(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 616 442**

(51) Int. Cl.:

***A61K 31/661*** (2006.01)
***A61K 9/48*** (2006.01)
***A61K 47/02*** (2006.01)
***A61K 47/32*** (2006.01)
***A61K 47/36*** (2006.01)
***A61K 47/38*** (2006.01)
***A61P 31/10*** (2006.01)
***A61K 31/675*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2013** **PCT/JP2013/061418**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013** **WO2013157584**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2013** **E 13778029 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016** **EP 2839835**

(54) Título: **Formulación encapsulada**

(30) Prioridad:

**20.04.2012 JP 2012097055**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**13.06.2017**

(73) Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)**
**6-10, Koishikawa 4-chome Bunkyo-ku**
**Tokyo 112-8088, JP**

(72) Inventor/es:

**UEKI, YOSUKE**

(74) Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 616 442 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

Formulación encapsulada

Campo técnico

La presente invención se refiere a una formulación de cápsula. Específicamente, la presente invención se refiere a una formulación de cápsula que comprende un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol.

Técnica anterior

Como forma de dosificación para medicinas administradas por vía oral, se usa ampliamente una formulación de cápsula que comprende una cubierta de cápsula y un material encapsulado en la cápsula (material encapsulado). La base de cubierta de cápsula más frecuentemente usada para formar una cubierta de cápsula es la gelatina. Sin embargo, una formulación producida con una cubierta de cápsula que comprende gelatina como base de cubierta de cápsula (cubierta de cápsula de gelatina) puede producir retardo en la disolución de un fármaco fuera de la cubierta de cápsula debido a que un material encapsulado puede interaccionar con la gelatina durante el almacenamiento.

Las medicinas administradas por vía oral son ingeridas y luego permiten la disolución de un fármaco de una formulación y el fármaco es entonces absorbido a través del tubo gastrointestinal para presentar los efectos farmacológicos. Por tanto, una formulación que tiene disolución retardada debido al almacenamiento generalmente muestra absorción reducida de un fármaco a través del tubo gastrointestinal y no proporciona efectos farmacológicos suficientes.

Como compuesto que generalmente interacciona con la gelatina, se conocen un compuesto que tiene un grupo carbonilo o un grupo aldehído, azúcares reductores y un compuesto que produce aldehído durante el almacenamiento. Ejemplos específicos de los mismos incluyen lactosa y polietilenglicol (macrogol).

Sin embargo, la disolución puede no siempre ser retrasada a un grado tal que los efectos farmacológicos de las medicinas se afecten incluso cuando un compuesto que interacciona con la gelatina se encapsula en una cubierta de cápsula de gelatina. Por ejemplo, las medicinas que comprenden gránulos que comprenden lactosa o polietilenglicol encapsulado en una cubierta de cápsula de gelatina están ampliamente distribuidas. Además, una cubierta de cápsula de gelatina que comprende polietilenglicol en la cubierta de cápsula por sí misma también está comercialmente disponible y las medicinas que usan la cubierta de cápsula también se distribuyen en Japón.

Así, es difícil predecir si una medicina que comprende un fármaco encapsulado en una cubierta de cápsula de gelatina produce o no retardo en la disolución a un grado tal que puedan afectarse los efectos farmacológicos.

El ravuconazol es un compuesto de triazol que tiene un efecto antifúngico y tiene baja solubilidad en agua. El documento de patente 1 desvela un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol que es un profármaco de ravuconazol que tiene solubilidad mejorada. El documento de patente 2 desvela una formulación que comprende un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol. Sin embargo, el documento de patente 2 no desvela el comportamiento en disolución del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol de la formulación o retraso en la disolución debido al almacenamiento y no desvela la base de la cubierta de cápsula.

Documento del estado de la técnica

Documento de patente

Documento de patente 1: Traducción japonesa de la solicitud PCT N.º 2003-520235

Documento de patente 2: WO 2007/097386

Documento de patente 3: US 2010/0249426 desvela comprimidos que comprenden el compuesto de la reivindicación 1.

SUMARIO de la invención

Problemas a resolver por la invención

El presente inventor ha encontrado que cuando se encapsula un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol en una cubierta de cápsula de gelatina, la disolución del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol fuera de la cubierta de cápsula se retrasa significativamente después del almacenamiento. Un objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación de cápsula que comprende un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol que suprime el retraso en la disolución debido al almacenamiento independientemente de una cantidad encapsulada del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol.

Medios para resolver el problema

La presente invención se refiere a una formulación de cápsula en la que una cubierta de cápsula que no comprende gelatina se usa como cubierta de cápsula para encapsular un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol.

La presente invención engloba lo siguiente.

[1] Una formulación de cápsula que comprende

un material encapsulado que comprende dihidrogenofosfato de {[(1*R*,2*R*)-2-[4-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)propil]oxi}metilo (en lo sucesivo denominado ocasionalmente el "compuesto 1") o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores (en la descripción, conjuntamente y denominado ocasionalmente "derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol") y

una cubierta de cápsula que no comprende gelatina;

[2] La formulación de cápsula según el punto [1] anterior, en la que la cubierta de cápsula está formada con una base de cubierta de cápsula que comprende almidón, pululano, poli(alcohol vinílico) o hipromelosa;

[3] La formulación de cápsula según el punto [1] anterior, en la que la cubierta de cápsula está formada con una base de cubierta de cápsula que comprende pululano o hipromelosa;

[4] La formulación de cápsula según el punto [1] anterior, en la que la cubierta de cápsula está formada con una base de cubierta de cápsula que comprende hipromelosa;

[5] La formulación de cápsula según cualquiera de los puntos [1] a [4] anteriores, en la que el derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol es L-lisina-dihidrogenofosfato de {[(1*R*,2*R*)-2-[4-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)propil]oxi}metilo-etanol (1/1/1) (denominado en lo sucesivo ocasionalmente el "compuesto 2");

[6] La formulación de cápsula según cualquiera de los puntos [1] a [5] anteriores, en la que el material encapsulado comprende además óxido de magnesio;

[7] La formulación de cápsula según cualquiera de los puntos [1] a [6] anteriores, en la que una relación másica del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol en términos de una masa del compuesto 2 basada en la cubierta de cápsula es 0,27 o más;

[8] La formulación de cápsula según cualquiera de los puntos [1] a [6] anteriores, en la que una relación másica del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol en términos de una masa del compuesto 2 basada en la cubierta de cápsula es de 0,27 a 10;

[9] La formulación de cápsula según el punto [7] u [8] anterior, en la que un contenido del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol en términos de la masa del compuesto 2 por cubierta de cápsula es 17 mg o más;

[10] La formulación de cápsula según cualquiera de los puntos [1] a [9] anteriores, en la que una velocidad de disolución promedio del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol 60 minutos después del inicio de la prueba de disolución según la Farmacopea Japonesa 16ª edición es del 60% o más después de almacenar la formulación en un estado sin cerrar en las condiciones de 40 ºC y 75 % de humedad relativa durante 1 mes; y

[11] La formulación de cápsula según cualquiera de los puntos anteriores [1] a [9], en la que una velocidad de disolución promedio del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol 60 minutos después del inicio de la prueba de disolución según la Farmacopea Japonesa 16ª edición es del 85 % o más después de almacenar la formulación en un estado sin cerrar en las condiciones de 40 ºC y 75 % de humedad relativa durante 1 mes.

