明　細　書

発明の名称 ： カプセル剤

技術分野

[0001] 本発明は、カプセル剤に関する。詳しくは、本発明は、リン酸メチル化したラブコナゾールを含有するカプセル剤に関する。

背景技術

[0002] 経口投与用医薬品の剤形として、カプセルと該カプセル内に充填される物（被充填物）とからなるカプセル剤は汎用されている。最も使用されている、カプセルを形成するカプセル基材はゼラチンである。しかしながら、ゼラチンをカプセル基材とするカプセル（ゼラチンカプセル）を使用した製剤では、保管中に被充填物とゼラチンとが相互作用を起こし、カプセルからの薬物の溶出の遅延を来たす場合がある。

[0003] 経口投与用医薬品は、服用後、製剤から薬物が溶出し、消化管から吸収されることにより、その薬理作用を発揮する。従って、保管により溶出遅延を来たした製剤の場合は、一般に、消化管からの薬物の吸収が低下し、十分な薬理効果が得られない。

[0004] 一般にゼラチンとの相互作用を起こす化合物として、カルボニル基又はアルデヒド基を有する化合物、還元糖、保管中にアルデヒド類を発生する化合物が知られている。その具体例としては、乳糖、ポリエチレングリコール（マクロゴール）等が挙げられる。

しかしながら、ゼラチンとの相互作用を起こす化合物をゼラチンカプセルに充填した場合でも、医薬品の薬理効果に影響を及ぼす程の溶出遅延を引き起こすとは限らない。例えば、ゼラチンカプセル内に乳糖又はポリエチレングリコールを含有する顆粒を充填した医薬品は、市場に広く流通している。更に、カプセル自体にポリエチレングリコールを配合したゼラチンカプセルも市販されており、このカプセルを使用した医薬品も日本市場に流通している。

従って、ゼラチンカプセルに薬物を充填した医薬品が、薬理効果に影響を及ぼす程の溶出遅延を引き起こすかどうかを予測することは困難である。

[0005] ラブコナゾールは抗真菌作用を有するトリアゾール系化合物であり、水に対する溶解度が低い。特許文献１には、ラブコナゾールの溶解度を改善したプロドラッグとしてはリン酸メチル化したラブコナゾールが開示されている。特許文献２には、リン酸メチル化したラブコナゾールを含有する製剤が開示されているが、特許文献２には、製剤から溶出するリン酸メチル化したラブコナゾールの溶出挙動及び保管による溶出遅延に関する記載はなく、また、カプセル基材に関する記載もない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特表２００３－５２０２３５号公報

特許文献2：国際公開第２００７／０９７３８６号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明者は、薬物がリン酸メチル化したラブコナゾールである場合、ゼラチンカプセルに充填すると、保管によりカプセルからのリン酸メチル化したラブコナゾールの溶出が顕著に遅延することを見出した。本発明は、リン酸メチル化したラブコナゾールの充填量によらず、保管による溶出遅延を抑制する、リン酸メチル化したラブコナゾールを含有するカプセル剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明は、リン酸メチル化したラブコナゾールを充填するカプセルとして、ゼラチンを含有しないカプセルを用いる、カプセル剤である。

[0009] 本発明は以下のとおりである。

［１］ リン酸二水素｛［（１Ｒ，２Ｒ）－２－［４－（４－シアノフェニル）－１，３－チアゾール－２－イル］－１－（２，４－ジフルオロフェニ

ル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）プロピル］オキシ｝メチル（以下、「化合物１」という場合がある。）若しくはその薬理学的に許容され得る塩又はこれらの何れかの溶媒和物（本明細書において、総称して、「リン酸メチル化したラブコナゾール」という場合がある。）を含有する被充填物と、

ゼラチンを含有しないカプセルと、を含む、カプセル剤、

［２］　前記カプセルは、デンプン、プルラン、ポリビニルアルコール又はヒプロメロースを含有するカプセル基材により形成される、前項［１］に記載のカプセル剤、

［３］　前記カプセルは、プルラン又はヒプロメロースを含有するカプセル基材により形成される、前項［１］に記載のカプセル剤、

［４］　前記カプセルは、ヒプロメロースを含有するカプセル基材により形成される、前項［１］に記載のカプセル剤、

［５］　前記リン酸メチル化したラブコナゾールは、

Ｌ－リシン塩－リン酸二水素｛［（１Ｒ，２Ｒ）－２－［４－（４－シアノフェニル）－１，３－チアゾール－２－イル］－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）プロピル］オキシ｝メチル－エタノール（１／１／１）（以下、「化合物２」という場合がある。）である、前項［１］～［４］の何れかに記載のカプセル剤、

［６］　前記被充填物は、更に酸化マグネシウムを含有する、前項［１］～［５］の何れかに記載のカプセル剤、

［７］　前記リン酸メチル化したラブコナゾールは、

前記化合物２の質量に換算して、

前記カプセルに対する質量比が０．２７以上である、前項［１］～［６］の何れかに記載のカプセル剤、

［８］　前記リン酸メチル化したラブコナゾールは、

前記化合物２の質量に換算して、

前記カプセルに対する質量比が０．２７～１０である、前項［１］～［６］の何れかに記載のカプセル剤、

［９］　前記リン酸メチル化したラブコナゾールは、

前記化合物２の質量に換算して、

１つのカプセル当りの含有量が１７ｍｇ以上である、前項［７］又は［８］に記載のカプセル剤、

［１０］　開封状態で４０℃及び相対湿度７５％の条件下に１ヶ月間保管した後、第１６改正日本薬局方記載の溶出試験法による、試験開始６０分後におけるリン酸メチル化したラブコナゾールの平均溶出率が６０％以上である、前項［１］～［９］の何れかに記載のカプセル剤、及び、

