



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 31/20 (2006.01)  
A61K 47/10 (2006.01)  
A61K 47/42 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0024722  
(43) 공개일자 2007년03월02일

(21) 출원번호 10-2007-7000705  
(22) 출원일자 2007년01월11일  
심사청구일자 없음  
번역문 제출일자 2007년01월11일

(87) 국제공개번호 WO 2005/120490  
국제출원일자 2005년06월10일  
(87) 국제공개일자 2005년12월22일

(30) 우선권주장 JP-P-2004-00174576 2004년06월11일 일본(JP)  
JP-P-2005-00122821 2005년04월20일 일본(JP)

(71) 출원인 오노 야쿠히 고토 가부시키키가이샤  
일본국오사카후오사카시츄오쿠도쇼마치2 쯔메1반5고

(72) 발명자 오카모토, 이치로  
일본 618-8585 오사카후 미시마군 시마모토쵸 사쿠라이 3-쵸메1방 1  
고 오노 야쿠히 고토 가부시키키가이샤 나이  
미야모토, 유지  
일본 618-8585 오사카후 미시마군 시마모토쵸 사쿠라이 3-쵸메1방 1  
고 오노 야쿠히 고토 가부시키키가이샤 나이  
니시무라, 히데카츄  
일본 618-8585 오사카후 미시마군 시마모토쵸 사쿠라이 3-쵸메1방 1  
고 오노 야쿠히 고토 가부시키키가이샤 나이

(74) 대리인 김진희  
강승옥

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 저작에 대하여 안정적인 캡슐

(57) 요약

본 발명은 (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하는 소프트 캡슐에, (A)~(F)로부터 선택되는 1 이상, 바람직하게는 모든 특성을 부여하는 것을 특징으로 하는 위 내 붕괴가 용이하며, 또한 저작시에 내용물이 용이하게 누출되지 않는 소프트 캡슐에 관한 것이다.

(A) 균열 하중 시험으로 150~400 N의 강도를 나타냄;

- (B) 일본 약국방 규정의 붕괴 시험법으로의 붕괴 시간이 3~10분임;
- (C) 캡슐 피막의 복부 두께가 0.05~0.50 mm임;
- (D) 캡슐 피막의 제1 접합부 두께가 0.10~0.55 mm임;
- (E) 캡슐 피막의 제2 접합부 두께가 0.05~0.50 mm임;
- (F) 캡슐 피막의 함유율이 5.0~9.0%임.

### 특허청구의 범위

#### 청구항 1.

(2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하고, 또한 이하의 (1) 및/또는 (2)의 특성을 갖는 저작 안정화 캡슐:

- (1) (a) 단백질, 다당류, 생분해성 플라스틱 및 경화 유지로부터 선택되는 적어도 일종의 캡슐 기재 및 (b) 가소제를 함유하고, 함유율이 4.0~10.0%인 캡슐 피막을 가짐;
- (2) 위 내 붕괴 용이성임.

#### 청구항 2.

제1항에 있어서, 소프트 캡슐인 저작 안정화 캡슐.

#### 청구항 3.

제2항에 있어서, 이하의 (A)~(F)로부터 선택되는 1 이상의 특성을 갖는 저작 안정화 소프트 캡슐:

- (A) 균열 하중 시험으로 150~400 N의 강도를 나타냄;
- (B) 일본 약국방 규정의 붕괴 시험법으로의 붕괴 시간이 3~10분임;
- (C) 캡슐 피막의 복부 두께가 0.05~0.50 mm임;
- (D) 캡슐 피막의 제1 접합부 두께가 0.10~0.55 mm임;
- (E) 캡슐 피막의 제2 접합부 두께가 0.05~0.50 mm임;
- (F) 캡슐 피막의 함유율이 5.0~9.0%임.

#### 청구항 4.

제3항에 있어서, 특성이 이하의 (A)~(F)로부터 선택되는 1 이상인 저작 안정화 소프트 캡슐:

- (A) 균열 하중 시험으로 180~350 N의 강도를 나타냄;
- (B) 일본 약국방 규정의 붕괴 시험법으로의 붕괴 시간이 5~8분임;

- (C) 캡슐 피막의 복부 두께가 0.10~0.45 mm임;
- (D) 캡슐 피막의 제1 접합부 두께가 0.15~0.50 mm임;
- (E) 캡슐 피막의 제2 접합부 두께가 0.10~0.40 mm임;
- (F) 캡슐 피막의 함유율이 5.0~8.0%임.

#### 청구항 5.

제2항에 있어서, 캡슐 기제가 젤라틴인 저작 안정화 소프트 캡슐.

#### 청구항 6.

제2항에 있어서, 가소제가 소르비톨을 실질적으로 함유하지 않거나, 또는 캡슐 기제 100 질량부에 대하여 20 질량부 이하의 소르비톨을 함유하는 글리세린인 저작 안정화 소프트 캡슐.

#### 청구항 7.

제6항에 있어서, 가소제가 소르비톨을 실질적으로 함유하지 않는 글리세린인 저작 안정화 소프트 캡슐.

#### 청구항 8.

제2항에 있어서, 캡슐 기제가 젤라틴, 가소제가 글리세린이며, 젤라틴 100 질량부에 대하여 25~40 질량부의 글리세린을 함유하고, 함유율이 5.0~9.0%인 캡슐 피막을 갖는 저작 안정화 소프트 캡슐.

#### 청구항 9.

제8항에 있어서, 젤라틴 및 젤라틴 100 질량부에 대하여 30 질량부의 글리세린을 함유하고, 함유율이 5.0~8.0%인 캡슐 피막을 갖는 저작 안정화 소프트 캡슐.

#### 청구항 10.

(2R)-2-프로필옥탄산을 함유하는 소프트 캡슐로서, 젤라틴 및 젤라틴 100 질량부에 대하여 30 질량부의 글리세린을 함유하고, 함유율이 5.0~8.0%, 복부 두께가 0.10~0.45 mm, 제1 접합부 두께가 0.15~0.50 mm, 제2 접합부 두께가 0.10~0.40 mm인 캡슐 피막을 가지며, 균열 하중 시험에 있어서 180~350 N의 강도를 나타내고, 일본 약국방 규정의 붕괴 시험으로 5~8분의 붕괴 시간을 나타내는 것을 특징으로 하는 위 내 붕괴 용이성인 저작 안정화 소프트 캡슐.