Efecto ventajoso

Según la presente invención, puede proporcionarse una formulación de cápsula que puede suprimir el retraso en la disolución de un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol que puede producirse durante el almacenamiento, independientemente de una cantidad encapsulada del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un gráfico en el que se compara la relación entre un contenido de un fármaco y una velocidad de disolución promedio 60 minutos después del inicio de la prueba (velocidad de disolución a los 60 minutos) entre muestras antes del almacenamiento, que también se describe en la Tabla 1 del Ejemplo de prueba 1;

la Fig. 2 es un gráfico en el que se compara la relación entre un contenido de un fármaco y una velocidad de disolución promedio 60 minutos después del inicio de la prueba (velocidad de disolución a los 60 minutos) entre muestras después del almacenamiento durante 1 mes en las condiciones de 40 ºC y 75 % de humedad relativa, que también se describe en la Tabla 1 del Ejemplo de prueba 1;

la Fig. 3 es un gráfico en el que se compara el comportamiento en disolución de un fármaco fuera de una cubierta de cápsula de gelatina entre antes y después del almacenamiento durante 1 mes en las condiciones de 40 ºC y 75 % de humedad relativa, que también se describe en la Tabla 2 del Ejemplo de prueba 1; y

la Fig. 4 es un gráfico en el que se compara el comportamiento en disolución de un fármaco fuera de una cubierta de cápsula (cubierta de cápsula de hipromelosa) que comprende hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa) como base entre antes y después del almacenamiento durante 1 mes en las condiciones de 40 ºC y 75 % de humedad relativa, que también se describe en la Tabla 2 del Ejemplo de prueba 1.

Modo para llevar a cabo la invención

Los modos para llevar a cabo la presente invención se ejemplifican por las siguientes realizaciones. Así, las siguientes realizaciones no limitan la presente invención. Realizaciones modificadas por un experto en la materia, por ejemplo, también están englobadas dentro del alcance de la presente invención en tanto que estén de acuerdo con la idea de la presente invención.

(Formulación de cápsula)

La presente invención es una formulación de cápsula que comprende un material encapsulado que comprende un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol, y una cubierta de cápsula que no comprende gelatina. En la presente invención, el derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol está encapsulado en la cubierta de cápsula que no comprende gelatina.

(Derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol)

En la presente invención, el derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol es dihidrogenofosfato de {[(1*R*,2*R*)-2-[4-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)propil]oxi}metilo (compuesto 1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. El derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol también puede ser un solvato del compuesto 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. Ejemplos del solvato incluyen un hidrato y un etanolato.

Ejemplos de una sal farmacológicamente aceptable del compuesto 1 incluyen una sal con una base inorgánica, una sal con una base orgánica y una sal con un aminoácido básico.

Ejemplos de una sal con una base inorgánica incluyen una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio, una sal de potasio y similares; una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio, una sal de magnesio y similares; y una sal de amonio.

Ejemplos de una sal con una base orgánica incluyen una sal con una alquilamina tal como trimetilamina, trietilamina y similares; una alcanolamina tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y similares; una amina heterocíclica tal como piridina, picolina y similares; diciclohexilamina; y N,N'-dibenciletilendiamina.

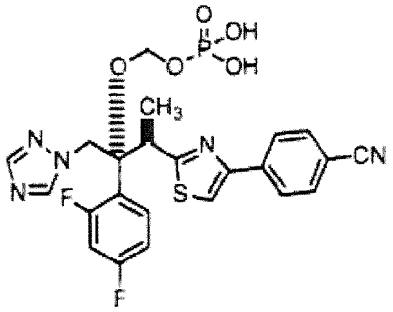
Un ejemplo de una sal con un aminoácido básico incluye una sal con lisina, ornitina, histidina o arginina. Una sal con un aminoácido básico es preferentemente una mono-, di- o tri-sal con un aminoácido básico.

Una sal farmacológicamente aceptable es preferentemente una sal con lisina, más preferentemente una sal con L-lisina y todavía más preferentemente una sal de mono-L-lisina (sal de L-lisina; sal de mono-lisina) o una sal de di-L-lisina (sal de di-lisina).

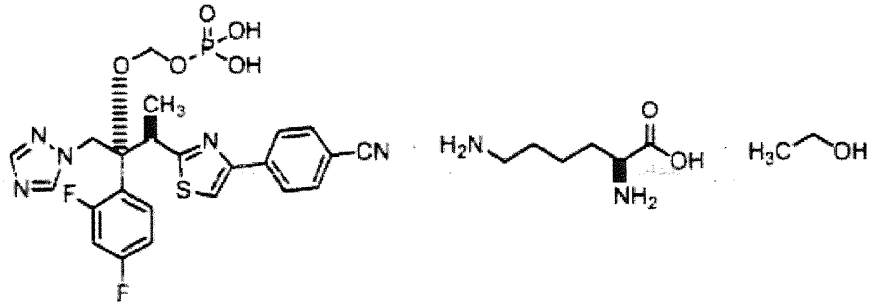
Un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol es preferentemente un solvato de una sal farmacológicamente aceptable del mismo. El solvato es preferentemente un etanolato de una sal de mono-L-lisina o un etanolato de una sal de di-L-lisina y más preferentemente L-lisina-dihidrogenofosfato de {[(1*R*,2*R*)-2-[4-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)propil]oxi)metilo-etanol (1/1/1) (compuesto 2).

El compuesto 1 es un compuesto representado por la siguiente fórmula 1 y el compuesto 2 es un compuesto representado por la siguiente fórmula 2:

Fórmula 1:



Fórmula 2:



Los compuestos 1 y 2 englobados en un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol pueden producirse según la descripción de la traducción japonesa de la solicitud PCT N.º 2003-520235 (documento de patente 1) y el documento WO 2007/097386 (documento de patente 2).

