６００およびポリエチレングリコール４０００が挙げられ、ポリエチレングリコール４００が好ましい。

糖類としては、トレハロース、マルトース、ブドウ糖、乳糖、精製白糖、果糖、デキストラン４０およびシクロデキストリンなどが挙げられ、デキストラン４０が好ましい。

糖アルコール類としては、Ｄ－ソルビトール、キシリトール、イノシトールおよびＤ－マンニトールなどが挙げられる。

塩類としては、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、Ｌ－酒石酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムおよびカプリル酸ナトリウムなどが挙げられる。

ポリソルベート類としては、ポリソルベート２０およびポリソルベート８０などが挙げられ、ポリソルベート８０が好ましい。

[0026] 好ましい添加物としては、アミノ酸類、ポリエーテル類、糖類、尿素およびポリソルベート類が挙げられる。

[0027] さらに、製造法４の第一工程において、化合物Ａおよび塩基の水溶液のｐＨを制御することにより、凍結乾燥製剤の溶解性を改良することができる。

化合物Ａおよび塩基の水溶液のｐＨは、４．０～１０であればよく、６．５～８．５が好ましく、６．５～７．５がより好ましい。

[0028] また、本発明の製剤は、必要に応じ、通常使用される浸透圧調節剤、ｐＨ調節剤、緩衝剤、可溶化剤、安定化剤、界面活性剤、無痛化剤および／または保存剤などを添加してもよい。

浸透圧調節剤としては、塩化ナトリウム、グリセリンおよびプロピレングリコールなどが挙げられる。

ｐＨ調節剤および／または緩衝剤としては、塩酸、リン酸、硫酸、メタンス

ルホン酸、酢酸、乳酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸および安息香酸などの酸；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウムおよび亜硫酸ナトリウムなどの塩；水酸化ナトリウム、トロメタモール、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ＬーアルギニンおよびＬーリジンなどの塩基が挙げられる。

可溶化剤としては、マクロゴールおよび精製大豆レシチンなどが挙げられる。

[0029] 安定化剤としては、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム、ピロリン酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、メタスルホ安息香酸ナトリウム、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート、エチレンジアミン、エデト酸ナトリウム、チオグリコール酸、グルコン酸ナトリウム、Ｌーグルタミン酸カリウム、Ｌーリジン－Ｌーグルタマート、コンドロイチン硫酸ナトリウム、アルブミン、Ｌーアスパラギン酸、Ｌーシステインおよびジブチルヒドロキシトルエンなどが挙げられる。

界面活性剤としては、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールおよびポリソルベートなどが挙げられる。

無痛化剤としては、リドカイン、プロカイン、メプリルカインおよびベンジルアルコールなどが挙げられる。

保存剤としては、クレゾール、フェノール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ベンザルコニウム塩化物およびベンゼトニウム塩化物などが挙げられる。

[0030] 本発明の注射用製剤中の有効成分の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の形態、その他の条件などに応じて適宜決定されるが、通常成人に対して１日０.１～１００mg/kgを投与すればよい。

本発明の注射用製剤中の化合物Aの含有量は、10～6000mg、好ましくは、100～2000mgである。

本発明の注射用製剤中に配合される、溶解性の改良のための添加物は、化合物Aに対し、0.1～100% (w/w)、好ましくは3～50% (w/w) である。

実施例

[0031] 以下、本発明を実施例および試験例で説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

含水率は、カルフイッシャー法で測定した。

[0032] 実施例 1

化合物A 5.0gおよび炭酸水素ナトリウム2.8gの水35mLおよび2-プロパノール35mL懸濁液を76℃に加熱し、溶解した。2-プロパノール70mLを40℃で滴下した後、5℃まで冷却し、同温度で1時間攪拌した。固形物を濾取し、黄色の塩Aの水和物1の結晶5.3gを得た。

含水率：5.5%

得られた結晶100.5mgを蒸留水120mLに溶解後、0.1mol/L塩酸により電位差滴定を行った。その結果、得られた結晶は、1ナトリウム塩であった。

結晶の粉末X線回折を図1および表1に示す。

結晶の熱重量分析を図4に示す。136～201℃において水0.5当量の重量減少が認められた。

[0033] [表1]