［１１］　開封状態で４０℃及び相対湿度７５％の条件下に１ヶ月間保管した後、第１６改正日本薬局方記載の溶出試験方法による、試験開始６０分後におけるリン酸メチル化したラブコナゾールの平均溶出率が８５％以上である、前項［１］～［９］の何れかに記載のカプセル剤。

発明の効果

[0010]　本発明により、保管中に起こり得る、リン酸メチル化したラブコナゾールの溶出の遅延を、当該リン酸メチル化したラブコナゾールの充填量に関わりなく抑制するカプセル剤の提供が可能となる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]試験例１の表１にも記載した、薬物含有量と試験開始６０分後の平均溶出率（６０分溶出率）との関係を、保管前の検体間で比較した図である。

[図2]試験例１の表１にも記載した、薬物含有量と試験開始６０分後の平均溶出率（６０分溶出率）との関係を、４０℃及び相対湿度７５％の条件下に１ヶ月保管した後の検体間で比較した図である。

[図3]試験例１の表２にも記載した、ゼラチンカプセルからの薬物の溶出挙動を４０℃及び相対湿度７５％の条件下での１ヶ月保管の前後で比較した図である。

[図4]試験例１の表２にも記載した、ヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメ

チルセルロース）を基材とするカプセル（ヒプロメロースカプセル）からの薬物の溶出挙動を４０℃及び相対湿度７５％の条件下での１ヶ月保管の前後で比較した図である。

発明を実施するための形態

[0012] 以下の実施形態は、本発明を実施する形態を例示的に示したものである。従って、本発明は下記の実施形態に限定されるものではない。例えば、当業者により変更された実施形態も本発明の趣旨に合致する限り、本発明の範囲に含まれる。

[0013] （カプセル剤）

本発明は、リン酸メチル化したラブコナゾールを含有する被充填物と、ゼラチンを含有しないカプセルと、を含む、カプセル剤である。本発明において、該リン酸メチル化したラブコナゾールは、ゼラチンを含有しないカプセルに充填されている。

[0014] （リン酸メチル化したラブコナゾール）

本発明において、リン酸メチル化したラブコナゾールは、リン酸二水素｛［（１Ｒ，２Ｒ）－２－［４－（４－シアノフェニル）－１，３－チアゾール－２－イル］－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）プロピル］オキシ｝メチル（化合物１。｛［（１Ｒ，２Ｒ）－２－［４－（４－ｃｙａｎｏｐｈｅｎｙｌ）－１，３－ｔｈｉａｚｏｌ－２－ｙｌ］－１－（２，４－ｄｉｆｌｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）－１－（１Ｈ－１，２，４－ｔｒｉａｚｏｌ－１－ｙｌｍｅｔｈｙｌ）ｐｒｏｐｙｌ］ｏｘｙ｝ｍｅｔｈｙｌ　ｄｉｈｙｄｒｏｇｅｎ　ｐｈｏｓｐｈａｔｅ）、又は、その薬理学的に許容され得る塩である。更に、リン酸メチル化したラブコナゾールは、化合物１若しくはその薬理学的に許容され得る塩の溶媒和物であってもよい。当該溶媒和物としては、例えば、水和物、エタノール和物等が挙げられる。

[0015] 化合物１の薬理学的に許容される塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、塩基性アミノ酸との塩等が挙げられる。

無機塩基との塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

有機塩基との塩としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン等のアルキルアミン、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等のアルカノールアミン、ピリジン、ピコリン等の複素環式アミン、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミンの塩等が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩としては、例えば、リシン（Ｌｙｓｉｎｅ）、オルニチン、ヒスチジン、アルギニンの塩等が挙げられ、好ましくは、塩基性アミノ酸とのモノ、ジ、トリ塩である。

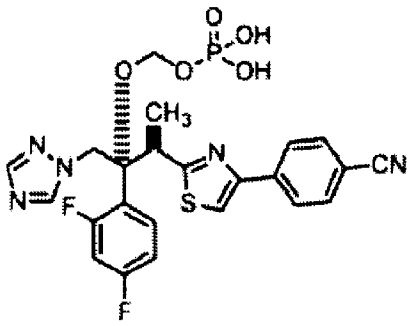
薬理学的に許容され得る塩は、好ましくは、リシンとの塩であり、より好ましくは、Ｌ－リシンとの塩であり、更に好ましくは、一－Ｌ－リシン塩（Ｌ－リシン塩、モノリジン塩）又は二－Ｌ－リシン塩（ジリジン塩）である。

[0016] リン酸メチル化したラブコナゾールは、好ましくは、薬理学的に許容され得る塩の溶媒和物である。当該溶媒和物は、好ましくは、一－Ｌ－リシン塩のエタノール和物又は二－Ｌ－リシン塩のエタノール和物であり、より好ましくは、Ｌ－リシン－リン酸二水素｛［（１Ｒ、２Ｒ）－２－［４－（４－シアノフェニル）－１，３－チアゾール－２－イル］－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）プロピル］－オキシ｝メチル－エタノール　（１／１／１）（化合物２。Ｌ－Ｌｙｓｉｎｅ－｛［（１Ｒ，２Ｒ）－２－［４－（４－ｃｙａｎｏｐｈｅｎｙｌ］－１，３－ｔｈｉａｚｏｌ－２－ｙｌ］－１－（２，４－ｄｉｆｌｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）－１－（１Ｈ－１，２，４－ｔｒｉａｚｏｌ－１－ｙｌｍｅｔｈｙｌ）ｐｒｏｐｙｌ｝ｏｘｙ｝ｍｅｔｈｙｌ　ｄｉｈｙｄｒｏｇｅｎ　ｐｈｏｓｐｈａｔｅ－ｅｔｈａｎｏｌ　（１／１／１））である。