(Cubierta de cápsula que no comprende gelatina)

En la presente invención, el término "cubierta de cápsula que no comprende gelatina" significa una cubierta de cápsula que no comprende gelatina como base de cubierta de cápsula que es un componente principal de la cubierta de cápsula. Un ejemplo de la cubierta de cápsula incluye una cubierta de cápsula que comprende, por ejemplo, hipromelosa, pululano, poli(alcohol vinílico) o almidón como base de la cubierta de cápsula. La cubierta de cápsula es preferentemente una cubierta de cápsula que comprende hipromelosa o pululano como base de la cubierta de cápsula y más preferentemente una cubierta de cápsula que comprende hipromelosa como base de la cubierta de cápsula. La cubierta de cápsula también puede comprender, además de la base de cubierta de cápsula tal como hipromelosa, pululano, poli(alcohol vinílico), almidón y similares, un agente de gelificación tal como carragenina; un agente de gelificación auxiliar tal como cloruro de potasio; un colorante; y otros componentes que pueden ser normalmente añadidos a una cubierta de cápsula, como componente de una cubierta de cápsula. Como cubierta de cápsula que comprende hipromelosa o pululano como base de la cubierta de cápsula puede usarse, por ejemplo, un producto comercialmente disponible. Una cubierta de cápsula que comprende poli(alcohol vinílico) como base de cubierta de cápsula puede producirse según, por ejemplo, el método descrito en la publicación de patente JP-A-2001-170137 y una cubierta de cápsula que comprende almidón como base de cubierta de cápsula puede producirse según, por ejemplo, el método descrito en Ho J. Bae, et al. "Film and pharmaceutical hard capsule formation properties of mungbean, water chestnut, and sweet potato starches", Food Chemistry, 106 (2008) p. 96-105.

(Material encapsulado)

En la presente invención, el término "un material encapsulado" significa un contenido que está presente en (dentro de) una cubierta de cápsula en el caso de estar presente como una formulación de cápsula y no la cubierta de cápsula por sí misma o un componente de la misma.

Un material encapsulado no está particularmente limitado, en tanto que comprenda un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol y pueda ser una composición que comprende un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol.

Un ejemplo de la composición que comprende un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol incluye una composición que comprende un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol y opcionalmente un aditivo farmacológicamente aceptable tal como un estabilizador, un excipiente, un aglutinante, un agente disgregante, un lubricante, un antioxidante, un aromatizante, un colorante y una fragancia. Ejemplos de la composición incluyen una composición obtenida mezclando un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol con el aditivo anterior; una

composición granulada producida añadiendo a un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol el aditivo anterior y sometiendo a cualquier granulación tal como granulación por agitación, granulación por extrusión, granulación por volteo, granulación en lecho fluidizado, granulación por pulverización y similares (en caso de la composición, el aditivo anterior puede comprender un disolvente); y una composición que comprende los gránulos anteriores mezclados con el aditivo anterior.

En la presente invención, es preferible que un material encapsulado no comprenda gelatina.

Ejemplos de un estabilizador incluyen diversas sustancias básicas desveladas en el documento WO 2007/097386 (documento de patente 2). Pueden usarse dos o más sustancias básicas en combinación.

Una sustancia básica puede ser una sustancia que tiene pH 7 o más en forma de una disolución o suspensión acuosa al 1 %, preferentemente una sustancia que tiene pH 8 o más en forma de una disolución o suspensión acuosa al 1 %, y más preferentemente una sustancia que tiene pH 10 o más en forma de una disolución o suspensión acuosa al 1 %. Ejemplos de una sustancia básica incluyen una base inorgánica, una base orgánica, un aminoácido básico y un polímero básico.

Ejemplos de una base inorgánica incluyen hidróxido carbonato de magnesio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato sódico, carbonato de magnesio, carbonato cálcico, carbonato de bario, carbonato de magnesio pesado, carbonato cálcico precipitado, hidróxido de litio, hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio-alúmina, gel de hidróxido de aluminio secado, óxido de magnesio, óxido de calcio, óxido de bario, silicato de calcio, silicato de magnesio, silicato de magnesio y aluminio, aluminato de magnesio, metasilicato-aluminato de magnesio, hidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, hidrotalcita sintética, un co-precipitado de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, un co-precipitado de hidróxido de aluminio, carbonato de magnesio y carbonato cálcico y un co-precipitado de hidróxido de aluminio e hidrogenocarbonato de sodio. Una base inorgánica es preferentemente hidróxido carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato sódico, carbonato cálcico, hidrogenocarbonato de sodio o silicato de calcio, y más preferentemente hidróxido carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio o hidrogenocarbonato de sodio.

Ejemplos de una base orgánica incluyen estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de sodio, estearilfumarato de sodio, citrato de trisodio, benzoato de sodio, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, tributilamina, diciclohexilmetilamina y N-metilpirrolidina. Una base orgánica es preferentemente estearato de calcio, citrato de trisodio o benzoato de sodio, y más preferentemente benzoato de sodio.

Ejemplos de un aminoácido básico incluyen lisina, ornitina, histidina y arginina. Un aminoácido básico es preferentemente lisina o arginina, y más preferentemente arginina.

Ejemplos de un polímero básico incluyen, por ejemplo, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, dietilaminoacetato de polivinilacetal y etilcelulosa.

Una sustancia básica es preferentemente hidróxido carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, hidrogenocarbonato de sodio o arginina, y más preferentemente óxido de magnesio.

Ejemplos de un excipiente incluyen lactosa, sacarosa, glucosa, fructosa, almidón, almidón de patata, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, celulosa cristalina, celulosa microcristalina, glicirriza en polvo, manitol, eritritol, maltitol, sorbitol, trehalosa, ácido silícico anhidro, silicato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato de calcio anhidro y sulfato de calcio.

Ejemplos de un aglutinante incluyen almidón, goma arábiga, tragacanto, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón pregelatinizado, poli(alcohol vinílico), alginato de sodio, pululano y glicerina.

Ejemplos de un agente disgregante incluyen un aminoácido, almidón, almidón de maíz, carbonato cálcico, carmelosa, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilalmidón y crospovidona.

Ejemplos de un lubricante incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, talco y macrogol.

Ejemplos de un antioxidante incluyen ascorbato de sodio, L-cisteína, sulfito de sodio, tocoferol y lecitina de soja.

Ejemplos de un aromatizante incluyen ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido málico, aspartamo, acesulfamo potásico, taumatina, sucralosa, sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, glutamato sódico, 5'-inosinato sódico y 5'-guanilato sódico.

Ejemplos de un colorante incluyen óxido de titanio, sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo, colorante rojo, carmín, riboflavina, Food yellow No. 5 y Food blue No. 2.

Ejemplos de un aromatizante incluyen aceite de limón, aceite naranja, mentol, aceite de menta, borneol y aroma de vainilla.

En la formulación de cápsula de la presente invención, una relación másica del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol basada en la cubierta de cápsula (derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol / cubierta de cápsula) es, cuando se calcula basándose en la masa en términos del compuesto 2, generalmente 0,10 o más, preferentemente 0,27 o más, más preferentemente 0,53 o más y todavía más preferentemente 1,3 o más. El término "una masa en términos del compuesto 2" es el valor obtenido convirtiendo una masa de un derivado de fosfonooximetilo encapsulado de ravuconazol en una masa de un compuesto 2 equimolar usando la relación en peso molecular del compuesto 2 y el derivado de fosfonooximetilo encapsulado de ravuconazol.