#### 청구항 11.

제2항 또는 제10항에 있어서, 50~400 mg의 (2R)-2-프로필옥탄산을 함유하는 것인 저작 안정화 소프트 캡슐.

#### 청구항 12.

제11항에 있어서, 100 mg 또는 300 mg의 (2R)-2-프로필옥탄산을 함유하는 것인 저작 안정화 소프트 캡슐.

**청구항 13.**

제2항 또는 제10항에 있어서, 보존에 따른 용출 지연이 경감된 것인 저작 안정화 소프트 캡슐.

**청구항 14.**

제13항에 있어서, 실온에서 약 1년 반의 보존 후, 일본 약국방 규정의 용출 시험 제2법에 의해 시험 개시 30분 후의 용출률이 90% 이상인 것인 저작 안정화 소프트 캡슐.

**청구항 15.**

제2항 또는 제10항에 있어서, 밀봉 포장되어 있는 것인 저작 안정화 소프트 캡슐.

**청구항 16.**

제15항에 있어서, 밀봉 포장인 PTP 포장인 것인 저작 안정화 소프트 캡슐.

**청구항 17.**

제2항 또는 제10항에 있어서, 신경 변성 질환, 신경 장애, 또는 신경 재생을 필요로 하는 질환의 예방, 치료 및/또는 증상 진전 억제제인 저작 안정화 소프트 캡슐.

**청구항 18.**

제2항 또는 제10항에 기재한 저작 안정화 소프트 캡슐의 유효량을 포유 동물에게 투여하는 것을 특징으로 하는, 신경 변성 질환, 신경 장애, 또는 신경 재생을 필요로 하는 질환의 예방, 치료 및/또는 증상 진전 억제 방법.

**청구항 19.**

신경 변성 질환, 신경 장애, 또는 신경 재생을 필요로 하는, 질환의 예방, 치료 및/또는 증상 진전 억제제를 제조하기 위한 제2항 또는 제10항 기재의 저작 안정화 소프트 캡슐의 사용.

**청구항 20.**

제2항 또는 제10항에 기재한 저작 안정화 소프트 캡슐을 함유하는 것을 특징으로 하는, 신경 변성 질환, 신경 장애, 또는 신경 재생을 필요로 하는 질환의 예방, 치료 및/또는 증상 진전 억제제.

**청구항 21.**

(2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하고, 또한 (a) 단백질, 다당류, 생분해성 플라스틱 및 경화 유지로부터 선택되는 적어도 일종의 캡슐 기재 및 (b) 가소제를 함유하는 캡슐 피막을 갖는 소프트 캡슐에, 이하의 (A)~(E)로부터 선택되는 1 이상의 특성을 부여하는 것을 특징으로 하는 소프트 캡슐의 제작에 대한 안정화 방법:

- (A) 균열 하중 시험으로 표시되는 강도가 150~400 N임;
- (B) 캡슐 피막의 복부 두께가 0.05~0.50 mm임;
- (C) 캡슐 피막의 제1 접합부 두께가 0.10~0.55 mm임;
- (D) 캡슐 피막의 제2 접합부 두께가 0.05~0.50 mm임;
- (E) 캡슐 피막의 함유율이 5.0~9.0%임.

### 청구항 22.

제21항에 있어서, 특성이 이하의 (A)~(E)로부터 선택되는 1 이상인 안정화 방법:

- (A) 균열 하중 시험으로 180~350 N의 강도를 나타냄;
- (B) 캡슐 피막의 복부 두께가 0.10~0.45 mm임;
- (C) 캡슐 피막의 제1 접합부 두께가 0.15~0.50 mm임;
- (D) 캡슐 피막의 제2 접합부 두께가 0.10~0.40 mm임;
- (E) 캡슐 피막의 함유율이 5.0~8.0%임.

### 청구항 23.

구강 내 자극성을 갖는 화합물을 함유하고, (a) 단백질, 다당류, 생분해성 플라스틱 및 경화 유지로부터 선택되는 적어도 일종의 캡슐 기재 및 (b) 가소제를 함유하는 캡슐 피막을 갖는 소프트 캡슐로서, 이하의 (A)~(F)로부터 선택되는 1 이상의 특성을 갖는 것을 특징으로 하는 위 내 붕괴 용이성인 저작 안정화 소프트 캡슐:

- (A) 균열 하중 시험으로 150~400 N의 강도를 나타냄;
- (B) 일본 약국방 규정의 붕괴 시험법으로의 붕괴 시간이 3~10분임;
- (C) 캡슐 피막의 복부 두께가 0.05~0.50 mm임;
- (D) 캡슐 피막의 제1 접합부 두께가 0.10~0.55 mm임;
- (E) 캡슐 피막의 제2 접합부 두께가 0.05~0.50 mm임;
- (F) 캡슐 피막의 함유율이 5.0~9.0%임.

### 청구항 24.

구강 내 자극성을 갖는 화합물을 함유하고, 또한 (a) 단백질, 다당류, 생분해성 플라스틱 및 경화 유지로부터 선택되는 적어도 일종의 캡슐 기재 및 (b) 가소제를 함유하는 캡슐 피막을 갖는 소프트 캡슐에, 이하의 (A)~(E)로부터 선택되는 1 이상의 특성을 부여하는 것을 특징으로 하는 소프트 캡슐의 저작에 대한 안정화 방법:

- (A) 균열 하중 시험으로 150~400 N의 강도를 나타냄;
- (B) 캡슐 피막의 복부 두께가 0.05~0.50 mm임;
- (C) 캡슐 피막의 제1 접합부 두께가 0.10~0.55 mm임;
- (D) 캡슐 피막의 제2 접합부 두께가 0.05~0.50 mm임;
- (E) 캡슐 피막의 함유율이 5.0~9.0%임.

### 명세서

#### 기술분야

본 발명은 구강 내 자극성을 갖는 화합물을 함유하지만, 저작(咀嚼)시에 내용물이 용이하게는 누출되지 않는 캡슐에 관한 것이다.

