

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メグルミン塩

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）のメグルミン塩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、常法によって凍結乾燥製剤を製造した。この製造によって得られる化合物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のメグルミン塩（以下、「塩A」とする）に非晶質および結

晶が存在すること、

(2) 塩 A の水に対する溶解度が高いこと、

(3) 塩 A の非晶質の水に対する溶解速度、塩 A の結晶の水に対する溶解速度および粉碎した塩 A の結晶の水に対する溶解速度が著しく大きいこと、

(4) 塩 A の非晶質、塩 A の結晶および／または粉碎した塩 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 の水溶液を凍結乾燥することにより、塩 A の非晶質を製造することができる。この非晶質は、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 の非晶質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。

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、粉碎した塩 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、粉碎した塩 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、凍結乾燥において、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、粉碎しなくても、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、化合物 A のナトリウム塩の非晶質の凍結乾燥製剤に比べて溶解性に優れ、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 またはその水和物である。塩 A またはその水和物は、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。
3. 塩 A の非晶質である。この非晶質は、水に対する溶解度が高く、溶解速度が著しく大きい。
4. 塩 A またはその水和物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。
5. 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。
6. 塩 A またはその水和物の非晶質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。
7. さらに、アミノ酸類と糖類、または、アミノ酸類と糖アルコール類を含

有する前記4または5に記載の注射用製剤である。この注射用製剤は、溶解性に優れている。

8. 塩A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。

9. 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。

10. 塩Aの非晶質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。

11. さらに、アミノ酸類と糖類、または、アミノ酸類と糖アルコール類を含有する前記8または9に記載の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。

12. (1) 化合物Aおよびメグルミン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。

13. 凍結体を昇温する工程における凍結体の到達温度が、 $-20\sim-5^{\circ}\text{C}$ の範囲である、前記12に記載の製造法である。凍結体の到達温度を $-20\sim-5^{\circ}\text{C}$ 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が充填された製剤は、溶解性および安定性に優れ、さらに外観の良い注射用製剤として有用である。

さらに、本発明の塩Aの製造法は、溶解性および安定性に優れ、さらに外観の良い塩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に記載の方法によって製造することができる。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-ピラジン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、次の製造法によって製造することができる。

[0014] 製造法1 塩Aの1水和物の結晶

化合物Aおよびメグルミンを水に加え、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1水和物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1~10倍量(v/w)であればよく、2~4倍量(v/w)が好ましい。

メグルミンの量は、化合物Aに対して1.0倍モル以上であればよく、1.0~1.5倍モルが好ましい。

メグルミンとの反応温度は、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5~50倍量(v/w)であればよく、10~15倍量(v/w)が好ましい。

このようにして得られた塩Aの1水和物の結晶および／または粉碎した塩Aの1水和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。

[0015] 製造法2 塩Aの無水物の結晶

塩Aの1水和物の結晶を-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 1 水和物の結晶を加熱下、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℃～110℃が好ましく、50℃～90℃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 1 水和物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。

[0016] 製造法 3 塩 A の非晶質（凍結乾燥）

化合物 A およびメグルミンの水溶液を凍結乾燥することにより塩 A の非晶質を製造することができる。

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。

メグルミンは、水溶液の pH が 4.0～10、好ましくは 7.0～9.0 になるように添加する。

凍結乾燥は、たとえば、化合物 A およびメグルミンの水溶液を -40℃ 以下で凍結させた後、崩壊温度以下の品温を維持して行えばよい。

[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 およびメグルミンの水溶液を凍結させることにより、非晶質の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。

メグルミンは、水溶液の pH が 4.0～10、好ましくは 7.0～9.0 になるように添加する。

一次凍結工程の温度は、崩壊温度以下であればよい。本発明の場合、-60～

-40℃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）

非晶質の凍結体を昇温し、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、非晶質の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～-2℃が好ましく、-20～-5℃がより好ましく、-15～-5℃がさらに好ましい。

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）

ついで、結晶性の凍結体を再度冷却する。

二次凍結工程の温度は、-60～-30℃が好ましい。

二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。

[0020] (4) 第四工程（凍結乾燥工程）

ついで、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つの工程によって行うことができる。

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。

凍結体の品温は、-40～-3℃であればよく-30～-5℃が好ましい。

このときの機器の設定温度は、-20～60℃であればよく、-10～50℃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、この時点を一乾燥工程の完了と判断する。