El límite superior de la relación másica del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol basada en la cubierta de cápsula se determina según la masa y el volumen interno de la cubierta de cápsula. La relación másica del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol basada en la cubierta de cápsula es, cuando se calcula basándose en la masa en términos del compuesto 2, generalmente 10 o menos, preferentemente 5,0 o menos, más preferentemente 4,5 o menos y todavía más preferentemente 4,0 o menos.

La relación másica del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol basada en la cubierta de cápsula (cuando se calcula basándose en la masa en términos del compuesto 2; lo mismo se aplica en lo sucesivo en este párrafo) es generalmente 0,10 a 10, preferentemente 0,27 a 10, más preferentemente 0,53 a 10 y todavía más preferentemente 1,3 a 10; cuando el límite superior de la relación másica del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol basada en la cubierta de cápsula es 5,0, es generalmente 0,10 a 5,0, preferentemente 0,27 a 5,0, más preferentemente 0,53 a 5,0 y todavía más preferentemente 1,3 a 5,0.

En la formulación de cápsula de la presente invención, un contenido del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol por cubierta de cápsula es, en términos de una masa del compuesto 2, generalmente 5 mg o más, preferentemente 17 mg o más, más preferentemente 34 mg o más, y todavía más preferentemente 85 mg o más. El término "una masa en términos del compuesto 2" es el valor obtenido convirtiendo una masa de un derivado de fosfonooximetilo encapsulado de ravuconazol en una masa de un compuesto 2 equimolar usando la relación en peso molecular de compuesto 2 y el derivado de fosfonooximetilo encapsulado de ravuconazol.

En la formulación de cápsula de la presente invención, generalmente una relación másica del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol (en términos de una masa del compuesto 2; lo mismo se aplica en lo sucesivo en este párrafo) basada en la cubierta de cápsula es 0,10 a 10 y un contenido del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol por cubierta de cápsula es 5 mg o más, preferentemente la relación másica del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol basada en la cubierta de cápsula es 0,27 a 10 y el contenido del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol por cubierta de cápsula es 17 mg o más, más preferentemente la relación másica del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol basada en la cubierta de cápsula es 0,53 a 10 y el contenido del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol por cubierta de cápsula es 34 mg o más y todavía más preferentemente la relación másica del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol basada en la cubierta de cápsula es 1,3 a 10 y el contenido del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol por cubierta de cápsula es 85 mg o más.

El límite superior del contenido del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol por cubierta de cápsula se determina generalmente según el volumen interno de la cubierta de cápsula usado, aunque puede variar dependiendo de una dosis que se requiere para proveer del efecto farmacológico deseado. El contenido del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol por cubierta de cápsula basado en el volumen interno de la cubierta de cápsula es generalmente 1,5 g/ml o menos, preferentemente 0,8 g/ml o menos, y más preferentemente 0,7 g/ml o menos.

En la presente invención, aunque la tasa de contenido del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol en el material encapsulado no está particularmente limitada, la tasa de contenido es preferentemente alta en vista de tomar una medicina, de manera que pueda reducirse el tamaño de la formulación. La formulación de cápsula de la presente invención puede liberar, aunque una tasa de contenido del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol sea alta, generalmente el 60 % o más y preferentemente el 85 % o más del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol como una velocidad de disolución promedio 60 minutos después del inicio de la prueba de disolución después del almacenamiento. En la presente invención, una tasa de contenido del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol basada en una masa del material encapsulado es generalmente el 50 % o más, preferentemente el 75 % o más, más preferentemente el 90 % o más y todavía más preferentemente el 95 % o más.

(Método de producción de la formulación de cápsula)

La formulación de cápsula de la presente invención puede producirse según los métodos conocidos que incluyen el método descrito en la sección "1.2 Cápsula" (página 10) de la Farmacopea Japonesa 16ª edición, General Rules for Preparations. Ejemplos de un método de producción de la formulación de cápsula incluyen un método en que solo el derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol está encapsulado en la cubierta de cápsula; un método en el que una composición que comprende el derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol opcionalmente mezclado con el aditivo tal como el excipiente, el aglutinante, el agente disgregante, el lubricante y similares está encapsulada en la cubierta de cápsula; un método en el que el derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol opcionalmente añadido con el

aditivo tal como el excipiente, el aglutinante, el agente disgregante, el disolvente y similares se somete a cualquier granulación que incluye granulación por agitación, granulación por extrusión, granulación por volteo, granulación en lecho fluidizado, granulación por pulverización y similares para producir gránulos que entonces se encapsulan en la cápsula; y un método en el que una composición que comprende los gránulos anteriores opcionalmente mezclados con el aditivo tal como el excipiente, el aglutinante, el agente disgregante, el lubricante y similares se encapsula en la cubierta de cápsula.

(Uso de la formulación de cápsula)

La formulación de cápsula de la presente invención puede administrarse con el fin para tratar enfermedades en animales, particularmente mamíferos, más específicamente el ser humano. La indicación de la formulación de cápsula de la presente invención no está particularmente limitada, en tanto que sea la enfermedad a la que puede aplicarse el derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol. La formulación de cápsula de la presente invención es aplicable al tratamiento de infecciones micóticas tales como candidiasis, onicomicosis y similares. La dosificación del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol que es la sustancia farmacológicamente activa puede variar según las diversas afecciones que incluyen la actividad de la sustancia farmacológicamente activa, el síntoma, edad, peso corporal de los pacientes y similares. La dosificación guía para administración por vía oral es 10 a 2000 mg/día y preferentemente 50 a 1000 mg/día.

La formulación de cápsula de la presente invención puede liberar generalmente el 60 % o más, preferentemente el 75 % o más, más preferentemente el 85 % o más, todavía más preferentemente el 90 % o más, y particularmente preferentemente el 95 % o más del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol en términos de la velocidad de disolución promedio 60 minutos después del inicio de la prueba de disolución según la sección "6.10 Prueba de disolución (páginas 117 a 121)" en la Farmacopea Japonesa 16ª edición como se describe en Ejemplos, incluso cuando la formulación se almacena, por ejemplo, en un estado sin cerrar en las condiciones de 40 ºC y 75 % de humedad relativa durante 1 mes.

La presente invención es un método de supresión del retraso en la disolución del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol de la formulación de cápsula debido al almacenamiento encapsulando el material encapsulado que comprende el derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol en la cubierta de cápsula que no comprende gelatina independientemente de la cantidad encapsulada del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol. Un ejemplo de la condición de almacenamiento incluye almacenamiento en un estado sin cerrar en las condiciones de 40 ºC y 75 % de humedad relativa durante 1 mes.

Según el método de la presente invención, la velocidad de disolución promedio del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol de la formulación de cápsula después del almacenamiento puede ser, por ejemplo, generalmente el 60 % o más, preferentemente el 75 % o más, más preferentemente el 85 % o más, todavía más preferentemente el 90 % o más y particularmente preferentemente el 95 % o más.