2 θ	d	相対強度
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

[0034] 実施例 2

実施例 1 で得られた結晶を粉砕し、粉末を得た。この粉末718mgをバイアルに充填し、注射用製剤を得た。

[0035] 実施例 3

化合物 A 51.4gの注射用水の懸濁液に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH8.5となるように1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を追加した。注射用水を加え、全量600mLとした後、0.22 μ mメンブランフィルターで濾過し、調製液（pH8.5）を得た。この調製液を0℃まで冷却し、同温度で4日間静置した。固形物を濾取し、黄色の塩 A の水和物 2 の結晶を得た。

結晶の粉末 X 線回折を図 2 および表 2 に示す。

結晶の熱重量分析を図 5 および図 6 に示す。

熱重量分析の測定は、昇温速度5℃/minで行った。

70～84℃において水1.5当量の重量減少が認められた（図 5）。30℃～97℃において水2当量の重量減少が認められた（図 6）。

単結晶 X 線解析の結果、塩 A の水和物 2 は、2 水和物であった。

[0036] [表2]

2 θ	d	相対強度
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

[0037] 実施例 4

実施例 3 で得られた結晶を粉砕し、粉末を得た。この粉末787mgをバイアルに充填し、注射用製剤を得た。

[0038] 実施例 5

実施例 3 で得られた結晶400mgを40℃で真空下（50Pa以下）に64時間静置し、無水物の結晶を得た。

含水率：0.18%

結晶の粉末X線回折を図3および表3に示す。

[0039] [表3]

2θ	d	相対強度
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

[0040] 実施例 6

化合物 A 30.0gの注射用水懸濁液に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH8.5となるように1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を追加した。注射用水を加え、全量400mLとした後、0.22μmメンブランフィルターで濾過し、調製液（pH8.4）を得た。調製液を8mLずつバイアルに充填し、凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

含水率：0.31%

凍結乾燥製剤の粉末X線回折のパターンは、実施例5と一致した。

凍結乾燥の方法

1. 棚温度-60℃でバイアルを冷却し、内容物を凍結した。
2. 棚温度-5℃に昇温し、同温度で24時間保持した。
3. 棚温度-55℃以下に冷却し、同温度で2時間保持した。
4. 真空中（50Pa以下）、棚温度10℃に昇温し、同圧力、同温度で30時間保持した。
5. 棚温度20℃に昇温し、同圧力、同温度で2時間保持した。
6. 棚温度40℃に昇温し、同圧力、同温度で12時間保持した。

[0041] 実施例 7

化合物 A 30.0gの注射用水180mL懸濁液に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH8.5となるように1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を追加した。注射用水を加え、全量400mLとした後、0.22μmメンブランフィルターで濾過し、調製液（pH8.4）を得た。調製液を8mLずつバイアルに充填し

、凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

含水率：0.12%

凍結乾燥製剤の粉末X線回折のパターンは、実施例5と一致した。

凍結乾燥の方法

1. 棚温度-60℃でバイアルを冷却し、内容物を凍結した。
2. 棚温度-10℃に昇温し、同温度で24時間保持した。
3. 棚温度-55℃以下に冷却し、同温度で2時間保持した。
4. 真空下（50Pa以下）、棚温度10℃に昇温し、同圧力、同温度で48時間保持した。
5. 棚温度20℃に昇温し、同圧力、同温度で2時間保持した。
6. 棚温度40℃に昇温し、同圧力、同温度で20時間保持した。

[0042] 実施例8

化合物A 30.0gの注射用水懸濁液に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH8.5となるように1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を追加した。注射用水を加え、全量400mLとし、溶解液（pH8.5）を得た。この液を0.22μmメンブランフィルターで濾過し、調製液を得た。調製液を8mLずつバイアルに充填し、凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

含水率：0.37%

凍結乾燥製剤の粉末X線回折のパターンは、実施例5と一致した。

凍結乾燥の方法

1. 棚温度-60℃でバイアルを冷却し、内容物を凍結した。
2. 棚温度-15℃に昇温し、同温度で24時間保持した。
3. 棚温度-55℃以下に冷却し、同温度で2時間保持した。
4. 真空下（50Pa以下）、棚温度10℃に昇温し、同圧力、同温度で24時間保持した。
5. 棚温度20℃に昇温し、同圧力、同温度で2時間保持した。
6. 棚温度40℃に昇温し、同圧力、同温度で12時間保持した。

[0043] 実施例9

化合物 A 75.0g の注射用水 420mL 懸濁液に 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH7.0 となるように 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を追加した。注射用水を加え、全量 1000mL とした後、0.22 μ m メンブランフィルターで濾過し、調製液 (pH7.0) を得た。調製液を 8mL ずつバイアルに充填し、凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