#### 배경기술

정제나 캡슐제 등의 경구적으로 투여되는 의약 제제는 츠어불정이나 설하정 등의 특수한 제제를 별도로 하여, 일반적으로 물 등을 이용하여 씹지 않고서 복용되는 것이다. 그러나 고령자들에서는 이들의 의약 제제를 복용할 때에, 그것을 의도적으로 혹은 의도하지 않고 저작하여 씹어 으개는 예가 많이 보고되고 있다. 의약 제제의 복용 방법은 유효 성분의 흡수 부위나 혈중 지속 시간 등을 바탕으로 디자인된 각 제제마다 고유한 것이기 때문에, 복용 방법을 잘못하면 바람직한 효과를 얻을 수 없을 뿐만 아니라, 중대한 부작용을 일으키는 경우도 있다. 따라서, 병원이나 약국 등의 의료 기관에서는 환자에 대하여 올바른 복용 방법의 지도를 행하고 있지만, 그 성과는 좋다고는 할 수 없으며, 여전히 복용 방법을 잘못하고 있는 하는 환자는 많다.

소프트 캡슐은 통상 젤라틴을 기재로 하는 캡슐 피막에, 액상 혹은 현탁상의 내용액을 충전한 것이다. 소프트 캡슐은 복용 후, 소화관 내에서 조속히 캡슐 피막이 붕괴되고, 정제보다도 빠른 내용액의 분산, 용해가 행해지기 때문에, 약품의 양호한 흡수를 기대할 수 있는 제형(制形)으로 되어 있다. 그러나, 이 소프트 캡슐의 특징을 살리기 위해 제조된 제제는 소화관 내에서의 붕괴 용이성을 주된 목적으로 하기 때문에, 대체로 캡슐 피막이 얇고, 상기한 바와 같이 복용시에 잘못 저작하면 내용액이 용이하게 입안에 누출된다는 문제점을 갖고 있다. 특히, 내용액이 자극성을 갖는 물질인 경우에는 구강 내에 아람이나 통증, 작열감 등의 불쾌한 감각을 일으키기 때문에, 이와 같이 저작에 의해 내용물이 용이하게 누출되는 소프트 캡슐은 환자에게 있어서 바람직한 것이라고는 말할 수 없다.

한편, 성상세포의 기능 개선 작용을 갖는 것으로부터 뇌 기능 개선제로서 여러 가지의 질환에 유효한 (2R)-2-프로필옥탄산을 함유한 펜탄산 유도체를 함유하여 이루어지는 캡슐로서는, 예컨대 이하의 보고가 있다.

예컨대, 유럽 특허 제0632008호 명세서에는 이러한 펜탄산 유도체가 정제, 환제, 캡슐제, 산제, 과립제 등의 경구 투여를 위한 고체 조성물로서 투여하는 취지 및 상기 캡슐제에는 하드 캡슐제 및 소프트 캡슐제가 함유되는 취지가 기재되어 있다.

또한, 예컨대 유럽 특허 공개 제1174131호 명세서에는 (2R)-2-프로필옥탄산(1g)을 젤라틴 캡슐에 봉입함으로써, 유효 성분을 100 mg 함유하는 캡슐제 10개를 얻었다는 제제에가 기재되어 있다.

그러나 현재까지 (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하여 이루어지는 소프트 캡슐, 특히 저작에 대하여 안정적인 소프트 캡슐에 대해서 구체적으로 개시하는 것은 없다.

## 발명의 상세한 설명

### 발명의 개시

본 발명자들은 (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하여 이루어지는 소프트 캡슐을 제조하기 위해 액체인 (2R)-2-프로필옥탄산을 이용하여 검토를 행한 결과, (2R)-2-프로필옥탄산은 매우 자극성이 강한 물질이기 때문에, 일반적인 처방의 소프트 캡슐에 충전하여 저작하면, 용이하게 구강 내로 누출되어 매우 강한 아픔이나 작열감 등이 느껴진다는 것을 알았다. (2R)-2-프로필옥탄산은 그 적응증으로부터 고령의 환자에의 투여가 예상되는 물질이지만, 의약 제제의 복용 방법을 잘 못하는 경우가 많은 고령 환자에게 이용하기 위해서는 이와 같이 저작함으로써 내용물이 용이하게 누출되는 제제는 바람직한 것은 아니다.

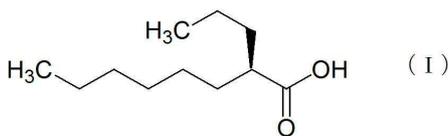
즉, 본 발명의 과제는 (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하는 저작시에도 내용물이 용이하게 누출되지 않는 소프트 캡슐을 제공하는 것에 있다.

본 발명자들은 상기한 과제를 해결하기 위해 예의 검토를 행한 결과, (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하여 이루어지는 소프트 캡슐을 젤라틴과 글리세린을 함유하는 캡슐 피막을 이용하여 제조하고, 이러한 캡슐에 후술한 (A)~(F)로부터 선택되는 1 이상의 특성을, 바람직하게는 이들 모든 특성을 부여함으로써, 위 내 붕괴 용이성이며, 또한 저작시에 내용물이 용이하게 누출되지 않는 특징을 부여하는 것에 성공하였다. 본 발명자들은 이 지견을 바탕으로 더욱 검토를 가하여, 이러한 수단이 (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염뿐만 아니라 구강 내 자극성을 갖는 화합물 전반에 적용할 수 있다는 것을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