ついで、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、30～60℃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、0.5～10Paであればよく、1～5Pa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2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 としては、1水和物の結晶、無水物の結晶および非晶質が挙げられる。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、溶解性および／または外観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、糖類、糖アルコール類、塩類、尿素、エチル尿素、クレアチニン、ニコチン酸アミドおよびトロメタモールなどが挙げられ、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。好ましい添加物としては、アミノ酸類、糖類、糖アルコール類、塩類、尿素、クレアチニン、ニコチン酸アミドおよびトロメタモールが挙げられる。

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-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、グリシン、L-アラニン、タウリンおよびL-ヒスチジンがより好ましく、グリシンおよびL-アラニンがさらに好ましい。

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、デキストランおよびシクロデキストリンなどが挙げられ、トレハロース、マルトース、ブドウ糖、乳糖および精製白糖がより好ましく、トレハロースおよび精製白糖がさらに好ましい。

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、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウムおよび安息香酸ナトリウムがより好ましい。

[0025] さらに、アミノ酸類と糖類、または、アミノ酸類と糖アルコール類を組み合わせることで配合することが好ましく、アミノ酸類と糖類を組み合わせることで配合することがより好ましい。

アミノ酸類としては、好ましくは、グリシンおよびL-アラニンが挙げられる。

糖類としては、好ましくは、トレハロースおよび精製白糖が挙げられる。

糖アルコール類としては、好ましくは、D-ソルビトール、キシリトールおよびD-マンニトールが挙げられる。

[0026] また、本発明の製剤には、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-アルギニンおよびL-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。

[0027] 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-グルタミン酸カリウム、L-リジン-L-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-アスパラギン酸、L-システインおよびジブチルヒドロキシ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。

[0028] 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、溶解性および／または外観の改良のための添加物は、化合物Aに対し、0.1~115% (w/w)、好ましくは5~65% (w/w) である。

実施例

[0029] 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。

DMSO-d₆は、重ジメチルスルホキシドを意味する。

含水率は、カールフィッシャー法で測定した。

[0030] 実施例 1

化合物A 10.0gおよびメグルミン15.0gの水30mL懸濁液を50℃に加熱し、溶解した。2-プロパノール120mL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、淡黄色の塩Aの1水和物の結晶21.3gを

得た。

含水率：5.2%

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 10.43(1H, brs), 7.93(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.27(1H, brs), 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)

塩 A の1水和物の結晶の粉末X線回折を図1および表1に示す。

[0031] [表1]

2 θ	d	相対強度
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
23.6	3.76	67

[0032] 実施例2

実施例1で得られた結晶を粉碎し、60号 (250 μm) ふるいを通し、282号 (53 μm) ふるいに残留する粉末を得た。この粉末1.41gをバイアルに充填し、1水和物の結晶の注射用製剤を得た。

[0033] 実施例3 – 1

実施例1で得られた結晶1.35g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：0.07%

得られた結晶の粉末X線回折のパターンには、2 θ (°) : 11.3、13.0、17.0、19.7、20.5、22.0、24.2、26.4、28.1にピークが認められた。

[0034] 実施例3 – 2

実施例1で得られた結晶86mgを80～90℃で5分間静置した後、90℃で180分

間静置し、無水物の結晶を得た。

無水物の結晶の粉末X線回折を図3および表2に示す。

粉末X線回折のパターンは実施例3-1と一致した。

[0035] 粉末X線回折の測定条件

使用X線：CuK α 1, CuK α 2, CuK β

加電圧：45kV

加電流：40mA

走査軸：2 θ

走査範囲：2 θ = 2~40°

測定温度：90℃

[0036] [表2]

2 θ	相対強度
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

[0037] 実施例4

実施例2で得られた注射用製剤を40℃で真空下（50Pa以下）に60時間静置し、無水物の結晶の注射用製剤を得た。

含水率：0.17%

[0038] 実施例5

化合物A 45.1gの注射用水500mL懸濁液にメグルミン55.9gを添加し、攪拌して溶解した。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（pH7.6）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。

含水率：0.17%

凍結乾燥製剤の粉末X線回折を図2に示す。

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-20℃に昇温し、同圧力、同温度で64時間保持した。
3. 棚温度-10℃に昇温し、同圧力、同温度で7時間保持した。
4. 棚温度0℃に昇温し、同圧力、同温度で11時間保持した。
5. 棚温度20℃に昇温し、同圧力、同温度で10時間保持した。
6. 棚温度40℃に昇温し、同圧力、同温度で17時間保持した。