含水率 : 0.08%

凍結乾燥製剤の粉末 X 線回折のパターンは、実施例 5 と一致した。

凍結乾燥の方法

1. 棚温度 -60℃ でバイアルを冷却し、内容物を凍結した。
2. 棚温度 -10℃ に昇温し、同温度で 24 時間保持した。
3. 棚温度 -55℃ 以下に冷却し、同温度で 2 時間保持した。
4. 真空下 (50Pa 以下)、棚温度 40℃ に昇温し、同圧力、同温度で 70 時間保持した。

[0044] 実施例 10

化合物 A 46.2g の注射用水 1000mL 懸濁液に 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH8.5 となるように 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を追加した。注射用水を加え、全量 1848mL とした後、0.22 μ m メンブランフィルターで濾過し、調製液 (pH8.3) を得た。調製液を 24mL ずつバイアルに充填し、凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

含水率 : 0.16%

凍結乾燥の方法 : 実施例 9 と同様

[0045] 実施例 11

化合物 A 75.0g の注射用水 440mL 懸濁液に 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH7.0 となるように 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を追加し、注射用水を加え、全量 1000mL とした。この液 688mL に注射用水 1376mL を加えた後、0.22 μ m メンブランフィルターで濾過し、調製液 (pH7.0) を得た。調製液を 24mL ずつバイアルに充填し、凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

含水率：0.17%

凍結乾燥の方法：実施例 9 と同様

[0046] 実施例 1 2

化合物 A 24.0g の注射用水 140mL 懸濁液に 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH6.5 となるように 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を追加した。注射用水を加え、全量 960mL とした後、0.22 μ m メンブランフィルターで濾過し、調製液 (pH6.5) を得た。調製液を 24mL ずつバイアルに充填し、凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

含水率：0.20%

凍結乾燥の方法：実施例 9 と同様

[0047] 実施例 1 3

化合物 A 12.0g および L-ロイシン 2.00g の注射用水 380mL 懸濁液に 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH8.5 となるように 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を追加した。注射用水を加え、全量 480mL とした後、0.22 μ m メンブランフィルターで濾過し、調製液 (pH8.4) を得た。調製液を 24mL ずつバイアルに充填し、凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

含水率：0.27%

凍結乾燥の方法：実施例 9 と同様

[0048] 実施例 1 4

化合物 A 12.0g および L-ロイシン 2.00g の注射用水 380mL 懸濁液に 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH8.0 となるように 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を追加した。注射用水を加え、全量 480mL とした後、0.22 μ m メンブランフィルターで濾過し、調製液 (pH7.9) を得た。調製液を 24mL ずつバイアルに充填し、凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

含水率：0.27%

凍結乾燥の方法：実施例 9 と同様

[0049] 実施例 1 5

化合物 A 12.0g および L-ロイシン 2.00g の注射用水 380mL 懸濁液に 1mol/L 水

酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH7.5となるように1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を追加した。注射用水を加え、全量480mLとした後、0.22 μ mメンブランフィルターで濾過し、調製液（pH7.4）を得た。調製液を24mLずつバイアルに充填し、凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

含水率：0.10%

凍結乾燥の方法：実施例9と同様

[0050] 実施例16

化合物A 12.0gおよびL-ロイシン2.00gの注射用水380mL懸濁液に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH7.0となるように1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を追加した。注射用水を加え、全量480mLとした後、0.22 μ mメンブランフィルターで濾過し、調製液（pH7.0）を得た。調製液を24mLずつバイアルに充填し、凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

含水率：0.06%

凍結乾燥製剤の粉末X線回折のパターンには、実施例5で認められた塩Aの無水物の結晶のピークが認められた。

凍結乾燥の方法：実施例9と同様

[0051] 実施例17

化合物A 75.0gの注射用水420mL懸濁液に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH7.0となるように1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を追加し、注射用水を加え、全量1000mLとした。この液160mLにタウリン2.00gを添加、溶解した後、0.22 μ mメンブランフィルターで濾過し、調製液（pH7.0）を得た。調製液を8mLずつバイアルに充填し、凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

含水率：0.22%

凍結乾燥製剤の粉末X線回折のパターンには、実施例5で認められた塩Aの無水物の結晶のピークが認められた。

凍結乾燥の方法：実施例9と同様

[0052] 実施例18

化合物 A 75.0g の注射用水 420mL 懸濁液に 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH7.0 となるように 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を追加した。注射用水を加え、全量 1000mL とした後、0.22 μ m メンブランフィルターで濾過し、調製液 (pH7.0) を得た。調製液を 8mL ずつバイアルに充填し、L-ヒスチジン 0.10g を添加し、溶解液を得た。凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