즉, 본 발명은 [1] (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하고, 또한 이하의 (1) 및/또는 (2)의 특성을 갖는 저작 안정화 캡슐: (1) (a) 단백질, 다당류, 생분해성 플라스틱 및 경화 유지로부터 선택되는 적어도 일종의 캡슐 기재 및 (b)가소제를 함유하고, 함수율이 4.0~10.0%의 캡슐 피막을 갖는다; (2) 위 내 붕괴 용이성이다; [2] 소프트 캡슐인 상기 [1]에 기재한 저작 안정화 캡슐; [3] 이하의 (A)~(F)로부터 선택되는 1 이상의 특성을 갖는 상기 [2]에 기재한 저작 안정화 소프트 캡슐: (A) 균열 하중 시험으로 150~400 N의 강도를 나타낸다; (B) 일본 약국방 규정의 붕괴 시험법으로의 붕괴 시간이 3~10분이다; (C) 캡슐 피막의 복부 두께가 0.05~0.50 mm이다; (D) 캡슐 피막의 제1 접합부 두께가 0.10~0.55 mm이다; (E) 캡슐 피막의 제2 접합부 두께가 0.05~0.50 mm이다; (F) 캡슐 피막의 함수율이 5.0~9.0%이다; [4] 특성이 이하의 (A)~(F)로부터 선택되는 1 이상인 상기 [3]에 기재한 저작 안정화 소프트 캡슐: (A) 균열 하중 시험으로 180~350 N의 강도를 나타낸다; (B) 일본 약국방 규정의 붕괴 시험법으로의 붕괴 시간이 5~8분이다; (C) 캡슐 피막의 복부 두께가 0.10~0.45 mm이다; (D) 캡슐 피막의 제1 접합부 두께가 0.15~0.50 mm이다; (E) 캡슐 피막의 제2 접합부 두께가 0.10~0.40 mm이다; (F) 캡슐 피막의 함수율이 5.0~8.0%이다; [5] 캡슐 기체가 젤라틴인 상기 [2]에 기재한 저작 안정화 소프트 캡슐; [6] 가소제가 소르비톨을 실질적으로 함유하지 않거나 또는 캡슐 기재 100 질량부에 대하여 20 질량부 이하의 소르비톨을 함유하는 글리세린인 상기 [2]에 기재한 저작 안정화 소프트 캡슐; [7] 가소제가 소르비톨을 실질적으로 함유하지 않는 글리세린인 상기 [6]에 기재한 저작 안정화 소프트 캡슐; [8] 캡슐 기체가 젤라틴, 가소제가 글리세린이며, 젤라틴 100 질량부에 대하여 25~40 질량부의 글리세린을 함유하고, 함수율이 5.0~9.0%의 캡슐 피막을 갖는 상기 [2]에 기재한 저작 안정화 소프트 캡슐; [9] 젤라틴 및 젤라틴 100 질량부에 대하여 30 질량부의 글리세린을 함유하고, 함수율이 5.0~8.0%의 캡슐 피막을 갖는 상기 [8]에 기재한 저작 안정화 소프트 캡슐; [10] (2R)-2-프로필옥탄산을 함유하는 소프트 캡슐로서, 젤라틴 및 젤라틴 100 질량부에 대하여 30 질량부의 글리세린을 함유하고, 함수율이 5.0~8.0%, 복부 두께가 0.10~0.45 mm, 제1 접합부 두께가 0.15~0.50 mm, 제2 접합부 두께가 0.10~0.40 mm의 캡슐 피막을 가지며, 균열 하중 시험에 있어서 180~350 N의 강도를 나타내고, 일본 약국방 규정의 붕괴 시험으로 5~8분의 붕괴 시간을 나타내는 것을 특징으로 하는 위 내 붕괴 용이성의 저작 안정화 소프트 캡슐; [11] 50~400 mg의 (2R)-2-프로필옥탄산을 함유하는 상기 [2] 또는 [10]에 기재한 저작 안정화 소프트 캡슐; [12] 100 mg 또는 300 mg의 (2R)-2-프로필옥탄산을 함유하는 상기 [11]에 기재한 저작 안정화 소프트 캡슐; [13] 보존에 따른 용출 지연이 경감된 상기 [2] 또는 [10]에 기재한 저작 안정화 소프트 캡슐; [14] 실온에서 약 1년 반의 보존 후, 일본 약국방 규정의 용출 시험 제2법으로 시험 개시 30분 후의 용출률이 90% 이상인 상기 [13]에 기재한 저작 안정화 소프트 캡슐; [15] 밀봉 포장되어 있는 상기 [2] 또는 [10]에 기재한 저작 안정화 소프트 캡슐; [16] 밀봉 포장인 PTP 포장인 상기 [15]에 기재한 저작 안정화 소프트 캡슐; [17] 신경 변성 질환, 신경 장애, 또는 신경 재생을 필요로 하는 질환의 예방, 치료 및/또는 증상 진전 억제제인 상기 [2] 또는 [10]에 기재한 저작 안정화 소프트 캡슐; [18] 상기 [2] 또는 [10]에 기재한 저작 안정화 소프트 캡슐의 유효량을 포유 동물에게 투여하는 것을 특징으로 하는 신경 변성 질환, 신경 장애, 또는 신경 재생을 필요로 하는 질환의 예방, 치료 및/또는 증상 진전 억제 방법; [19] 신경 변성 질환, 신경 장애, 또는 신경 재생을 필요로 하는 질환의 예방, 치료 및/또는 증상 진전 억제제를 제조하기 위한 상기 [2] 또는 [10]에 기재한 저작 안정화 소프트 캡슐의 사용; [20] 상기 [2] 또는