Ejemplos

Las realizaciones y efectos de la presente invención se describen en lo sucesivo en detalle con referencia a Ejemplos y Ejemplos comparativos. Estos ejemplos ejemplifican las realizaciones y la presente invención engloba realizaciones distintas de los ejemplos descritos en el presente documento. Un experto en la materia puede hacer diversas modificaciones en los siguientes ejemplos con el fin de emplearlos como realizaciones de la presente invención, y las realizaciones modificadas también están englobadas dentro del alcance de la presente invención en tanto que estén de acuerdo con la idea de la presente invención.

[Ejemplo 1]

Se mezcló el compuesto 2 (19,88 g), un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol, con 0,12 g de estearato de magnesio (producido por Mallinckrodt) en un vial. La mezcla resultante se pesó a 8,55 mg en una cubierta de cápsula de hipromelosa (VcapsPlus®, tamaño 2, producida por CAPSUGEL) para obtener una formulación de cápsula que comprendía 8,5 mg del compuesto 2 por cubierta de cápsula.

[Ejemplo 2]

Se mezcló el compuesto 2 (19,88 g), un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol, con 0,12 g de estearato de magnesio (producido por Mallinckrodt) en un vial. La mezcla resultante se pesó a 17,1 mg en una cubierta de cápsula de hipromelosa (VcapsPlus®, tamaño 2, producida por CAPSUGEL) para obtener una formulación de cápsula que comprendía 17 mg del compuesto 2 por cubierta de cápsula.

[Ejemplo 3]

Se mezcló el compuesto 2 (19,88 g), un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol, con 0,12 g de estearato de magnesio (producido por Mallinckrodt) en un vial. La mezcla resultante se pesó a 34,2 mg en una cubierta de cápsula de hipromelosa (VcapsPlus®, tamaño 2, producida por CAPSUGEL) para obtener una formulación de cápsula que comprendía 34 mg del compuesto 2 por cubierta de cápsula.

[Ejemplo 4]

Se mezcló el compuesto 2 (19,88 g), un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol, con 0,12 g de estearato de magnesio (producido por Mallinckrodt) en un vial. La mezcla resultante se pesó a 85,5 mg en una cubierta de cápsula de hipromelosa (VcapsPlus®, tamaño 2, producida por CAPSUGEL) para obtener una formulación de cápsula que comprendía 85 mg del compuesto 2 por cubierta de cápsula.

[Ejemplo 5]

Se mezcló el compuesto 2 (19,88 g), un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol, con 0,12 g de estearato de magnesio (producido por Mallinckrodt) en un vial. La mezcla resultante se pesó a 171,0 mg en una cubierta de cápsula de hipromelosa (VcapsPlus®, tamaño 2, producida por CAPSUGEL) para obtener una formulación de cápsula que comprendía 170 mg del compuesto 2 por cubierta de cápsula.

[Ejemplo 6]

Se mezcló el compuesto 2 (19,88 g), un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol, con 0,12 g de estearato de magnesio (producido por Mallinckrodt) en un vial. La mezcla resultante se pesó a 342,1 mg en una cubierta de cápsula de hipromelosa (VcapsPlus®, tamaño 0, producida por CAPSUGEL) para obtener una formulación de cápsula que comprendía 340 mg del compuesto 2 por cubierta de cápsula.

[Ejemplo 7]

Se mezcló el compuesto 2 (19,88 g), un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol, con 0,12 g de estearato de magnesio (producido por Mallinckrodt) en un vial. La mezcla resultante se pesó a 85,5 mg en una cubierta de cápsula de pululano (NPcaps®, tamaño 2, producida por CAPSUGEL) para obtener una formulación de cápsula que comprendía 85 mg del compuesto 2 por cubierta de cápsula.

[Ejemplo comparativo 1]

Se mezcló el compuesto 2 (19,88 g), un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol, con 0,12 g de estearato de magnesio (producido por Mallinckrodt) en un vial. La mezcla resultante se pesó a 8,55 mg en una cubierta de cápsula de gelatina (tamaño 2, producida por CAPSUGEL) para obtener una formulación de cápsula que comprendía 8,5 mg del compuesto 2 por cubierta de cápsula.

[Ejemplo comparativo 2]

Se mezcló el compuesto 2 (19,88 g), un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol, con 0,12 g de estearato de magnesio (producido por Mallinckrodt) en un vial. La mezcla resultante se pesó a 17,1 mg en una cubierta de cápsula de gelatina (tamaño 2, producida por CAPSUGEL) para obtener una formulación de cápsula que comprendía 17 mg del compuesto 2 por cubierta de cápsula.

[Ejemplo comparativo 3]

Se mezcló el compuesto 2 (19,88 g), un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol, con 0,12 g de estearato de magnesio (producido por Mallinckrodt) en un vial. La mezcla resultante se pesó a 34,2 mg en una cubierta de cápsula de gelatina (tamaño 2, producida por CAPSUGEL) para obtener una formulación de cápsula que comprendía 34 mg del compuesto 2 por cubierta de cápsula.

[Ejemplo comparativo 4]

Se mezcló el compuesto 2 (19,88 g), un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol, con 0,12 g de estearato de magnesio (producido por Mallinckrodt) en un vial. La mezcla resultante se pesó a 85,5 mg en una cubierta de cápsula de gelatina (tamaño 2, producida por CAPSUGEL) para obtener una formulación de cápsula que comprendía 85 mg del compuesto 2 por cubierta de cápsula.

[Ejemplo comparativo 5]

Se mezcló el compuesto 2 (19,88 g), un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol, con 0,12 g de estearato de magnesio (producido por Mallinckrodt) en un vial. La mezcla resultante se pesó a 171,0 mg en una cubierta de cápsula de gelatina (tamaño 2, producida por CAPSUGEL) para obtener una formulación de cápsula que comprendía 170 mg del compuesto 2 por cubierta de cápsula.

[Ejemplo comparativo 6]

Se mezcló el compuesto 2 (19,88 g), un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol, con 0,12 g de estearato de magnesio (producido por Mallinckrodt) en un vial. La mezcla resultante se pesó a 342,1 mg en una cubierta de cápsula de gelatina (tamaño 0, producida por CAPSUGEL) para obtener una formulación de cápsula que comprendía 340 mg del compuesto 2 por cubierta de cápsula.

[Ejemplo comparativo 7]

En un mortero, se mezclaron 5,0 g del compuesto 2, un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol, 0,3 g de povidona (producida por ISP), 1,5 g de croscarmelosa sódica (producida por FMC International), 0,3 g de óxido de magnesio (producido por Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.) y 1,55 g de manitol (producido por Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd.). La mezcla resultante se añadió con una mezcla de etanol : agua = 7 : 1 (peso/peso) y se granuló. El material granulado se secó en una cámara termostática, seguido de regulación del tamaño de partícula a través de un tamiz con abertura de malla de 1 mm. Se añadieron los gránulos tamizados y se mezclaron con 1,2 g de carmelosa (producida por Nichirin Chemical Industries, Ltd.), 0,05 g de silicato de calcio (producido por Tokuyama Corporation) y 0,1 g de estearato de magnesio (producido por Mallinckrodt). La mezcla resultante se pesó a 170 mg y se comprimió en un aparato de ensayo de materiales (Autograph®, producido por Shimadzu Corporation) para obtener un comprimido con un diámetro de 7,5 mm que comprendía 85 mg del compuesto 2.