[0017] 化合物１は、下記式１で示される化合物であり、化合物２は、下記式２で示される化合物である。

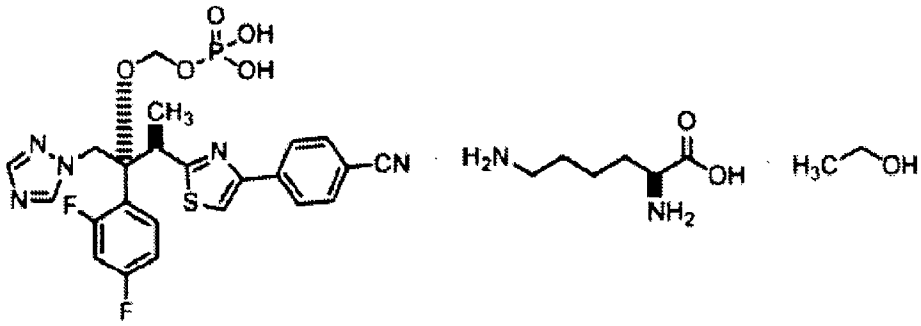
[0018] 式１：

[化1]



[0019] 式２：

[化2]



[0020] リン酸メチル化したラブコナゾールに含まれる化合物１及び化合物２は、特表２００３－５２０２３５号公報（特許文献１）及び国際公開第２００７／０９７３８６号（特許文献２）の記載に従い製造することができる。

[0021] （ゼラチンを含有しないカプセル）

本発明において、ゼラチンを含有しないカプセルとは、カプセルの主な構成成分であるカプセル基材としてゼラチンを含有しないカプセルを意味する。当該カプセルとしては、例えば、ヒプロメロース、プルラン、ポリビニルアルコール、デンプン等をカプセル基材として含有するカプセルが挙げられ、好ましくは、ヒプロメロース又はプルランをカプセル基材として含有するカプセルであり、より好ましくは、ヒプロメロースをカプセル基材として含

有するカプセルである。当該カプセルは、ヒプロメロース、プルラン、ポリビニルアルコール、デンプン等のカプセル基材以外に、カラギーナンのようなゲル化剤、塩化カリウムのようなゲル化補助剤、着色剤、その他カプセル中に通常配合される成分をカプセルの構成成分として含有してもよい。ヒプロメロース又はプルランをカプセル基材として含有するカプセルとしては、例えば、市販品を用いることができる。ポリビニルアルコールをカプセル基材として含有するカプセルとしては、例えば、特開２００１－１７０１３７号公報に記載された方法により、また、デンプンをカプセル基材として含有するカプセルとしては、例えば、Ho J. Bae, et al.” Film and pharmaceutical hard capsule formation properties of mungbean, waterchestnut, and sweet potato starches” Food Chemistry 106 (2008) 96-105に記載された方法により、それぞれ作製することができる。

[0022] （被充填物）

本発明において、被充填物とは、カプセル剤とした状態において、カプセル自体ないしその構成物ではなく、カプセルの内側（内部）に存在する内容物を意味する。

被充填物として、リン酸メチル化したラブコナゾールが含有されていれば、特に限定されず、リン酸メチル化したラブコナゾールを含有する組成物を被充填物として含有してもよい。

当該リン酸メチル化したラブコナゾールを含有する組成物としては、例えば、リン酸メチル化したラブコナゾールと、必要に応じて、安定化剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、抗酸化剤、矯味剤、着色剤、香料その他の薬理学的に許容される添加剤とを含有する組成物等が挙げられる。当該組成物としては、例えば、リン酸メチル化したラブコナゾールと、必要に応じて上記添加剤とを混合した組成物、リン酸メチル化したラブコナゾールに、必要に応じて上記添加剤を加えて攪拌造粒、押し出し造粒、転動造粒、流動床造粒、噴霧造粒等の何れかの造粒を行って製造した顆粒状の組成物（当該組成物の場合、上記添加剤は、溶剤を含んでよい。）、上記顆粒に、必要に応じ

て上記添加剤を混合した組成物等が挙げられる。

本発明において、被充填物は、ゼラチンを含まないことが好ましい。

[0023] 安定化剤としては、例えば、国際公開第２００７／０９７３８６号（特許文献２）に開示されている様々な塩基性物質等が挙げられる。当該塩基性物質は２種以上組み合わせて使用してもよい。

塩基性物質は、１％水溶液又は懸濁液におけるｐＨが７以上を示す物質であればよいが、好ましくは、１％水溶液又は懸濁液におけるｐＨが８以上を示す物質であり、より好ましくは、１％水溶液又は懸濁液におけるｐＨが１０以上の物質である。塩基性物質としては、例えば、無機塩基、有機塩基、塩基性アミノ酸、塩基性高分子等が挙げられる。

[0024] 無機塩基としては、例えば、炭酸水酸化マグネシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸バリウム、重質炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミナ・マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、酸化バリウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、合成ヒドロタルサイト、水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムの共沈物、水酸化アルミニウムと炭酸マグネシウムと炭酸カルシウムの共沈物、水酸化アルミニウムと炭酸水素ナトリウムの共沈物等が挙げられ、好ましくは、炭酸水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、ケイ酸カルシウムであり、より好ましくは、炭酸水酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウムである。

有機塩基としては、例えば、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、クエ

ン酸三ナトリウム、安息香酸ナトリウム、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、トリブチルアミン、ジシクロヘキシルメチルアミン、Ｎ－メチルピロリジン等が挙げられ、好ましくは、ステアリン酸カルシウム、クエン酸三ナトリウム、安息香酸ナトリウムであり、より好ましくは、安息香酸ナトリウムである。