[10]에 기재한 저작 안정화 소프트 캡슐을 함유하는 것을 특징으로 하는 신경 변성 질환, 신경 장애, 또는 신경 재생을 필요로 하는 질환의 예방, 치료 및/또는 증상 진전 억제제; [21] (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하고, 또한 (a) 단백질, 다당류, 생분해성 플라스틱 및 경화 유지로부터 선택되는 적어도 일종의 캡슐 기재 및 (b) 가소제를 함유하는 캡슐 피막을 갖는 소프트 캡슐에, 이하의 (A)~(E)로부터 선택되는 1 이상의 특성을 부여하는 것을 특징으로 하는 소프트 캡슐의 저작에 대한 안정화 방법: (A) 균열 하중 시험으로 표시되는 강도가 150~400 N이다; (B) 캡슐 피막의 복부 두께가 0.05~0.50 mm이다; (C) 캡슐 피막의 제1 접합부 두께가 0.10~0.55 mm이다; (D) 캡슐 피막의 제2 접합부 두께가 0.05~0.50 mm이다; (E) 캡슐 피막의 함수율이 5.0~9.0%이다; [22] 특성이 이하의 (A)~(E)로부터 선택되는 1 이상인 상기 [21]에 기재한 안정화 방법: (A) 균열 하중 시험으로 180~350 N의 강도를 나타낸다; (B) 캡슐 피막의 복부 두께가 0.10~0.45 mm이다; (C) 캡슐 피막의 제1 접합부 두께가 0.15~0.50 mm이다; (D) 캡슐 피막의 제2 접합부 두께가 0.10~0.40 mm이다; (E) 캡슐 피막의 함수율이 5.0~8.0%이다; [23] 구강 내 자극성을 갖는 화합물을 함유하고, (a) 단백질, 다당류, 생분해성 플라스틱 및 경화 유지로부터 선택되는 적어도 일종의 캡슐 기재 및 (b) 가소제를 함유하는 캡슐 피막을 갖는 소프트 캡슐로서, 이하의 (A)~(F)로부터 선택되는 1 이상의 특성을 갖는 것을 특징으로 하는 위 내 붕괴 용이성의 저작 안정화 소프트 캡슐: (A) 균열 하중 시험으로 150~400 N의 강도를 나타낸다; (B) 일본 약국방 규정의 붕괴 시험법으로의 붕괴 시간이 3~10분이다; (C) 캡슐 피막의 복부 두께가 0.05~0.50 mm이다; (D) 캡슐 피막의 제1 접합부 두께가 0.10~0.55 mm이다; (E) 캡슐 피막의 제2 접합부 두께가 0.05~0.50 mm이다; (F) 캡슐 피막의 함수율이 5.0~9.0%이다; [24] 구강 내 자극성을 갖는 화합물을 함유하고, 또한 (a) 단백질, 다당류, 생분해성 플라스틱 및 경화 유지로부터 선택되는 적어도 일종의 캡슐 기재 및 (b) 가소제를 함유하는 캡슐 피막을 갖는 소프트 캡슐에 이하의 (A)~(E)로부터 선택되는 1 이상의 특성을 부여하는 것을 특징으로 하는 소프트 캡슐의 저작에 대한 안정화 방법: (A) 균열 하중 시험으로 150~400 N의 강도를 나타낸다; (B) 캡슐 피막의 복부 두께가 0.05~0.50 mm이다; (C) 캡슐 피막의 제1 접합부 두께가 0.10~0.55 mm이다; (D) 캡슐 피막의 제2 접합부 두께가 0.05~0.50 mm이다; (E) 캡슐 피막의 함수율이 5.0~9.0%이다; [25] (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하여 이루어지는 속용성 소프트 캡슐; [26] 일본 약국방 규정의 용출 시험 제2법으로 시험 개시 30분 후의 용출률이 90% 이상인 상기 [25]에 기재한 캡슐; [27] 보존에 따른 용출 지연이 경감된 상기 [25]에 기재한 캡슐; [28] 실온에서 약 1년 반의 보존 후, 일본 약국방 규정의 용출 시험 제2법으로 시험 개시 30분 후의 용출률이 90% 이상인 상기 [27]에 기재한 캡슐; [29] (2R)-2-프로필옥탄산을 함유하여 이루어지는 소프트 캡슐로서, (a) 젤라틴 및 (b) 젤라틴 100 질량부에 대하여 30 질량부의 글리세린을 함유하는 캡슐 피막을 갖고, 실온에서 약 1년 반의 보존 후, 일본 약국방 규정의 용출 시험 제2법으로 시험 개시 30분 후의 용출률이 90% 이상인 속용성 소프트 캡슐; [30] 50~400 mg의 (2R)-2-프로필옥탄산을 함유하여 이루어지는 상기 [29]에 기재한 캡슐; [31] (2R)-2-프로필옥탄산을 함유하고, 또한 젤라틴, 글리세린 및 소르비톨을 함유하는 캡슐 피막을 갖는 소프트 캡슐의 보존에 따른 용출 지연의 경감 방법으로서, 상기 소프트 캡슐의 캡슐 피막에 있어서의 소르비톨의 함유량을 젤라틴 100 질량부에 대하여 20 질량부 이하로 하는 것을 특징으로 하는 방법 등에 관한 것이다.

본 발명에 있어서, (2R)-2-프로필옥탄산은 식(I)으로 표시되는 화합물이다.



식 중 는 β 배치인 것을 나타낸다.

본 발명에 있어서, (2R)-2-프로필옥탄산의 염은 약학적으로 허용되는 염이 바람직하다. 약학적으로 허용되는 염은 독성이 없고, 수용성인 것이 바람직하다. (2R)-2-프로필옥탄산의 적당한 염으로서, 예컨대 무기 염기와 염, 유기 염기와 염, 염기성 천연 아미노산과의 염 등을 들 수 있다. 무기 염기와 염으로서, 예컨대 알칼리 금속염(예컨대, 나트륨염, 칼륨염, 리튬염 등), 암모늄염(예컨대, 테트라메틸암모늄염, 테트라부틸암모늄염 등) 등이 바람직하다. 유기 염기와 염으로서, 예컨대, 알킬아민(예컨대, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민 등), 복소환식 아민(예컨대, 피리딘, 피롤린, 피페리딘 등), 알칸올아민(예컨대, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민 등), 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 시클로헥틸아민, 벤질아민, 페네틸아민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, N-메틸-D-글루카민 등과의 염이 바람직하다. 염기성 천연 아미노산과의 염은 천연으로 존재하고, 정제하는 것이 가능한 염기성 아미노산과의 염이면 특별히 한정되지 않지만, 예컨대 아르기닌, 리신, 오르니틴, 히스티딘 등의 염이 바람직하다. 이것들의 염 중 바람직하게는, 예컨대 알칼리 금속염 또는 염기성 천연 아미노산염 등이며, 특히 나트륨염이 바람직하다.

(2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염은 그 자체 공지의 방법, 예컨대, 유럽 특허 제0632008호 명세서, 국제 공개 제99/58513호 팜플렛, 국제 공개 제00/48982호 팜플렛, 일본 특허 제3032447호 명세서, 일본 특허 제3084345호 명세서, 국제 공개 제03/051852호 팜플렛, 국제 공개 제04/110972호 팜플렛 등에 기재된 방법 등, 예컨대 킨프리헨시브 오가닉 트랜스포메이션즈: 어 가이드 투 펄서널 그룹 프리퍼레이션즈, 세컨드 에디션(리차드 C. 라록, 존와일리앤드선즈 Inc, 1999) [Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)]에 기재된 방법 등에 따라 또는 이들의 방법을 적절하게 조합함으로써 제조할 수 있다. 반응의 생성물은 통상의 정제 수단, 예컨대 상압하 또는 감압하에 있어서의 증류, 실리카겔 또는 규산마그네슘을 이용한 고속 액체 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피 혹은 컬럼 크로마토그래피 또는 세정, 재결정 등의 방법에 의해 정제할 수 있다. 또한 소망에 의해 동결 건조 등의 처리로 행하여도 좋다.