凍結乾燥の方法

1. 棚温度 -60°C でバイアルを冷却し、内容物を凍結した。
2. 棚温度 -10°C に昇温し、同温度で 24 時間保持した。
3. 棚温度 -55°C 以下に冷却し、同温度で 2 時間保持した。
4. 真空下 (50Pa 以下)、棚温度 10°C に昇温し、同圧力、同温度で 85 時間保持した。
5. 棚温度 20°C に昇温し、同圧力、同温度で 2 時間保持した。
6. 棚温度 40°C に昇温し、同圧力、同温度で 20 時間保持した。

[0053] 実施例 19

化合物 A 75.0g の注射用水 420mL 懸濁液に 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH7.0 となるように 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を追加した。注射用水を加え、全量 1000mL とした後、0.22 μ m メンブランフィルターで濾過し、調製液 (pH7.0) を得た。調製液を 8mL ずつバイアルに充填し、L-フェニルアラニン 0.10g を添加し、溶解液を得た。凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

凍結乾燥の方法：実施例 9 と同様

[0054] 実施例 20

化合物 A 75.0g の注射用水 420mL 懸濁液に 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH7.0 となるように 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を追加した。注射用水を加え、全量 1000mL とした後、0.22 μ m メンブランフィルターで濾過し、調製液 (pH7.0) を得た。調製液を 8mL ずつバイアルに充填し、L-グルタミン 0.30g を添加し、溶解液を得た。凍結乾燥後、密栓し、結晶

の凍結乾燥製剤を得た。

凍結乾燥の方法：実施例 9 と同様

[0055] 実施例 2 1

化合物 A 16.2g の注射用水懸濁液に 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH7.0 となるように 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を追加した。注射用水を加え、全量 216mL とした後、0.22 μ m メンブランフィルターで濾過し、調製液を得た。この液 40mL に L-ロイシン 0.50g を添加し、溶解液（pH7.0）を得た。溶解液を 8mL ずつバイアルに充填し、凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

凍結乾燥の方法：実施例 9 と同様

[0056] 実施例 2 2

化合物 A 24.0g および L-ロイシン 0.80g の注射用水 780mL 懸濁液に 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH7.0 となるように 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を追加した。注射用水を加え、全量 960mL とした後、0.22 μ m メンブランフィルターで濾過し、調製液（pH7.0）を得た。調製液を 24mL ずつバイアルに充填し、凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

含水率：0.10%

凍結乾燥の方法：実施例 9 と同様

[0057] 実施例 2 3

化合物 A 24.0g の注射用水 780mL 懸濁液に 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH7.0 となるように 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を追加した。注射用水を加え、全量 960mL とした後、0.22 μ m メンブランフィルターで濾過し、調製液（pH7.0）を得た。この液 72mL に L-アラニン 0.30g を添加し、溶解液を得た。溶解液を 24mL ずつバイアルに充填し、凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

凍結乾燥の方法：実施例 9 と同様

[0058] 実施例 2 4

化合物 A 67.5g の注射用水 400mL 懸濁液に 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を

加え、攪拌して溶解し、pH7.0となるように1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を追加し、注射用水を加え、全量900mLとした。この液800mLに注射用水1600mLを加えた後、0.22 μ mメンブランフィルターで濾過し、調製液を得た。この液240mLにL-イソロイシン0.20gを添加し、溶解液（pH6.9）を得た。溶解液を24mLずつバイアルに充填し、凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

凍結乾燥の方法：実施例9と同様

[0059] 実施例25

化合物A 67.5gの注射用水400mL懸濁液に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH7.0となるように1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を追加し、注射用水を加え、全量900mLとした。この液800mLに注射用水1600mLを加え調製液を得た。この液600mLにL-イソロイシン2.50gを添加、溶解した後、0.22 μ mメンブランフィルターで濾過し、調製液（pH6.9）を得た。調製液を24mLずつバイアルに充填し、凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

含水率：0.12%

凍結乾燥の方法：実施例9と同様

[0060] 実施例26

化合物A 67.5gの注射用水400mL懸濁液に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH7.0となるように1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を追加し、注射用水を加え、全量900mLとした。この液800mLに注射用水1600mLを加えた後、0.22 μ mメンブランフィルターで濾過し、調製液を得た。この液96mLにL-バリン0.41gを添加し、溶解液（pH6.9）を得た。溶解液を24mLずつバイアルに充填し、凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