塩基性アミノ酸としては、例えば、リシン、オルニチン、ヒスチジン、アルギニン等が挙げられ、好ましくは、リシン、アルギニンであり、より好ましくは、アルギニンである。

塩基性高分子としては、例えば、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーＥ、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、エチルセルロース等が挙げられる。

[0025] 塩基性物質としては、好ましくは、炭酸水酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、アルギニンであり、より好ましくは、酸化マグネシウムである。

[0026] 賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、果糖、デンプン、バレイショデンプン、コーンスターチ、コムギデンプン、コメデンプン、結晶セルロース、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、エリスリトール、マルチトール、ソルビトール、トレハロース、無水ケイ酸、ケイ酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、無水リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

[0027] 結合剤としては、例えば、デンプン、アラビアゴム、トラガント、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、部分α化デンプン、α化デンプン、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、プルラン、グリセリン等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、アミノ酸、デンプン、コーンスターチ、炭酸カルシウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルス

ターチ、クロスポビドン等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、マクロゴール等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、アスコルビン酸ナトリウム、Ｌ－システイン、亜硫酸ナトリウム、トコフェロール、大豆レシチン等が挙げられる。

矯味剤としては、例えば、クエン酸、アスコルビン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、ソーマチン、スクラロース、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、グルタミン酸ナトリウム、５’－イノシン酸ナトリウム、５’－グアニル酸ナトリウム等が挙げられる。

着色剤としては、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、コチニール、カルミン、リボフラビン、食用黄色５号、食用青色２号等が挙げられる。

香料としては、例えば、レモン油、オレンジ油、メントール、はっか油、ボルネオール、バニラフレーバー等が挙げられる。

[0028] 本発明のカプセル剤における、リン酸メチル化したラブコナゾールのカプセルに対する質量比（リン酸メチル化したラブコナゾール／カプセル）は、化合物２に換算した質量を基に算出した場合、通常０．１０以上、好ましくは０．２７以上、より好ましくは０．５３以上、更に好ましくは１．３以上である。化合物２に換算した質量とは、化合物２の分子量と、充填したリン酸メチル化したラブコナゾールの分子量との比を用いて、充填したリン酸メチル化したラブコナゾールの質量を等モルの化合物２の質量に換算した値である。

[0029] リン酸メチル化したラブコナゾールのカプセルに対する質量比の上限は、カプセルの質量及び内容積に依存して決定される。リン酸メチル化したラブコナゾールのカプセルに対する質量比は、化合物２に換算した質量を基に算出した場合、通常１０以下、好ましくは５．０以下、より好ましくは４．５

以下、更に好ましくは４．０以下である。

[0030] リン酸メチル化したラブコナゾールのカプセルに対する質量比（化合物２に換算した質量を基に算出した場合。以下、本段落において同じ。）は、通常０．１０～１０、好ましくは０．２７～１０、より好ましくは０．５３～１０、更に好ましくは１．３～１０であり、リン酸メチル化したラブコナゾールのカプセルに対する質量比の上限を５．０とする場合、通常０．１０～５．０、好ましくは０．２７～５．０、より好ましくは０．５３～５．０、更に好ましくは１．３～５．０である。

[0031] 本発明のカプセル剤における、１カプセル当りのリン酸メチル化したラブコナゾールの含有量は、化合物２の質量に換算して、通常５ｍｇ以上、好ましくは１７ｍｇ以上、より好ましくは３４ｍｇ以上、更に好ましくは８５ｍｇ以上である。化合物２に換算した質量とは、化合物２の分子量と、充填したリン酸メチル化したラブコナゾールの分子量との比を用いて、充填したリン酸メチル化したラブコナゾールの質量を等モルの化合物２の質量に換算した値である。

[0032] 本発明のカプセル剤において、通常、リン酸メチル化したラブコナゾール（化合物２の質量に換算する。以下、本段落において同じ。）のカプセルに対する質量比が０．１０～１０であって１カプセル当りのリン酸メチル化したラブコナゾールの含有量が５ｍｇ以上であり、好ましくは、リン酸メチル化したラブコナゾールのカプセルに対する質量比が０．２７～１０であって１カプセル当りのリン酸メチル化したラブコナゾールの含有量が１７ｍｇ以上であり、より好ましくは、リン酸メチル化したラブコナゾールのカプセルに対する質量比が０．５３～１０であって１カプセル当りのリン酸メチル化したラブコナゾールの含有量が３４ｍｇ以上であり、更に好ましくは、リン酸メチル化したラブコナゾールのカプセルに対する質量比が１．３～１０であって１カプセル当りのリン酸メチル化したラブコナゾールの含有量が８５ｍｇ以上である。

[0033] リン酸メチル化したラブコナゾールの１カプセル当りの含有量の上限は、

求められる薬理効果の発揮に必要な用量にもよるが、通常は、使用するカプセルの内容積に依存して決定される。リン酸メチル化したラブコナゾールの１カプセル当りの含有量は、カプセルの内容積に対し、通常１．５ｇ／ｍＬ以下、好ましくは０．８ｇ／ｍＬ以下、より好ましくは０．７ｇ／ｍＬ以下である。

[0034] 本発明において、被充填物中のリン酸メチル化したラブコナゾールの含有率は、特に限定されないが、含有率が高いほど製剤を小型化できるため服用性の観点からは好ましい。本発明のカプセル剤は、リン酸メチル化したラブコナゾールの含有率が高くても保管後において溶出試験開始６０分後にリン酸メチル化したラブコナゾールを平均溶出率として通常６０％以上、好ましくは８５％以上放出することができる。本発明において、被充填物の質量に対するリン酸メチル化したラブコナゾールの含有率は、通常５０％以上、好ましくは７５％以上、より好ましくは９０％以上、更に好ましくは９５％以上である。