본 발명에 있어서 이용되는 (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염은 실질적으로, 순수이며 단일 물질인 것에 한정되지 않고, 불순물(예컨대, 제조 공정으로부터 유래하는 부생성물, 용매, 원료 등, 또는 분해물 등)을 의약품 원약으로서 허용되는 범위이면 함유하고 있어도 좋다. 의약품 원약으로서 허용되는 불순물의 함유량은 (2R)-2-프로필옥탄산을 이용하는가 그 염을 이용하는가에서도 다르고, 또한, 그 함유되는 불순물에 의해서도 다르지만, 예컨대 (2R)-2-프로필옥탄산이면, 중금속은 약 20 ppm 이하, 광학 이성체인 S체는 약 1.49 질량% 이하, 잔류 용매인 2-프로판올이나 헵탄은 합계 약 5000 ppm 이하, 수분은 약 0.2 질량% 이하인 것이 바람직하다. 특히, 광학 순도가 약 99% e.e. 이상의 (2R)-2-프로필옥탄산, 특히 광학 순도가 약 99.3% e.e. 이상의 (2R)-2-프로필옥탄산이 적합하다.

본 발명에 있어서, (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염은, 어떠한 형태의 것이라도 좋다. 예컨대, 액체나 고체라도 좋고, 또한, 적절한 유동성을 갖는 반고체(예컨대, 젤상이나 왁스상의 고체 등)라도 좋다. 이러한 고체는 결정이라도 비결정(아몰포스)이라도, 또는 이들의 임의의 비율 혼합물이라도 특별히 한정되지 않고 이용할 수 있다. 구체적으로는, 예컨대 (2R)-2-프로필옥탄산과 같이 액체라도 좋고, (2R)-2-프로필옥탄산 나트륨염과 같이 왁스상의 고체라도 좋다.

본 발명에 있어서, (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염으로서 바람직하게는 (2R)-2-프로필옥탄산 및 (2R)-2-프로필옥탄산 나트륨염이다. 특히, (2R)-2-프로필옥탄산이 바람직하다.

본 발명에 있어서, 저작 안정화 캡슐은 저작시에 내용물이 용이하게 누출되지 않는 캡슐을 의미한다. 저작에는 의도적인 저작과 비의도적인 저작이 포함되지만, 본 발명의 저작 안정화 캡슐은, 특히 저작이 비의도적인 저작인 경우에 있어서, 내용물이 용이하게 누출되지 않는다는 효과를 보다 효과적으로 나타낼 수 있는 것이다.

본 발명에 있어서, 캡슐은 통상, 당업자에 의해 캡슐로 불리는 것이면 좋다. 예컨대, 이하에 상세하게 설명한 바와 같이, 소프트 캡슐이라도 좋고, 또한, 하드 캡슐 등이라도 좋다. 본 발명에 있어서, 바람직하게는 소프트 캡슐이다. 이하, 소프트 캡슐을 예로 본 발명을 개시한다.

본 발명에서 개시하는 (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하여 이루어지는 저작 안정화 소프트 캡슐(이하, 본 발명의 캡슐로 약기하는 경우가 있음)은 (1) (a) 단백질, 다당류, 생분해성 플라스틱 및 경화 유지로부터 선택되는 적어도 일종의 캡슐 기재 및 (b) 가소제를 함유하는 함수율이 4.0~10.0%의 캡슐 피막을 갖는 특성 및/또는 (2) 위 내 붕괴 용이성이라는 특성을 갖는 것이며, 바람직하게는 양쪽의 특성을 갖는 것이다.

여기서, 본 발명의 (1)의 특성은 캡슐 피막의 조성에 관한 것이다. 본 발명의 캡슐은 일반적인 소프트 캡슐과 동일하게 내용액과 캡슐 피막으로 구성된다. 캡슐 피막은 (a) 캡슐 피막의 주체가 되는 물질인 캡슐 기재 및 (b) 가소제를 함유하는 것이며, 소망에 의해, 예컨대 향료(예컨대, 박하유, 계피유, 스트로베리 외의 과일 에센스나 플레버 등), 방부제(예컨대, 파라히드록시 안식향산에틸, 파라히드록시 안식향산프로필 등), 색소(예컨대, 황색 4호, 황색 5호, 적색 3호, 청색 1호, 동클로로핀 등), 불투명화제(예컨대, 이산화티탄, 적산화철, 삼산화철 등), 용해도조절제(예컨대, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스의 알칼리 금속염, 히드록시메틸셀룰로오스아세테이트석시네이트의 알칼리 금속염, 알긴산알칼리염, 폴리아크릴산알칼리 금속염, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 카제인, 콜라겐, 한천 가루, 폴리비닐알콜, 펙틴 등) 등을 첨가할 수도 있다. 또한, 이러한 캡슐 피막은 일반적으로 소프트 캡슐에 이용되는 캡슐 피막과 동일하게 물도 그 구성 성분으로서 함유하는 것이다. 캡슐 피막 중에 있어서의 물의 함유량은 후기와 같이, 함수율이라는 지표를 이용하여 표시된다.