[0039] 実施例6

化合物A 72.0gの注射用水1000mL懸濁液にメグルミン90.7gを添加し、攪拌して溶解した。得られた溶解液に注射用水を加え、全量1200mLとした後、0.22μmメンブランフィルターで濾過し、調製液（pH8.0）を得た。調製液を10mL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：0.01%

凍結乾燥製剤の粉末X線回折のパターンには、実施例3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

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25時間保持した。
3. 棚温度-55℃以下に冷却し、同温度で3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60時間保持した。

[0040] 実施例7

化合物A 132gの注射用水1900mL懸濁液にメグルミン166gを添加し、攪拌して溶解した。得られた溶解液に注射用水を加え、全量2200mL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（pH8.0）を得た。調製液を10mL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：0.01%

凍結乾燥製剤の粉末X線回折のパターンには、実施例3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

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48時間保持した。

[0041] 実施例8

化合物A 132gの注射用水1800mL懸濁液にメグルミン166gを添加し、攪拌して溶解した。得られた溶解液に注射用水を加え、全量2200mL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（pH8.0）を得た。調製液を10mL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：0.00%

凍結乾燥製剤の粉末X線回折のパターンには、実施例3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

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40℃に昇温し、同圧力、同温度で46時間保持した。

[0042] 実施例9

化合物A 54.0gの注射用水750mL懸濁液にメグルミン68.0gを添加し、攪拌して溶解した。得られた溶解液に注射用水を加え、全量900mL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（pH8.0）を得た。調製液を10mL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%

凍結乾燥製剤の粉末X線回折のパターンには、実施例3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

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-30℃に昇温し、同温度で14時間保持した。
3. 棚温度-25℃に昇温し、同温度で25時間保持した。
4. 棚温度-20℃に昇温し、同温度で25時間保持した。
5. 棚温度-55℃以下に冷却し、同温度で2時間保持した。
6. 真空下（50Pa以下）、棚温度40℃に昇温し、同圧力、同温度で50時間保持した。

[0043] 実施例 1 0

化合物A 73.2gの注射用水1000mL懸濁液にメグルミン91.9gを添加し、攪拌して溶解した。得られた溶解液に注射用水を加え、全量1220mLとした。この液200mLにグリシン2.00gを添加し、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（pH7.8）を得た。調製液を10mL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：0.03%

凍結乾燥製剤の粉末X線回折のパターンには、実施例3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7と同様

[0044] 実施例 1 1

化合物A 73.2gの注射用水1000mL懸濁液にメグルミン91.9gを添加し、攪拌して溶解した。得られた溶解液に注射用水を加え、全量1220mLとした。この液200mLにL-アラニン2.00gを添加し、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（pH7.9）を得た。調製液を10mL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：0.03%

凍結乾燥製剤の粉末X線回折のパターンには、実施例3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7と同様

[0045] 実施例12

実施例7と同様な方法で製造された調製液35mLにL-ヒスチジン0.35gを添加し、溶解液（pH8.0）を得た。溶解液を10mL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7と同様

[0046] 実施例13

化合物A 69.0gの注射用水760mL懸濁液にメグルミン85.8gを添加し、攪拌して溶解した。得られた溶解液に注射用水を加え、全量920mLとした。この液240mLにタウリン1.20gを添加し、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（pH7.6）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：0.02%

凍結乾燥の方法：実施例7と同様

[0047] 実施例14

実施例7と同様な方法で製造された調製液100mLにトレハロース1.00gを添加し、溶解液（pH8.0）を得た。溶解液を10mL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：0.05%

凍結乾燥の方法：実施例7と同様

凍結乾燥製剤の粉末X線回折のパターンには、実施例3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。

[0048] 実施例15

実施例7と同様な方法で製造された調製液160mLにトレハロース3.20gを添

加し、溶解液（pH8.0）を得た。溶解液を10mL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7と同様

[0049] 実施例16

実施例7と同様な方法で製造された調製液55mLにD-マルトース1水和物1.65gを添加し、溶解液（pH8.1）を得た。溶解液を10mL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7と同様

[0050] 実施例17

化合物A73.2gの注射用水1000mL懸濁液にメグルミン91.9gを添加し、攪拌して溶解した。得られた溶解液に注射用水を加え、全量1220mLとした。この液200mLにブドウ糖2.00gを添加し、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（pH8.0）を得た。調製液を10mL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：0.04%