[0035] （カプセル剤の製造方法）

本発明のカプセル剤は、第１６改正日本薬局方の製剤総則　１．２カプセル剤（１０頁）に記載されている方法等、公知の方法により製造することができる。カプセル剤の製造方法としては、例えば、リン酸メチル化したラブコナゾールのみをカプセルに充填する方法、リン酸メチル化したラブコナゾールと、必要に応じて、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の添加剤とを混合した組成物をカプセルに充填する方法、リン酸メチル化したラブコナゾールに、必要に応じて、賦形剤、結合剤、崩壊剤、溶剤等の添加剤を加えて攪拌造粒、押し出し造粒、転動造粒、流動床造粒、噴霧造粒等の何れかの造粒を行って製造した顆粒をカプセルに充填する方法、上記顆粒に、必要に応じて、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の添加剤を添加して混合した組成物をカプセルに充填する方法等が挙げられる。

[0036] （カプセル剤の使用）

本発明のカプセル剤は、動物、特に哺乳類、より具体的には、ヒトの疾患

の治療を目的として投与することができる。本発明のカプセル剤の適用疾患は、リン酸メチル化したラブコナゾールが適用される疾患であれば特に限定されない。本発明のカプセル剤は、カンジダ症、爪真菌症等の真菌感染症等の治療への利用可能性を有する。薬理活性成分であるリン酸メチル化したラブコナゾールの投与量は、薬理活性成分の活性、患者の症状、年齢、体重等の種々の条件により変化し得る。経口投与の投与量の目安は１０～２０００ｍｇ／日、好ましくは５０～１０００ｍｇ／日である。

[0037] 本発明のカプセル剤は、例えば、開封状態で４０℃及び相対湿度７５％の条件で１ヶ月間保管した場合であっても、実施例に記載するような第１６改正日本薬局方の６．１０溶出試験法（１１７～１２１頁）において、試験開始６０分後にリン酸メチル化したラブコナゾールを平均溶出率として、通常６０％以上、好ましくは７５％以上、より好ましくは８５％以上、更に好ましくは９０％以上、特に好ましくは９５％以上で放出することができる。

[0038] 本発明は、ゼラチンを含有しないカプセルに、リン酸メチル化したラブコナゾールを含む被充填物を充填することにより、リン酸メチル化したラブコナゾールの充填量によらず、得られるカプセル剤において、保管による当該カプセル剤からのリン酸メチル化したラブコナゾールの溶出遅延を抑制する方法である。当該保管の条件としては、例えば、開封状態で４０℃及び相対湿度７５％の条件下における１ヶ月間の保管等が挙げられる。

本発明の当該抑制方法により、例えば、保管後のカプセル剤からのリン酸メチル化したラブコナゾールの平均溶出率を通常６０％以上、好ましくは７５％以上、より好ましくは８５％以上、更に好ましくは９０％以上、特に好ましくは９５％以上とすることができる。

実施例

[0039] 以下に実施例及び比較例を挙げて本発明の実施形態及び効果を詳細に説明する。これらの実施例は実施形態を例示的に示したものであり、本発明は以下に示す実施例以外の実施形態も包含する。当業者は下記の実施例に様々な変更を加えたものを本発明の実施形態として採用でき、これらの変更を加え

た実施形態も本発明の趣旨に合致する限り本発明の範囲に含まれる。

[0040] [実施例１]

１９．８８ｇのリン酸メチル化したラブコナゾールである化合物２と０．１２ｇのステアリン酸マグネシウム（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ社製）をバイアル中で混合した。得られた混合物を２号サイズのヒプロメロースカプセル（ＶｃａｐｓＰｌｕｓ［登録商標］、ＣＡＰＳＵＧＥＬ社製）に８．５５ｍｇ秤取し、１カプセル当り化合物２を８．５ｍｇ含有するカプセル剤を得た。

[0041] [実施例２]

１９．８８ｇのリン酸メチル化したラブコナゾールである化合物２と０．１２ｇのステアリン酸マグネシウム（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ社製）をバイアル中で混合した。得られた混合物を２号サイズのヒプロメロースカプセル（ＶｃａｐｓＰｌｕｓ［登録商標］、ＣＡＰＳＵＧＥＬ社製）に１７．１ｍｇ秤取し、１カプセル当り化合物２を１７ｍｇ含有するカプセル剤を得た。

[0042] [実施例３]

１９．８８ｇのリン酸メチル化したラブコナゾールである化合物２と０．１２ｇのステアリン酸マグネシウム（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ社製）をバイアル中で混合した。得られた混合物を２号サイズのヒプロメロースカプセル（ＶｃａｐｓＰｌｕｓ［登録商標］、ＣＡＰＳＵＧＥＬ社製）に３４．２ｍｇ秤取し、１カプセル当り化合物２を３４ｍｇ含有するカプセル剤を得た。

[0043] [実施例４]

１９．８８ｇのリン酸メチル化したラブコナゾールである化合物２と０．１２ｇのステアリン酸マグネシウム（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ社製）をバイアル中で混合した。得られた混合物を２号サイズのヒプロメロースカプセル（ＶｃａｐｓＰｌｕｓ［登録商標］、ＣＡＰＳＵＧＥＬ社製）に８５．５ｍｇ秤取し、１カプセル当り化合物２を８５ｍｇ含有するカプセル剤を得た