[Ejemplo de prueba 1]

Se usaron las formulaciones de cápsula o los comprimidos obtenidos en los Ejemplos 1 a 7 y Ejemplos comparativos 1 a 7 como muestras. Las muestras se dispusieron en viales y se guardaron en un estado sin cerrar en las condiciones de 40 ºC y 75 % de humedad relativa durante 1 mes. Se evaluaron las muestras antes y después del almacenamiento para el comportamiento en disolución en un tampón fosfato, pH 6,8.

La prueba de disolución se realizó según el método descrito en la sección "6.10 Prueba de disolución" en la Farmacopea Japonesa 16ª edición como se describe más adelante. Los recipientes diseñados se cargaron respectivamente con 900 ml de tampón fosfato, pH 6,8, y se unieron a un aparato y se confirmó que la disolución de prueba se mantenía a 37 ± 0,5 ºC con un termómetro que luego se retiró. Cada una de las formulaciones de cápsula se dispuso en el dispositivo de inmersión representado en la Fig. 6.10-2a (página 118) de la Farmacopea Japonesa 16ª edición y luego se cargó en los recipientes con cuidado para excluir burbujas de aire de la superficie de las muestras. Los comprimidos se cargaron en los recipientes mientras que se hizo con cuidado para excluir burbujas de aire de la superficie de las muestras. Inmediatamente después de cargarse las muestras, se activó el aparato con una velocidad giratoria de las palas de 50 rpm y a cada uno de los tiempos predeterminados se extrajo un espécimen de una zona a mitad de camino entre la superficie de la disolución de prueba y la parte superior del aspa giratoria, no menos de 10 mm de la pared del recipiente. La disolución de prueba muestreada se filtró a través de un filtro con tamaño de poro de 0,45 µm y el filtrado se usó para la medición de absorbancia descrita en lo sucesivo. La disolución de la prueba de disolución se preparó añadiendo a 136,1 g de dihidrogenofosfato de potasio anhidro y 224 ml de una disolución acuosa de 2 mol/l de hidróxido sódico agua pura hasta 20 l.

La velocidad de disolución del compuesto 2 se calculó midiendo la absorbancia de la disolución de prueba (filtrado) que se recogió a un tiempo predeterminado y luego se filtró como se ha descrito anteriormente y comparando la absorbancia con la de la disolución estándar preparada por separado. La absorbancia se midió con una celda que tenía una longitud de la trayectoria óptica de 10 mm. Las combinaciones de la longitud de onda de medición y la longitud de onda de referencia usadas para las mediciones de las muestras se muestran a continuación. Las siguientes combinaciones también incluyen como información de referencia las condiciones de medición para las muestras que comprenden menos de 7 mg y de 380 mg o más del compuesto 2.

Muestras que comprenden menos de 7 mg del compuesto 2: longitud de onda de medición 285 nm/longitud de onda de referencia 350 nm

Muestras que comprenden 7 mg o más y menos de 40 mg del compuesto 2: longitud de onda de medición 302 nm/longitud de onda de referencia 350 nm

Muestras que comprenden 40 mg o más y menos de 200 mg del compuesto 2: longitud de onda de medición 315 nm/longitud de onda de referencia 350 nm

Muestras que comprenden 200 mg o más y menos de 380 mg del compuesto 2: longitud de onda de medición 318 nm/longitud de onda de referencia 350 nm

Muestras que comprenden 380 mg o más y menos de 800 mg del compuesto 2: longitud de onda de medición 322 nm/longitud de onda de referencia 350 nm

Muestras que comprenden 800 mg o más del compuesto 2: longitud de onda de medición 325 nm/longitud de onda de referencia 350 nm

La velocidad de disolución promedio 60 minutos después del inicio de la prueba (velocidad de disolución a los 60 minutos) para las muestras de los Ejemplos 1 a 7 y los Ejemplos comparativos 1 a 7 se muestra en la Tabla 1 y las Fig. 1 y 2. El perfil de la velocidad de disolución 5 a 60 minutos después del inicio de la prueba para las muestras del Ejemplo 6 y el Ejemplo comparativo 6 se muestra en la Tabla 2 y las Fig. 3 y 4. La velocidad de disolución para cada ejemplo y cada ejemplo comparativo mostrado en las Tablas y Figuras es la velocidad de disolución promedio de tres muestras.

[Tabla 1]

| | | EJ 1 | EJ 2 | EJ 3 | EJ 4 | EJ 5 | EJ 6 | EJ 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Contenido de compuesto 2 (mg) | | 8,5 | 17 | 34 | 85 | 170 | 340 | 85 |
| Masa de la cubierta de cápsula (mg) | | 64 | 64 | 64 | 64 | 64 | 100 | 64 |
| Relación másica: compuesto 2 / cubierta de cápsula | | 0,13 | 0,27 | 0,53 | 1,3 | 2,7 | 3,4 | 1,3 |
| Velocidad de disolución a los 60 minutos (%) | Inicial | 103,0 | 100,8 | 101,3 | 99,9 | 99,2 | 100,2 | 68,4 |
| | Después del almacenamiento en un estado sin cerrar, 40 ºC y 75 % de HR durante 1 mes | 100,8 | 98,7 | 100,4 | 105,1 | 105,2 | 106,1 | 92,7 |

| | | EC 1 | EC 2 | EC 3 | EC 4 | EC 5 | EC 6 | EC 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Contenido de compuesto 2 (mg) | | 8,5 | 17 | 34 | 85 | 170 | 340 | 85 |
| Masa de la cubierta de cápsula (mg) | | 65 | 65 | 65 | 65 | 65 | 99 | |
| Relación másica: compuesto 2 / cubierta de cápsula | | 0,13 | 0,26 | 0,52 | 1,3 | 2,6 | 3,4 | |
| Velocidad de disolución a los 60 minutos (%) | Inicial | 101,0 | 100,9 | 99,5 | 100,5 | 102,4 | 101,1 | 84,4 |
| | Después del almacenamiento en un estado sin cerrar, 40 ºC y 75 % de HR durante 1 mes | 92,4 | 50,6 | 27,8 | 5,4 | 2,7 | 1,8 | 8,1 |

[Tabla 2]

| | | Velocidad de disolución (%) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tiempo de medición (min) | | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 |
| Ejemplo 6 | Inicial | 0,0 | 0,0 | 0,5 | 18,6 | 85,6 | 99,3 | 100,2 |
| | Después del almacenamiento en un estado sin cerrar, 40 ºC y 75 % de HR durante 1 mes | 0,0 | 0,2 | 0,8 | 11,7 | 64,4 | 97,3 | 106,1 |
| Ejemplo comparativo 6 | Inicial | 0,0 | 10,5 | 35,3 | 57,2 | 91,7 | 100,9 | 101,1 |
| | Después del almacenamiento en un estado sin cerrar, 40 ºC y 75 % de HR durante 1 mes | 0,0 | 0,1 | 0,3 | 0,3 | 0,5 | 1,3 | 1,8 |

Con respecto al cambio de geometría después del almacenamiento, se observó que las muestras del Ejemplo 7 (cubierta de cápsula de pululano) se reblandecieron y deformaron y las muestras de Ejemplo comparativo 7 (comprimidos) se hincharon. No se observó reblandecimiento o deformación de la cubierta de cápsula para las muestras usando la cubierta de cápsula de hipromelosa y la cubierta de cápsula de gelatina.