凍結乾燥の方法：実施例7と同様

[0051] 実施例18

実施例7と同様な方法で製造された調製液55mLに乳糖1.65gを添加し、溶解液（pH8.0）を得た。溶解液を10mL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7と同様

[0052] 実施例19

実施例7と同様な方法で製造された調製液（pH8.1）10mLをバイアルに充填し、精製白糖（塩水港精糖社製）を0.30gずつ添加し、溶解した。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7と同様

[0053] 実施例20

実施例7と同様な方法で製造された調製液160mLにD-ソルビトール1.60g

を添加し、溶解液（pH8.0）を得た。溶解液を10mL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7と同様

[0054] 実施例2 1

実施例7と同様な方法で製造された調製液35mLにキシリトール0.35gを添加し、溶解液（pH8.0）を得た。溶解液を10mL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7と同様

[0055] 実施例2 2

化合物A 69.0gの注射用水760mL懸濁液にメグルミン85.8gを添加し、攪拌して溶解した。得られた溶解液に注射用水を加え、全量920mL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（pH7.6）を得た。調製液8mLをバイアルに充填し、イノシトール0.10gを添加し、溶解した。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7と同様

[0056] 実施例2 3

実施例7と同様な方法で製造された調製液160mLにD-マンニトール1.60gを添加し、溶解液（pH8.1）を得た。溶解液を10mL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7と同様

[0057] 実施例2 4

実施例7と同様な方法で製造された調製液55mLに酢酸ナトリウム3水和物0.55gを添加し、溶解液（pH8.1）を得た。溶解液を10mL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7と同様

[0058] 実施例2 5

実施例7と同様な方法で製造された調製液55mLに乳酸ナトリウム（50%液）1.11gを添加し、溶解液（pH8.1）を得た。溶解液を10mL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 7 と同様

[0059] 実施例 2 6

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液55mLに安息香酸ナトリウム0.55gを添加し、溶解液（pH8.1）を得た。溶解液を10mL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 7 と同様

[0060] 実施例 2 7

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液35mLにクレアチニン0.35gを添加し、溶解液（pH8.0）を得た。溶解液を10mL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 7 と同様

[0061] 実施例 2 8

化合物 A 69.0gの注射用水760mL懸濁液にメグルミン85.8gを添加し、攪拌して溶解した。得られた溶解液に注射用水を加え、全量920mLとした。この液240mLに尿素1.50gを添加し、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（pH7.7）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：0.02%

凍結乾燥の方法：実施例 7 と同様

[0062] 実施例 2 9

化合物 A 15.0gの注射用水160mL懸濁液にメグルミン18.6gおよびニコチン酸アミド1.25gを添加し、攪拌して溶解した。得られた溶解液に注射用水を加え、全量200mL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（pH7.8）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：0.02%

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30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10時間保持した。

[0063] 実施例 3 0

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液 55mL にトロメタモール 0.55g を添加し、溶解液 ($\text{pH}8.9$) を得た。溶解液を 10mL 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 7 と同様

[0064] 実施例 3 1

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液 210mL にグリシン 2.10g およびトレハロース 2.10g を添加し、溶解液 ($\text{pH}7.9$) を得た。溶解液を 10mL 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 7 と同様

[0065] 実施例 3 2

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液 210mL にL-アラニン 2.10g およびトレハロース 2.10g を添加し、溶解液 ($\text{pH}8.0$) を得た。溶解液を 10mL 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 7 と同様

含水率： 0.05%

凍結乾燥製剤の粉末X線回折のパターンには、実施例 3 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。

[0066] 実施例 3 3

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液 ($\text{pH}8.1$) 10mL をバイアルに充填し、グリシン 0.10g および精製白糖 (塩水港精糖社製) 0.10g を添加し、溶解

した。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 7 と同様

[0067] 実施例 3 4

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液 (pH8.1) 10mL をバイアルに充填し、L-アラニン 0.10g および精製白糖 (塩水港精糖社製) 0.10g を添加し、溶解した。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 7 と同様

[0068] 実施例 3 5

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液 90mL にグリシン 0.90g および D-ソルビトール 0.90g を添加し、溶解液 (pH8.0) を得た。溶解液を 10mL 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 7 と同様