본 발명의 캡슐 피막에 이용되는 캡슐 기재는 소프트 캡슐 피막의 기재로서 사용 가능한 물질이면 어떠한 것이라도 좋다. 예컨대, 단백질(예컨대, 젤라틴, 젤라틴 가수분해물, 콜라겐, 콜라겐 가수분해물, 카제인 등), 다당류(예컨대, 전분, 아밀로오스, 폴리갈락투론산, 한천, 카라기난, 아라비아검, 제란검, 키산탄검, 펙틴, 알긴산 등), 생분해성 플라스틱(예컨대, 폴리

젯산, 폴리히드록시부티르산, 폴리글루타민산 등), 경화유지(예컨대, 중쇄 지방산의 트리글리세리드나 디글리세리드(예컨대, 버터, 마가린, 쇼트닝, 카카오버터 등) 등) 등이 바람직하게 이용된다. 이들의 캡슐 기제는 조합하여 이용하여도 좋다. 본 발명에 있어서는 이들의 캡슐 기제 중 그 중에서도 단백질, 특히 젤라틴이 바람직하다. 이러한 젤라틴은 소프트 캡슐 피막의 기제로서 사용할 수 있는 젤라틴이면 어떠한 것이라도 좋다. 예컨대, 일반적으로 젤라틴으로 불리는 것 외에 알칼리 처리 젤라틴, 산 처리 젤라틴, 펩타이드 젤라틴, 저분자 젤라틴, 젤라틴 유도체, 화학 수식 젤라틴, 호박화 젤라틴 등이라고도 좋다. 또한 그 유래도 예컨대, 포유류(예컨대, 소, 돼지 등), 어류(예컨대, 테라피아, 타이, 다랑어, 메기 등), 조류(예컨대, 닭, 타조 등) 등의 각종 동물로부터 유래하는 젤라틴을 특별히 한정하지 않고 사용할 수 있다.

본 발명의 캡슐 피막에 이용되는 가소제는 소프트 캡슐 피막의 가소제로서 사용 가능한 물질이면 어떠한 것이라도 좋다. 예컨대, 당(예컨대, 자당, 백당, 물엿 등), 당알콜(예컨대, 소르비톨, 크실리톨, 만니톨 등), 다가알콜(예컨대, 글리세린, 에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜 등) 등이 바람직하게 이용된다. 보다 바람직하게는, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 폴리에틸렌글리콜 등이며, 그 중에서도 글리세린이나 소르비톨, 특히 글리세린이 바람직하다. 이러한 글리세린은 일반적으로 글리세린으로 불리는 것이면 어떠한 것이라도 좋지만, 예컨대 국방글리세린이나 농글리세린 등이 바람직하며, 예컨대 농글리세린 등이 특히 바람직하다.

상기한 바와 같이, 본 발명의 캡슐에 있어서의 캡슐 피막으로서는 젤라틴을 캡슐 기제로 하는 캡슐 피막이 바람직하다. 특히 젤라틴을 캡슐 기제로 하고, 가소제로서 글리세린을 함유하는 캡슐 피막이 바람직하다. 이러한 캡슐 피막에는 소망에 의해 소르비톨을 가소제로서 더욱 함유하고 있어도 좋지만, 그 경우에 있어서의 소르비톨의 함유량은 캡슐 기체인 젤라틴 100 질량부에 대하여 약 20 질량부 이하인 것이 바람직하다. 또한, 소르비톨을 함유하는 경우, 글리세린의 함유량도 캡슐 기체인 젤라틴 100 질량부에 대하여 약 20 질량부 이하인 것이 바람직하다. 한편, 소르비톨을 실질적으로 함유하지 않는 경우, 캡슐 기제(특히, 젤라틴)와 글리세린의 배합비는 캡슐 기제 100 질량부에 대하여 약 25~약 40 질량부의 글리세린이 바람직하고, 특히, 캡슐 기제 100 질량부에 대하여 약 30 질량부의 글리세린이 바람직하다.

본 발명의 (2)의 특성은 캡슐의 붕괴성에 관한 것이다. 이러한 특성을 본 발명의 캡슐에 부여하기 위해서는 이러한 캡슐의 붕괴 시간 등을 지표로 상기한 바와 같이 캡슐 피막의 조성을 조절하거나, 나아가서는 후기와 같이, 캡슐 피막의 두께나 캡슐 피막의 함수율 등을 조절하면 좋다. 본 발명의 캡슐에 「위 내 붕괴 용이성이다」라고 하는 상기한 특성을 부여하기 위해 필요한 캡슐의 붕괴 시간은 붕괴 시험법으로 약 3~약 10분, 보다 바람직하게는 약 5~약 8분, 특히 바람직하게는 약 5.7~약 6.3분이다. 붕괴 시험법은 공지의 방법을 이용할 수 있다. 예컨대, 일반적으로 캡슐의 붕괴 시험법으로서 알려진 방법, 특히 각국의 약국방 수재의 붕괴 시험법, 특히 일본 약국방 수재의 붕괴 시험법, 그 중에서도 제14 개정 일본 약국방 수재의 붕괴 시험법으로 행하는 것이 바람직하다. (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하고, 일본 약국방 수재의 붕괴 시험법으로 상기한 붕괴 시간을 나타내는 소프트 캡슐은 다른 어떠한 붕괴 시험법으로 어떠한 값을 나타내어도 모두 본 발명에 포함된다.

또한, 본 발명의 (2)의 특성, 즉, 「위 내 붕괴 용이성이다」라는 특성은 캡슐의 보존에 따라 경시적 변화를 일으키지 않는 것이 바람직하다. 일반적으로 소프트 캡슐은 내용액의 성분이나 피막 성분에 의해서는 그 보존에 따라 용출 지연이 발생하는 것이 알려져 있다. 용출 지연은 소프트 캡슐을 보존함으로써 경시적으로 캡슐 피막에 어떠한 변화가 발생하여 상기 캡슐의 붕괴성, 용출성이 나빠지는 것을 말한다. 즉, 용출 지연을 일으킨 소프트 캡슐에서는 복용시에 빠른 붕괴, 용출이 행해지지 않기 때문에, 바람직한 약효를 얻을 수 없는 경우가 있다. 따라서, 본 발명의 (2)의 특성, 즉, 「위 내 붕괴 용이성이다」라는 특성은 경시적 변화를 일으키지 않거나 혹은 일으키기 어려운 것, 소위 용출 지연이 발생하지 않거나 혹은 발생하기 어려운 것이 바람직하다.