Las velocidades de disolución promedio de las muestras de los Ejemplos 1 a 7 que se almacenaron a 40 ºC no disminuyeron en comparación con los valores iniciales. Particularmente, las muestras de los Ejemplos 1 a 6 (cubierta de cápsula de hipromelosa) liberaron rápidamente el 85 % o más del contenido del compuesto 2, independientemente de la cantidad encapsulada de compuesto 2, 60 minutos después del inicio de la prueba incluso después del almacenamiento a 40 ºC. Las muestras del Ejemplo 7 (cubierta de cápsula de pululano) mostraron variación más alta en la velocidad de disolución promedio entre las muestras en comparación con las muestras de la cubierta de cápsula de hipromelosa.

Se observó que las velocidades de disolución promedio de las muestras de los Ejemplos comparativos 1 a 7 después del almacenamiento a 40 ºC disminuyeron y el grado de la disminución de la velocidad de disolución

promedio fue más significativo cuando el contenido del compuesto 2 fue más alto. Particularmente, las muestras de los Ejemplos comparativos 4 a 7 que comprenden 85 mg o más del compuesto 2 tuvieron una velocidad de disolución promedio inferior al 10 % incluso 60 minutos después del inicio de la prueba.

[Ejemplo 8]

Se mezclaron 796 g del compuesto 2, un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol y 4 g de estearato de magnesio (producido por Mallinckrodt). La mezcla resultante se pesó a 172 mg en una cubierta de cápsula de hipromelosa (VcapsPlus®, tamaño 2, producida por CAPSUGEL) para obtener una formulación de cápsula que comprendía 171 mg del compuesto 2 por cubierta de cápsula.

[Ejemplo 9]

Se mezclaron 794,4 g del compuesto 2, un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol, 1,6 g de óxido de magnesio (producido por Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.) y 4 g de estearato de magnesio (producido por Mallinckrodt). La mezcla resultante se pesó a 172 mg en una cubierta de cápsula de hipromelosa (VcapsPlus®, tamaño 2, producida por CAPSUGEL) para obtener una formulación de cápsula que comprendía 171 mg del compuesto 2 por cubierta de cápsula.

[Ejemplo 10]

Se mezclaron 792 g del compuesto 2, un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol, 4 g de óxido de magnesio (producido por Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.) y 4 g de estearato de magnesio (producido por Mallinckrodt). La mezcla resultante se pesó a 173 mg en una cubierta de cápsula de hipromelosa (VcapsPlus®, tamaño 2, producida por CAPSUGEL) para obtener una formulación de cápsula que comprendía 171 mg del compuesto 2 por cubierta de cápsula.

[Ejemplo 11]

Se mezclaron 788 g del compuesto 2, un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol, 8 g de óxido de magnesio (producido por Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.) y 4 g de estearato de magnesio (producido por Mallinckrodt). La mezcla resultante se pesó a 174 mg en una cubierta de cápsula de hipromelosa (VcapsPlus®, tamaño 2, producida por CAPSUGEL) para obtener una formulación de cápsula que comprendía 171 mg del compuesto 2 por cubierta de cápsula.

[Ejemplo 12]

Se mezclaron 148,05 g del compuesto 2, un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol, 0,75 g de óxido de magnesio (producido por Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.) y 1,2 g de estearato de magnesio (producido por Mallinckrodt). La mezcla resultante se pesó a 173 mg en una cubierta de cápsula de hipromelosa (VcapsPlus®, tamaño 3, producida por CAPSUGEL) para obtener una formulación de cápsula que comprendía 171 mg del compuesto 2 por cubierta de cápsula.

[Ejemplo 13]

Se mezclaron 147,75 g del compuesto 2, un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol, 0,75 g de óxido de magnesio (producido por Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.) y 1,5 g de estearato de magnesio (producido por Mallinckrodt). La mezcla resultante se pesó a 174 mg en una cubierta de cápsula de hipromelosa (VcapsPlus®, tamaño 2, producida por CAPSUGEL) para obtener una formulación de cápsula que comprendía 171 mg del compuesto 2 por cubierta de cápsula.

[Ejemplo de prueba 2]

Se usó la formulación de cápsula de hipromelosa obtenida en el Ejemplo 12 como muestra. La muestra se almacenó en un estado sin cerrar del mismo modo que en el Ejemplo de prueba 1 y se evaluaron las muestras antes y después del almacenamiento para el comportamiento en disolución en el tampón fosfato, pH 6,8.

La velocidad de disolución promedio 60 minutos después del inicio de la prueba (velocidad de disolución a los 60 minutos) para las muestras antes y después del almacenamiento se muestra en la Tabla 3. La velocidad de disolución mostrada en la Tabla es la velocidad de disolución promedio de tres muestras.

[Tabla 3]

| | | Ejemplo 12 |
|---|---|---|
| Contenido del compuesto 2 (mg) | | 171 |
| Masa de cubierta de cápsula (mg) | | 47 |
| Relación másica: compuesto 2 / cubierta de cápsula | | 3,6 |
| Velocidad de disolución a los 60 minutos (%) | Inicial | 100,7 |
| | Después del almacenamiento en un estado sin cerrar, 40 ºC y 75 % de HR durante 1 mes | 98,1 |

La velocidad de disolución promedio de las muestras del Ejemplo 12 que se almacenaron a 40 ºC no disminuyó en comparación con el valor inicial.

Aplicabilidad industrial

Según la presente invención, puede producirse la formulación de cápsula que comprende un derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol. La formulación de cápsula de la presente invención suprime el retraso en la disolución debido al almacenamiento independientemente de la cantidad encapsulada del derivado de fosfonooximetilo de ravuconazol y, por tanto, tiene una aplicabilidad industrial en el campo médico.

**REIVINDICACIONES**

1. Una formulación de cápsula que comprende:

un material encapsulado que comprende dihidrogenofosfato de {[(1*R*,2*R*)-2-[4-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)propil]oxilmetilo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores; y

una cubierta de cápsula que no comprende gelatina.

2. La formulación de cápsula según la reivindicación 1, en la que la cubierta de cápsula está formada con una base de cubierta de cápsula que comprende almidón, pululano, poli(alcohol vinílico) o hipromelosa.