。

[0044] ［実施例５］

１９．８８ｇのリン酸メチル化したラブコナゾールである化合物２と０．１２ｇのステアリン酸マグネシウム（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ社製）をバイアル中で混合した。得られた混合物を２号サイズのヒプロメロースカプセル（ＶｃａｐｓＰｌｕｓ［登録商標］、ＣＡＰＳＵＧＥＬ社製）に１７１．０ｍｇ秤取し、１カプセル当り化合物２を１７０ｍｇ含有するカプセル剤を得た。

[0045] ［実施例６］

１９．８８ｇのリン酸メチル化したラブコナゾールである化合物２と０．１２ｇのステアリン酸マグネシウム（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ社製）をバイアル中で混合した。得られた混合物を０号サイズのヒプロメロースカプセル（ＶｃａｐｓＰｌｕｓ［登録商標］、ＣＡＰＳＵＧＥＬ社製）に３４２．１ｍｇ秤取し、１カプセル当り化合物２を３４０ｍｇ含有するカプセル剤を得た。

[0046] ［実施例７］

１９．８８ｇのリン酸メチル化したラブコナゾールである化合物２と０．１２ｇのステアリン酸マグネシウム（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ社製）をバイアル中で混合した。得られた混合物を２号サイズのプルランカプセル（ＮＰｃａｐｓ［登録商標］、ＣＡＰＳＵＧＥＬ社製）に８５．５ｍｇ秤取し、１カプセル当り化合物２を８５ｍｇ含有するカプセル剤を得た。

[0047] ［比較例１］

１９．８８ｇのリン酸メチル化したラブコナゾールである化合物２と０．１２ｇのステアリン酸マグネシウム（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ社製）をバイアル中で混合した。得られた混合物を２号サイズのゼラチンカプセル（ＣＡＰＳＵＧＥＬ社製）に８．５５ｍｇ秤取し、１カプセル当り化合物２を８．５ｍｇ含有するカプセル剤を得た。

[0048] ［比較例２］

１９．８８ｇのリン酸メチル化したラブコナゾールである化合物２と０．１２ｇのステアリン酸マグネシウム（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ社製）をバイアル中で混合した。得られた混合物を２号サイズのゼラチンカプセル（ＣＡＰＳＵＧＥＬ社製）に１７．１ｍｇ秤取し、１カプセル当り化合物２を１７ｍｇ含有するカプセル剤を得た。

[0049] ［比較例３］

１９．８８ｇのリン酸メチル化したラブコナゾールである化合物２と０．１２ｇのステアリン酸マグネシウム（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ社製）をバイアル中で混合した。得られた混合物を２号サイズのゼラチンカプセル（ＣＡＰＳＵＧＥＬ社製）に３４．２ｍｇ秤取し、１カプセル当り化合物２を３４ｍｇ含有するカプセル剤を得た。

[0050] ［比較例４］

１９．８８ｇのリン酸メチル化したラブコナゾールである化合物２と０．１２ｇのステアリン酸マグネシウム（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ社製）をバイアル中で混合した。得られた混合物を２号サイズのゼラチンカプセル（ＣＡＰＳＵＧＥＬ社製）に８５．５ｍｇ秤取し、１カプセル当り化合物２を８５ｍｇ含有するカプセル剤を得た。

[0051] ［比較例５］

１９．８８ｇのリン酸メチル化したラブコナゾールである化合物２と０．１２ｇのステアリン酸マグネシウム（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ社製）をバイアル中で混合した。得られた混合物を２号サイズのゼラチンカプセル（ＣＡＰＳＵＧＥＬ社製）に１７１．０ｍｇ秤取し、１カプセル当り化合物２を１７０ｍｇ含有するカプセル剤を得た。

[0052] ［比較例６］

１９．８８ｇのリン酸メチル化したラブコナゾールである化合物２と０．１２ｇのステアリン酸マグネシウム（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ社製）をバイアル中で混合した。得られた混合物を０号サイズのゼラチンカプセル（ＣＡＰＳＵＧＥＬ社製）に３４２．１ｍｇ秤取し、１カプセル当り化合物２を

３４０ｍｇ含有するカプセル剤を得た。

[0053] ［比較例７］

５．０ｇのリン酸メチル化したラブコナゾールである化合物２、０．３ｇのポビドン（ＩＳＰ社製）、１．５ｇのクロスカルメロースナトリウム（ＦＭＣ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ社製）、０．３ｇの酸化マグネシウム（協和化学工業社製）及び１．５５ｇのマンニトール（三菱商事フードテック社製）を乳鉢で混合した。得られた混合物にエタノール：水＝７：１（ｗ／ｗ）混合液を添加し造粒した。恒温槽を用いて得られた造粒物を乾燥した後、目開き１ｍｍの篩を通して整粒した。得られた整粒物に１．２ｇのカルメロース（ニチリン化学工業社製）、０．０５ｇのケイ酸カルシウム（徳山曹達社製）及び０．１ｇのステアリン酸マグネシウム（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ社製）を加え混合した。得られた混合物を１７０ｍｇ秤取した後、材料試験機（オートグラフ［登録商標］、島津製作所社製）を用いて圧縮することにより、化合物２を８５ｍｇ含有する直径７．５ｍｍの錠剤を得た。

[0054] ［試験例１］

実施例１～７及び比較例１～７で得られたカプセル剤又は錠剤を検体として用いた。各検体をバイアルに入れ、開封状態で４０℃及び相対湿度７５％の条件で１ヶ月間保管した。保管前後の検体について、ｐＨ　６．８のリン酸緩衝液中での溶出挙動を評価した。