凍結乾燥の方法：実施例9と同様

[0061] 実施例27

化合物A 24.0gの注射用水780mL懸濁液に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH7.0となるように1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を

追加した。注射用水を加え、全量960mLとした後、0.22 μ mメンブランフィルターで濾過し、調製液（pH7.0）を得た。この液72mLにD L -メチオニン0.30gを添加し、溶解液を得た。溶解液を24mLずつバイアルに充填し、凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

凍結乾燥の方法：実施例9と同様

[0062] 実施例28

化合物A30.0gおよび尿素5.00gの注射用水150mL懸濁液に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH8.5となるように1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を追加した。注射用水を加え、全量400mLとした後、0.22 μ mメンブランフィルターで濾過し、調製液（pH8.5）を得た。調製液を8mLずつバイアルに充填し、凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

含水率：0.89%

凍結乾燥の方法：実施例7と同様

[0063] 実施例29

化合物A75.0gの注射用水440mL懸濁液に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH7.0となるように1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を追加し、注射用水を加え、全量1000mLとした。この液688mLに注射用水1376mLを加えた後、0.22 μ mメンブランフィルターで濾過し、調製液（pH7.0）を得た。この液106mLにポリソルベート8035.0mgを添加し、溶解液を得た。溶解液を24mLずつバイアルに充填し、凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

凍結乾燥の方法：実施例9と同様

[0064] 実施例30

化合物A25.0gの注射用水800mL懸濁液に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH7.0となるように1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を追加し、注射用水を加え、全量1000mLとした。この液600mLにポリエチレングリコール4002.60gを添加、溶解した後、0.22 μ mメンブランフィルターで濾過し、調製液（pH7.0）を得た。調製液を24mLずつバイアルに充填し、凍結

乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

含水率：0.02%

凍結乾燥の方法：実施例9と同様

[0065] 実施例3 1

化合物A 75.0gの注射用水420mL懸濁液に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH7.0となるように1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を追加し、注射用水を加え、全量1000mLとした。この液264mLに注射用水726mLを加えた後、0.22 μ mメンブランフィルターで濾過し、調製液（pH6.9）を得た。調製液を30mLずつバイアルに充填し、デキストラン40 0.30gを添加し、溶解液を得た。凍結乾燥後、密栓し、結晶の凍結乾燥製剤を得た。

凍結乾燥の方法：実施例9と同様

[0066] 比較例1

化合物A 13.8gの注射用水50mL懸濁液に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌して溶解し、pH8.5となるように1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を追加した。注射用水を加え、全量161mLとした後、0.22 μ mメンブランフィルターで濾過し、調製液（pH8.4）を得た。調製液を7mLずつバイアルに充填し、凍結乾燥後、密栓し、非晶質の凍結乾燥製剤を得た。

含水率：2.2%

凍結乾燥の方法

1. 棚温度-60℃でバイアルを冷却し、内容物を凍結した。
2. 真空下（50Pa以下）、棚温度-10℃に昇温し、同圧力、同温度で37時間保持した。
3. 棚温度0℃に昇温し、同圧力、同温度で9時間保持した。
4. 棚温度10℃に昇温し、同圧力、同温度で4時間保持した。
5. 棚温度20℃に昇温し、同圧力、同温度で4時間保持した。
6. 棚温度40℃に昇温し、同圧力、同温度で15時間保持した。

[0067] 比較例2

化合物A 12.0gの注射用水70mL懸濁液に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加

え、攪拌して溶解した後、pH8.5となるように1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を追加した。注射用水を加え、全量160mLとした後、0.22 μ mメンブランフィルターで濾過し、調製液（pH8.5）を得た。調製液を8mLずつバイアルに充填し、凍結乾燥後、密栓し、非晶質の凍結乾燥製剤を得た。

凍結乾燥の方法

1. 棚温度-60℃でバイアルを冷却し、内容物を凍結した。
2. 真空下（50Pa以下）、棚温度50℃に昇温し、同圧力、同温度で39時間保持した。

[0068] 試験例 1 溶解性

実施例および比較例で得られたバイアルに注射用水10mLを加えて手で振盪し、固体が溶解するまでの時間を測定した。結果を表4に示す。

[0069]

[表4]

実施例番号	溶解時間(秒)
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
比較例1	60
比較例2	65