[0069] 実施例 3 6

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液 210mL に L-アラニン 2.10g および D-ソルビトール 2.10g を添加し、溶解液 (pH8.0) を得た。溶解液を 10mL 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 7 と同様

[0070] 実施例 3 7

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液 90mL にグリシン 0.90g およびキシリトール 0.90g を添加し、溶解液 (pH7.9) を得た。溶解液を 10mL 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 7 と同様

[0071] 実施例 3 8

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液 90mL に L-アラニン 0.90g およびキシリトール 0.90g を添加し、溶解液 (pH8.0) を得た。溶解液を 10mL 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 7 と同様

[0072] 実施例 3 9

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液90mLにグリシン0.90gおよびD-マンニトール0.90gを添加し、溶解液 (pH7.9) を得た。溶解液を10mL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 7 と同様

[0073] 実施例 4 0

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液210mLにL-アラニン2.10gおよびD-マンニトール2.10gを添加し、溶解液 (pH8.0) を得た。溶解液を10mL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 7 と同様

[0074] 実施例 4 1

化合物 A 12.0gの注射用水180mL懸濁液にメグルミン14.9gを添加し、攪拌して溶解した。得られた溶解液に注射用水を加え、全量200mL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10mL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：0.03%

凍結乾燥の方法：実施例 6 と同様

[0075] 実施例 4 2

化合物 A 12.0gの注射用水170mL懸濁液にメグルミン15.7gを添加し、攪拌して溶解した。得られた溶解液に注射用水を加え、全量200mL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10mL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 6 と同様

[0076] 実施例 4 3

実施例 4 1 と同様な方法で製造し、調製液 (pH7.6) を得た。調製液を10mL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：0.01%

凍結乾燥の方法：実施例 7 と同様

[0077] 実施例 4 4

実施例 4 2 と同様な方法で製造し、調製液 (pH8.5) を得た。調製液を 10mL 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 : 0.00%

凍結乾燥の方法 : 実施例 7 と同様

[0078] 実施例 4 5

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液 55mL にトレハロース 1.10g およびグリシン 1.10g を添加し、溶解液 (pH7.7) を得た。溶解液を 10mL 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 6 と同様

[0079] 実施例 4 6

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液 55mL にトレハロース 1.10g およびグリシン 1.10g を添加し、溶解液 (pH7.8) を得た。溶解液を 10mL 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 : 0.03%

凍結乾燥の方法 : 実施例 7 と同様

[0080] 実施例 4 7

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液 55mL に D-マンニトール 0.28g およびグリシン 0.28g を添加し、溶解液 (pH7.9) を得た。溶解液を 10mL 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 : 0.07%

凍結乾燥の方法 : 実施例 6 と同様

[0081] 実施例 4 8

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液 55mL に D-マンニトール 1.10g およびグリシン 1.10g を添加し、溶解液 (pH7.8) を得た。溶解液を 10mL 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 : 0.04%

凍結乾燥の方法：実施例 7 と同様

[0082] 実施例 4 9

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液55mLに精製白糖（塩水港精糖社製）1.10gおよびグリシン1.10gを添加し、溶解液（pH7.7）を得た。溶解液を10mL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：0.14%

凍結乾燥の方法：実施例 6 と同様

[0083] 実施例 5 0

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液55mLに精製白糖（塩水港精糖社製）1.10gおよびグリシン1.10gを添加し、溶解液（pH7.8）を得た。溶解液を10mL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 7 と同様

[0084] 実施例 5 1

実施例 4 1 と同様な方法で製造された調製液55mLにトレハロース0.55gおよびL-アラニン0.55gを添加し、溶解液（pH7.4）を得た。溶解液を10mL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：0.03%

凍結乾燥の方法：実施例 6 と同様

[0085] 実施例 5 2

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液55mLにトレハロース0.28gおよびL-アラニン0.28gを添加し、溶解液（pH7.9）を得た。溶解液を10mL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：0.04%

凍結乾燥の方法：実施例 6 と同様

[0086] 実施例 5 3

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液 55mL にトレハロース 0.55g および L-アラニン 0.55g を添加し、溶解液 (pH7.9) を得た。溶解液を 10mL 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 : 0.04%

凍結乾燥の方法 : 実施例 6 と同様

[0087] 実施例 5 4

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液 55mL にトレハロース 1.10g および L-アラニン 1.10g を添加し、溶解液 (pH7.8) を得た。溶解液を 10mL 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 : 0.04%