溶出試験は以下に記載するように第１６改正日本薬局方の６．１０溶出試験法に従って行った。規定されたベッセルに溶出試験液として９００ｍＬのｐＨ　６．８のリン酸緩衝液を入れて装置にセットし、試験液が３７±０．５℃に保たれていることを温度計を用いて確認後、温度計を取り除いた。カプセル剤は第１６改正日本薬局方の図６．１０－２ａ（１１８頁）に記載されたシンカーに入れた後、検体の表面に気泡が付かないように注意しながら各ベッセルに投入した。錠剤は検体の表面に気泡が付かないように注意しながら各ベッセルにそのまま投入した。検体投入後、直ちにパドル回転数５０ｒｐｍにて装置を作動させ、指定時間に、試験液の上面とパドルの攪拌翼の

上面との中間で容器壁から１０ｍｍ以上離れた位置から、試験液を採取した。採取した試験液を孔径が０．４５μｍのフィルターを用いてろ過し、ろ液を後述する吸光度測定に使用した。溶出試験液は、１３６．１ｇの無水リン酸２水素カリウム及び２２４ｍＬの２ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液に精製水を加えて２０Ｌにすることにより調製した。

化合物２の溶出率は、上記のとおり指定時間に採取後ろ過をした試験液（ろ液）の吸光度を測定し、別途調製した標準溶液の吸光度と比較することにより算出した。吸光度測定は光路長１０ｍｍのセルを用いて実施した。各検体の測定に使用した測定波長及び参照波長の組み合わせは下記の通りである。尚、以下の組み合わせには、化合物２の含有量が７ｍｇ未満及び３８０ｍｇ以上の検体の測定条件も参考情報として記載している。

化合物２を７ｍｇ未満含有する検体：測定波長２８５ｎｍ／参照波長３５０ｎｍ

化合物２を７ｍｇ以上、４０ｍｇ未満含有する検体：測定波長３０２ｎｍ／参照波長３５０ｎｍ

化合物２を４０ｍｇ以上、２００ｍｇ未満含有する検体：測定波長３１５ｎｍ／参照波長３５０ｎｍ

化合物２を２００ｍｇ以上、３８０ｍｇ未満含有する検体：測定波長３１８ｎｍ／参照波長３５０ｎｍ

化合物２を３８０ｍｇ以上、８００ｍｇ未満含有する検体：測定波長３２２ｎｍ／参照波長３５０ｎｍ

化合物２を８００ｍｇ以上含有する検体：測定波長３２５ｎｍ／参照波長３５０ｎｍ

実施例１～７及び比較例１～７の各検体の試験開始６０分後の平均溶出率（６０分溶出率）を表１、図１及び図２に示す。実施例６及び比較例６の各検体の試験開始５分後～６０分後の溶出率の推移を表２、図３及び図４に示す。図表中に記載した各実施例及び各比較例の溶出率は、３つの検体の平均溶出率である。

[0055] [表1]

		実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7
化合物2含有量 (mg)		8.5	17	34	85	170	340	85
カプセル質量 (mg)		64	64	64	64	64	100	64
化合物2/カプセル質量比		0.13	0.27	0.53	1.3	2.7	3.4	1.3
60分溶出率 (%)	初期	103.0	100.8	101.3	99.9	99.2	100.2	68.4
	40°C相対湿度75%、開封条件、1ヶ月保管	100.8	98.7	100.4	105.1	105.2	106.1	92.7

		比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7
化合物2含有量 (mg)		8.5	17	34	85	170	340	85
カプセル質量 (mg)		65	65	65	65	65	99	
化合物2/カプセル質量比		0.13	0.26	0.52	1.3	2.6	3.4	
60分溶出率 (%)	初期	101.0	100.9	99.5	100.5	102.4	101.1	84.4
	40°C相対湿度75%、開封条件、1ヶ月保管	92.4	50.6	27.8	5.4	2.7	1.8	8.1

[0056]

[表2]

	測定時間（分）		溶出率（%）						
			0	5	10	15	30	45	60
実施例6	初期		0.0	0.0	0.5	18.6	85.6	99.3	100.2
	40°C相対湿度75%、開封条件、1ヶ月保管		0.0	0.2	0.8	11.7	64.4	97.3	106.1
比較例6	初期		0.0	10.5	35.3	57.2	91.7	100.9	101.1
	40°C相対湿度75%、開封条件、1ヶ月保管		0.0	0.1	0.3	0.3	0.5	1.3	1.8

[0057] 保管後の形状変化については、実施例７の検体（プルランカプセル）ではカプセルの軟化及び変形が認められ、比較例７の検体（錠剤）では膨張が認

められた。ヒプロメロースカプセル及びゼラチンカプセルを用いた各検体ではカプセルの軟化及び変形は認められなかった。

４０℃保管した実施例１～７の各検体の平均溶出率は初期に比べて低下しなかった。特に、実施例１～６の各検体（ヒプロメロースカプセル）は、化合物２の充填量によらず、４０℃保管後でも試験開始６０分後に含有量の８５％以上の化合物２を速やかに溶出した。実施例７の検体（プルランカプセル）はヒプロメロースカプセルを用いた場合に比べて検体間の平均溶出率のばらつきが大きかった。

４０℃保管後の比較例１～７の各検体は平均溶出率の低下が認められ、平均溶出率は化合物２含有量が高いほど顕著に低下した。特に、化合物２の含有量が８５ｍｇ以上である比較例４～７の各検体は、試験開始６０分後でも平均溶出率が１０％未満であった。

[0058] ［実施例８］

７９６ｇのリン酸メチル化したラブコナゾールである化合物２と４ｇのステアリン酸マグネシウム（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ社製）を混合した。得られた混合物を２号サイズのヒプロメロースカプセル（ＶｃａｐｓＰｌｕｓ［登録商標］、ＣＡＰＳＵＧＥＬ社製）に１７２ｍｇ充填し、１カプセル当り化合物２を１７１ｍｇ含有するカプセル剤を得た。