[0070] 非晶質（比較例１）の溶解時間は、60秒であった。非晶質（比較例２）の溶解時間は、65秒であった。

一方、水和物１の粉碎品（実施例２）および水和物２の粉碎品（実施例４）の溶解時間は、それぞれ15秒、20秒であった。結晶の粉碎品は、非晶質よりも優れた溶解性を示した。

アニーリング工程を含む凍結乾燥により、製造された製剤（実施例７）の溶解時間は、25秒であった。この製造法で製造された製剤は、粉碎しなくても、非晶質よりも優れた溶解性を示した。

また、実施例７と同様にして、pH7.0に調整した溶液を凍結乾燥した製剤（

実施例 9) の溶解時間は、22秒であり、実施例 7 よりもさらに優れた溶解性を示した。

[0071] 実施例 7 の方法に準じて、pH8.5に調整した溶液24mLを凍結乾燥した製剤（実施例 10）の溶解時間は、26秒であった。一方、pH7.0に調整した溶液24mLを凍結乾燥した製剤（実施例 11）の溶解時間は、14秒であった。また、pH6.5に調整した溶液24mLを凍結乾燥した製剤（実施例 12）の溶解時間は、13秒であった。pHを低下させることにより、溶解時間の短縮が認められた。

[0072] 添加物として L-ロイシンを含有し、pH8.5に調整した溶液24mLを凍結乾燥した製剤（実施例 13）の溶解時間は、19秒であった。L-ロイシンを含有しない製剤（実施例 10）よりも、溶解時間の短縮が認められた。

さらに、pHを低下させた製剤（実施例 14～16）の溶解時間は、6～13秒であった。pHを低下させることにより、溶解時間の短縮が認められた。

[0073] 添加物としてアミノ酸を含有する製剤（実施例 17～27）、尿素を含有する製剤（実施例 28）、ポリソルベート 80 を含有する製剤（実施例 29）、ポリエチレングリコール 400 を含有する製剤（実施例 30）およびデキストラン 40 を含有する製剤（実施例 31）の溶解時間は、いずれも 20 秒以内であり、非晶質よりもはるかに優れた溶解性を示した。

[0074] 試験例 2 安定性（1）

実施例 1、7、9、10、11、12、25、28 および 29 の製剤を 60℃で1ヶ月間静置し、外観を観察した。その結果、変化は認められなかった。

[0075] 試験例 3 安定性（2）

実施例 1、10、15、16、22 および比較例 1 の製剤を D65 ランプ（FLR20S-D-EDL-D65/M）を用いて照射（120万 lx・hr）し、外観を観察した。その結果、実施例 1、10、15、16 および 22 に変化は認められなかった。一方、比較例 1 は橙黄色に着色した。

図面の簡単な説明

[0076] [図1] 6-フルオロ-3-ヒドロキシー-2-ピラジンカルボキサミドのナトリウム塩の水和物 1 の結晶の粉末 X 線回折パターンである。

[図2] 6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミドのナトリウム塩の水和物2の結晶の粉末X線回折パターンである。

[図3] 6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミドのナトリウム塩の無水物の結晶の粉末X線回折パターンである。

[図4] 6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミドのナトリウム塩の水和物1の結晶の熱重量分析パターンである。

[図5] 6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミドのナトリウム塩の水和物2の結晶の熱重量分析パターンである（水1.5当量の重量減少）。

[図6] 6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミドのナトリウム塩の水和物2の結晶の熱重量分析パターンである（水2当量の重量減少）。

産業上の利用可能性

[0077] 本発明の6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミドのナトリウム塩の結晶が充填された製剤は、溶解性に優れ、注射用製剤として有用である。

請求の範囲

- [請求項1] 6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミドのナトリウム塩またはその水和物の結晶。
- [請求項2] 6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミドのナトリウム塩またはその水和物の結晶を含有する注射用製剤。
- [請求項3] 6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミドのナトリウム塩の結晶を含有する凍結乾燥製剤。
- [請求項4] (1) 6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミドのナトリウム塩を含有する水溶液を冷却して凍結体を製造する工程、
(2) 凍結体を昇温する工程、(3) 凍結体を再度冷却する工程、
(4) 凍結乾燥を行う工程、を含むことを特徴とする、6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミドのナトリウム塩の結晶を含有する凍結乾燥製剤の製造法。
- [請求項5] 凍結体を昇温する工程における凍結体の到達温度が、 $-15\sim-5^{\circ}\text{C}$ の範囲である、請求項4に記載の製造法。