凍結乾燥の方法 : 実施例 6 と同様

[0088] 実施例 5 5

実施例 4 2 と同様な方法で製造された調製液 55mL にトレハロース 0.55g および L-アラニン 0.55g を添加し、溶解液 (pH8.4) を得た。溶解液を 10mL 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 : 0.03%

凍結乾燥の方法 : 実施例 6 と同様

[0089] 実施例 5 6

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液 55mL にトレハロース 0.28g および L-アラニン 0.28g を添加し、溶解液 (pH8.0) を得た。溶解液を 10mL 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 7 と同様

[0090] 実施例 5 7

実施例 4 1 と同様な方法で製造された調製液 55mL にトレハロース 0.55g および L-アラニン 0.55g を添加し、溶解液 (pH7.5) を得た。溶解液を 10mL 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 : 0.01%

凍結乾燥の方法：実施例 7 と同様

[0091] 実施例 5 8

実施例 4 2 と同様な方法で製造された調製液 55mL にトレハロース 0.55g および L-アラニン 0.55g を添加し、溶解液 (pH 8.4) を得た。溶解液を 10mL 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 7 と同様

[0092] 実施例 5 9

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液 55mL にトレハロース 1.10g および L-アラニン 1.10g を添加し、溶解液 (pH 7.9) を得た。溶解液を 10mL 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 7 と同様

[0093] 実施例 6 0

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液 55mL に D-ソルビトール 0.28g および L-アラニン 0.28g を添加し、溶解液 (pH 7.9) を得た。溶解液を 10mL 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：0.03%

凍結乾燥の方法：実施例 6 と同様

[0094] 実施例 6 1

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液 55mL に D-ソルビトール 0.28g および L-アラニン 0.28g を添加し、溶解液 (pH 7.9) を得た。溶解液を 10mL 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：0.04%

凍結乾燥の方法：実施例 7 と同様

[0095] 実施例 6 2

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液 55mL に D-マンニトール 1.10g および L-アラニン 1.10g を添加し、溶解液 (pH 7.8) を得た。溶解液を 10mL ずつ

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：0.07%

凍結乾燥の方法：実施例 6 と同様

[0096] 実施例 6 3

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液55mLにD-マンニトール1.10gおよびL-アラニン1.10gを添加し、溶解液（pH7.8）を得た。溶解液を10mL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：0.04%

凍結乾燥の方法：実施例 7 と同様

[0097] 実施例 6 4

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液55mLに精製白糖（塩水港精糖社製）0.28gおよびL-アラニン0.28gを添加し、溶解液（pH7.9）を得た。溶解液を10mL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：0.03%

凍結乾燥の方法：実施例 6 と同様

[0098] 実施例 6 5

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液55mLに精製白糖（塩水港精糖社製）0.55gおよびL-アラニン0.55gを添加し、溶解液（pH7.8）を得た。溶解液を10mL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 6 と同様

[0099] 実施例 6 6

実施例 7 と同様な方法で製造された調製液55mLに精製白糖（塩水港精糖社製）1.10gおよびL-アラニン1.10gを添加し、溶解液（pH7.8）を得た。溶解液を10mL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：0.03%

凍結乾燥の方法：実施例6と同様

[0100] 実施例67

実施例7と同様な方法で製造された調製液55mLに精製白糖（塩水港精糖社製）0.28gおよびL-アラニン0.28gを添加し、溶解液（pH7.9）を得た。溶解液を10mL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7と同様

[0101] 実施例68

実施例7と同様な方法で製造された調製液55mLに精製白糖（塩水港精糖社製）1.10gおよびL-アラニン1.10gを添加し、溶解液（pH7.8）を得た。溶解液を10mL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7と同様

[0102] 実施例69

化合物A 36.0gの注射用水400mL懸濁液にメグルミン46.2gを添加し、攪拌して溶解した。得られた溶解液に注射用水を加え、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（pH8.6）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：0.02%

凍結乾燥の方法：実施例6と同様

[0103] 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°C 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°C に昇温し、同圧力、同温度で37時間保持した。
3. 棚温度 0°C に昇温し、同圧力、同温度で9時間保持した。
4. 棚温度 10°C に昇温し、同圧力、同温度で4時間保持した。
5. 棚温度 20°C に昇温し、同圧力、同温度で4時間保持した。
6. 棚温度 40°C に昇温し、同圧力、同温度で15時間保持した。