[0059] ［実施例９］

７９４．４ｇのリン酸メチル化したラブコナゾールである化合物２、１．６ｇの酸化マグネシウム（協和化学工業社製）及び４ｇのステアリン酸マグネシウム（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ社製）を混合した。得られた混合物を２号サイズのヒプロメロースカプセル（ＶｃａｐｓＰｌｕｓ［登録商標］、ＣＡＰＳＵＧＥＬ社製）に１７２ｍｇ充填し、１カプセル当り化合物２を１７１ｍｇ含有するカプセル剤を得た。

[0060] ［実施例１０］

７９２ｇのリン酸メチル化したラブコナゾールである化合物２、４ｇの酸化マグネシウム（協和化学工業社製）及び４ｇのステアリン酸マグネシウム

（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ社製）を混合した。得られた混合物を２号サイズのヒプロメロースカプセル（ＶｃａｐｓＰｌｕｓ［登録商標］、ＣＡＰＳＵＧＥＬ社製）に１７３ｍｇ充填し、１カプセル当り化合物２を１７１ｍｇ含有するカプセル剤を得た。

[0061] ［実施例１１］

７８８ｇのリン酸メチル化したラブコナゾールである化合物２、８ｇの酸化マグネシウム（協和化学工業社製）及び４ｇのステアリン酸マグネシウム（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ社製）を混合した。得られた混合物を２号サイズのヒプロメロースカプセル（ＶｃａｐｓＰｌｕｓ［登録商標］、ＣＡＰＳＵＧＥＬ社製）に１７４ｍｇ充填し、１カプセル当り化合物２を１７１ｍｇ含有するカプセル剤を得た。

[0062] ［実施例１２］

１４８．０５ｇのリン酸メチル化したラブコナゾールである化合物２、０．７５ｇの酸化マグネシウム（協和化学工業社製）及び１．２ｇのステアリン酸マグネシウム（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ社製）を混合した。得られた混合物を３号サイズのヒプロメロースカプセル（ＶｃａｐｓＰｌｕｓ［登録商標］、ＣＡＰＳＵＧＥＬ社製）に１７３ｍｇ充填し、１カプセル当り化合物２を１７１ｍｇ含有するカプセル剤を得た。

[0063] ［実施例１３］

１４７．７５ｇのリン酸メチル化したラブコナゾールである化合物２、０．７５ｇの酸化マグネシウム（協和化学工業社製）及び１．５ｇのステアリン酸マグネシウム（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ社製）を混合した。得られた混合物を２号サイズのヒプロメロースカプセル（ＶｃａｐｓＰｌｕｓ［登録商標］、ＣＡＰＳＵＧＥＬ社製）に１７４ｍｇ充填し、１カプセル当り化合物２を１７１ｍｇ含有するカプセル剤を得た。

[0064] ［試験例２］

実施例１２で得られたたヒプロメロースカプセルを検体として用いた。検体を、試験例１と同様の方法により、開封条件で保管し、保管前後の検体の

ｐＨ　６．８のリン酸緩衝液中での溶出挙動を評価した。

保管前後の検体の試験開始６０分後の平均溶出率（６０分溶出率）を表３に示す。表中に記載した溶出率は、３つの検体の平均溶出率である。

[0065] [表3]

	実施例12
化合物2含有量（mg）	171
カプセル質量（mg）	47
化合物2/カプセル質量比	3.6
60分溶出率（%） 初期	100.7
60分溶出率（%） 40℃相対湿度75%、開封条件、1ヶ月保管	98.1

[0066] ４０℃保管した実施例１２の検体の平均溶出率は初期に比べて低下しなかった。

産業上の利用可能性

[0067] 本発明により、リン酸メチル化したラブコナゾールを含有するカプセル剤を製造することができる。本発明のカプセル剤は、リン酸メチル化したラブコナゾールの充填量によらず、保管による溶出遅延を抑制し、医療分野において、産業上の利用可能性を有する。

請求の範囲

[請求項1] リン酸二水素｛［（１Ｒ，２Ｒ）－２－［４－（４－シアノフェニル）－１，３－チアゾール－２－イル］－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）プロピル］オキシ｝メチル若しくはその薬理学的に許容され得る塩又はこれらの何れかの溶媒和物を含有する被充填物と、
ゼラチンを含有しないカプセルと、を含む、カプセル剤。

[請求項2] 前記カプセルは、デンプン、プルラン、ポリビニルアルコール又はヒプロメロースを含有するカプセル基材により形成される、請求項１記載のカプセル剤。

[請求項3] 前記カプセルは、プルラン又はヒプロメロースを含有するカプセル基材により形成される、請求項１記載のカプセル剤。

[請求項4] 前記カプセルは、ヒプロメロースを含有するカプセル基材により形成される、請求項１記載のカプセル剤。

[請求項5] 前記リン酸二水素｛［（１Ｒ，２Ｒ）－２－［４－（４－シアノフェニル）－１，３－チアゾール－２－イル］－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）プロピル］オキシ｝メチル若しくはその薬理学的に許容され得る塩又はこれらの何れかの溶媒和物は、
Ｌ－リシン塩－リン酸二水素｛［（１Ｒ，２Ｒ）－２－［４－（４－シアノフェニル）－１，３－チアゾール－２－イル］－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）プロピル］オキシ｝メチル－エタノール（１／１／１）である、請求項１～４の何れかに記載のカプセル剤。

[請求項6] 前記被充填物は、更に酸化マグネシウムを含有する、請求項１～５の何れかに記載のカプセル剤。