3. La formulación de cápsula según la reivindicación 1, en la que la cubierta de cápsula está formada con una base de cubierta de cápsula que comprende pululano o hipromelosa.

4. La formulación de cápsula según la reivindicación 1, en la que la cubierta de cápsula está formada con una base de cubierta de cápsula que comprende hipromelosa.

5. La formulación de cápsula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el dihidrogenofosfato de {[(1*R*,2*R*)-2-[4-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)propil]oxi}metilo o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, o el solvato de cualquiera de los anteriores, es L-lisina-dihidrogenofosfato de {[(1*R*,2*R*)-2-[4-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)propil]oxi}metilo-etanol (1/1/1).

6. La formulación de cápsula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el material encapsulado comprende además óxido de magnesio.

Fig.1

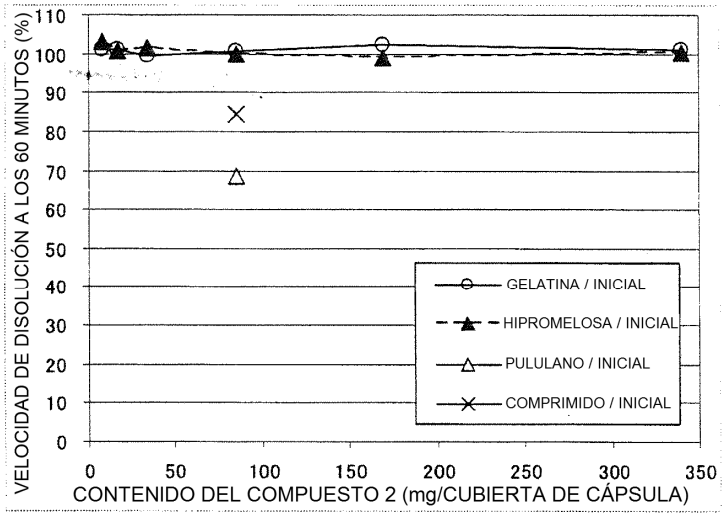

VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN A LOS 60 MINUTOS (%)
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
50
100
150
200
250
300
350
CONTENIDO DEL COMPUESTO 2 (mg/CUBIERTA DE CÁPSULA)
GELATINA / INICIAL
HIPROMELOSA / INICIAL
PULULANO / INICIAL
COMPRIMIDO / INICIAL

Fig.2

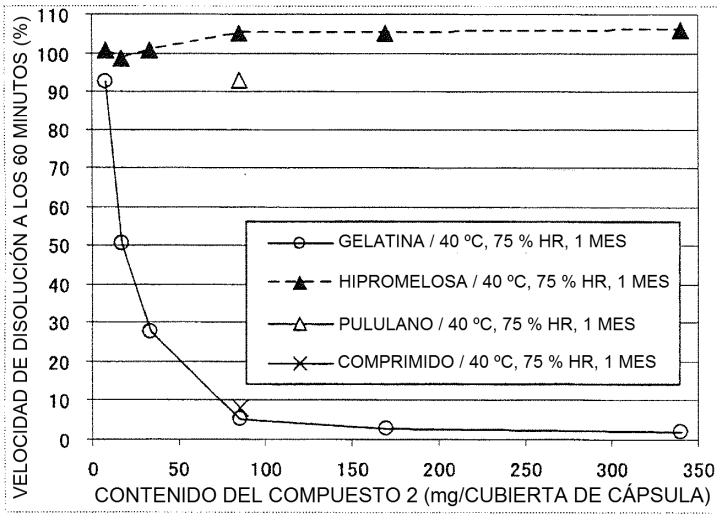

VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN A LOS 60 MINUTOS (%)
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
50
100
150
200
250
300
350
CONTENIDO DEL COMPUESTO 2 (mg/CUBIERTA DE CÁPSULA)
GELATINA / 40 ºC, 75 % HR, 1 MES
HIPROMELOSA / 40 ºC, 75 % HR, 1 MES
PULULANO / 40 ºC, 75 % HR, 1 MES
COMPRIMIDO / 40 ºC, 75 % HR, 1 MES

Fig.3

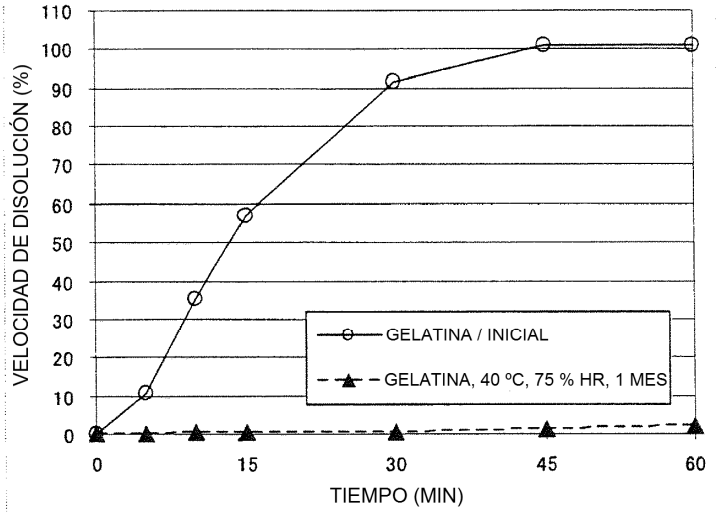
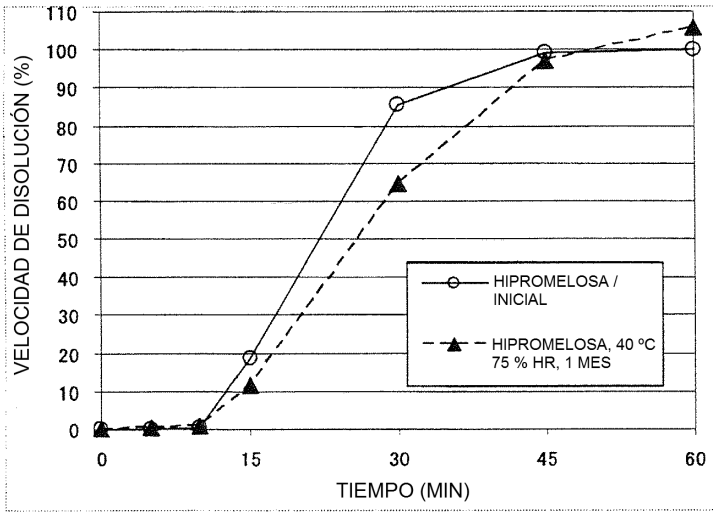

VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN (%)
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
15
30
45
60
TIEMPO (MIN)
GELATINA / INICIAL
GELATINA, 40 ºC, 75 % HR, 1 MES

Fig.4


VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN (%)
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
15
30
45
60
TIEMPO (MIN)
HIPROMELOSA / INICIAL
HIPROMELOSA, 40 ºC 75 % HR, 1 MES