[0104] 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、 $0.22\mu\text{m}$ 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°C 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°C に昇温し、同圧力、同温度で39時間保持した。

[0105] 試験例 1 溶解性

比較例および実施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3に示す。

[0106]

[表3]

実施例番号	溶解時間(秒)	実施例番号	溶解時間(秒)
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
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	比較例1	60
37	5	比較例2	65

[0107] ナトリウム塩の非晶質（比較例1）の溶解時間は、60秒であった。ナトリウム塩の非晶質（比較例2）の溶解時間は、65秒であった。

メグルミン塩の1水和物の結晶の粉碎品（実施例2）の溶解時間は、5秒であった。メグルミン塩の結晶の粉碎品は、ナトリウム塩の非晶質よりも優れた溶解性を示した。

メグルミン塩の非晶質（実施例 5）の溶解時間は、5秒であった。メグルミン塩の非晶質は、ナトリウム塩の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って製造された製剤（実施例 6～9、41～44）の溶解時間は、10～31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、ナトリウム塩の非晶質よりも優れた溶解性を示した。

添加物としてアミノ酸類を含有する製剤（実施例 10～13）、糖類を含有する製剤（実施例 14～19）、糖アルコール類を含有する製剤（実施例 20～23）、塩類を含有する製剤（実施例 24～26）、クレアチニンを含有する製剤（実施例 27）、尿素を含有する製剤（実施例 28）、ニコチン酸アミドを含有する製剤（実施例 29）およびトロメタモールを含有する製剤（実施例 30）の溶解時間は、ナトリウム塩の非晶質よりもはるかに優れた溶解性を示した。

さらに、アミノ酸類および糖類を含有する製剤（実施例 31～34、45、46、49～59、64～68）ならびにアミノ酸類および糖アルコール類を含有する製剤（実施例 35～40、47、60～63）の溶解時間は、いずれも10秒以内であり、極めて優れた溶解性を示した。

[0108] 試験例 2 外観

外観を観察した結果、実施例 7、8 の凍結乾燥製剤には溶融痕が認められず均一な凍結乾燥製剤であった。また、実施例 12、15、27、31～33、36、38、51、55 および 59 は溶融痕が認められず均一なケーキであり、表面が滑らかで外観がより良好であった。添加物の配合により、より良好な外観の凍結乾燥製剤が得られた。

[0109] 試験例 3 安定性（1）

実施例 7、8、10、11、13、15、20、23、31、32、36、および 40 の凍結乾燥製剤を 40℃ で 6 ヶ月間静置し、外観および化合物 A の残存率を調べた。その結果、外観の変化および化合物 A の含率の低下は、認められなかった。

[0110] 試験例 4 安定性 (2)

実施例 69 および比較例 1 の凍結乾燥製剤を 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 69 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

[0111] [図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メグルミン塩の1水和物の結晶の粉末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メグルミン塩の非晶質の粉末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メグルミン塩の無水物の結晶の粉末X線回折パターンである。

産業上の利用可能性

[0112] 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メグルミン塩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メグルミン塩またはその水和物。
- [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メグルミン塩またはその水和物の結晶。
- [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メグルミン塩の非晶質。
- [請求項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メグルミン塩またはその水和物を含有する注射用製剤。
- [請求項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メグルミン塩またはその水和物が結晶である、請求項4に記載の注射用製剤。
- [請求項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メグルミン塩またはその水和物が非晶質である、請求項4に記載の注射用製剤。
- [請求項7] さらに、アミノ酸類と糖類、または、アミノ酸類と糖アルコール類を含有する請求項4または5に記載の注射用製剤。
- [請求項8] 6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミドのメグルミン塩を含有する凍結乾燥製剤。
- [請求項9] 6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミドのメグルミン塩が結晶である、請求項8に記載の凍結乾燥製剤。
- [請求項10] 6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミドのメグルミン塩が非晶質である、請求項8に記載の凍結乾燥製剤。
- [請求項11] さらに、アミノ酸類と糖類、または、アミノ酸類と糖アルコール類を含有する請求項8または9に記載の凍結乾燥製剤。
- [請求項12] (1) 6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミドおよびメグルミン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メグルミン塩の結晶を含有する凍結乾燥製剤の製造法。

[請求項13] 凍結体を昇温する工程における凍結体の到達温度が、 -20°C ～ -5°C の範囲である、請求項12に記載の製造法。