「용출 지연」의 정도는 본 발명의 캡슐을 임의의 기간 보존한 후에, 용출 시험으로 행하여 초기값과 비교함으로써 확인할 수 있다. 용출 시험은 공지의 방법으로 행할 수 있다. 예컨대, 일반적으로 정제나 캡슐제 등의 내용 고형 제제의 용출 시험법으로서 알려진 방법, 특히 각국의 약국방 수재의 용출 시험법, 특히 일본 약국방 수재의 용출 시험법, 그 중에서도 제14 개정 일본 약국방에 수재한 용출 시험법 등에 따라 행하는 것이 바람직하다. 구체적으로는 후기의 실시예의 기재와 같이 일본 약국방 용출 시험 제2법의 패들법에 의해 행하는 것이 바람직하다. 또한, 초기값은 실질적으로 제조 직후의 시점(예컨대, 제조 직후~제조 후 10일 이내 등, 바람직하게는 제조 직후~제조 후 5일 이내 등, 보다 바람직하게는 제조 직후~3일 이내 등, 특히 바람직하게는 제조 직후~24시간 이내 등)에서 상기 캡슐을 상기한 용출 시험으로 처리함으로써 얻어지는 값을 의미한다. 「용출 지연」의 정도를 확인하기 위한 보존 조건은 특별히 한정되지 않지만, 예컨대 통상 당업자에 의해 행해지는 바와 같이 실온이라도 좋고, 일반적으로 과혹(過酷) 시험으로 불리는 바와 같이, 고온 및/또는 고습한 조건이라도 좋다. 고온 및/또는 고습한 조건으로 함으로써 실온에 있어서 장기간의 보존 결과를 보다 짧은 기간에 얻을 수 있다.

본 발명에 있어서, 「용출 지연이 경감되었다」란, 임의의 기간 보존 후에 있어서의 용출률이 초기값(용출률)에 비해서 실질상 변화하지 않거나 또는 변화율이 20% 이내, 바람직하게는 15% 이내, 보다 바람직하게는 10% 이내인 것을 의미한다.

여기서, 용출물은 상기한 용출 시험법에 의해 산출할 수 있다. 구체적으로는 용출 시험에 이용하는 1 캡슐 중 약물의 양을 100으로 하고, 용출 시험의 시험 개시로부터 임의의 시간 경과 후의, 시험액 중에 용출된 약물의 양을 용출물로 할 수 있다. 예컨대, 「시험 개시 30분 후의 용출물」이란, 용출 시험을 30분간 행하였을 때의 용출물을 말한다. 용출된 약물량의 측정은 자외부의 흡광도를 측정함으로써 구할 수 있고, 예컨대, 고속 액체 크로마토그래피법 등에 의해 구할 수 있다. 또한, 변화율(%)은 이하의 식에 의해 산출할 수 있다.

$$\text{변화율}(\%) = ((A-B)/A) \times 100$$

(A: 초기값(용출물); B: 임의의 기간 보존 후에 있어서의 용출물)

또한, 당업자에게 있어서 당연한 것이지만, 변화율(%)을 구하기 위한 용출 시험의 조건은 임의의 기간 보존 전의 샘플과 보존 후의 샘플로 동일할 필요가 있다. 예컨대, 임의의 기간 보존 후에 있어서의 용출 시험의 시험 개시 30분 후의 용출물을 이용하여 변화율을 구하는 것이면, 초기값(용출물)에 대해서도 동조건에서의 용출 시험의 시험 개시 30분 후의 용출물의 값을 이용할 필요가 있다.

용출 지연의 유무를 확인하기 위한 보존 조건이나 기간의 길이는 특별히 한정되지 않지만, 의약품으로서 병원이나 약국, 환자집 등에서의 보존을 반영한 조건이 바람직하다. 구체적으로는 실온에서의 보존을 예시할 수 있으며, 그 중 하나의 지표로서 후기의 실시예에 기재한 바와 같이, 약 25~약 30℃로 약 1년 반(예컨대, 약 16~약 20개월 간 등, 바람직하게는 약 17~약 19개월 간 등)의 보존을 예시할 수 있다.

본 발명에 있어서, 속용성 소프트 캡슐이란 복용 후 조속히 피막이 붕괴되어 상기 캡슐 안의 내용액을 방출하는 것이 가능한 소프트 캡슐을 말한다. 속용성 소프트 캡슐의 「속용성」의 정도는 여러 가지의 용출 시험법, 예컨대, 상기한 바와 같이 약국방에 기재한 방법(예컨대, 후기의 실시예에 기재한 일본 약국방 용출 시험 제2법의 패들법 등) 등에 의해 실증할 수 있다.

본 발명에 있어서, (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하여 이루어지는 속용성 소프트 캡슐은 (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하는 소프트 캡슐로서, 상기한 속용성 성질을 나타내는 것이면 좋다. 구체적으로는 상기한 용출 시험에 있어서, 시험 개시 30분 후의 용출률이 약 60% 이상(약 60~약 100%), 바람직하게는 약 80% 이상(약 80~약 100%), 보다 바람직하게는 약 90% 이상(약 90~약 100%)인 소프트 캡슐 등을 들 수 있다. (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하는 소프트 캡슐로서, 이 조건을 만족시키는 것은 모두 본 발명의 속용성 소프트 캡슐에 포함된다. 용출 시험은 소프트 캡슐의 제조 후 언제 행하여도 상관없지만, 예컨대 상기한 바와 같이 실질적으로 제조 직후의 시점에 측정하는 것이 바람직하다. 실질적으로 제조 직후의 시점에서 용출 시험을 행함으로써, 상기 소프트 캡슐제가 속용성 소프트 캡슐제로서 제조된 것인지 여부를 정확히 판단할 수 있다.

본 발명에서 개시하는 저작 안정화 소프트 캡슐에 있어서, 저작 안정화라는 특성은 캡슐의 강도, 즉 단단함에 관한 것이다. 이러한 특성을 본 발명의 캡슐에 부여하기 위해서는 캡슐 피막의 두께, 캡슐 피막의 함수율 등을 조절하면 좋다. 본 발명의 캡슐에 저작 안정화, 즉, 「저작시에 내용물이 용이하게 누출되지 않는다」라는 상기한 특성을 부여하기 위해 바람직한 캡슐의 강도는 균열 하중 시험으로 약 150 뉴턴(이하, N으로 약기함) 이상, 보다 바람직하게는 약 150~약 400 N, 특히 바람직하게는 약 180~약 350 N, 그 중에서도 바람직하게는 약 193~약 310 N이다. 균열 하중 시험은 공지의 방법으로 행할 수 있다. 구체적으로는 후기 실시예에 나타내는 바와 같이, 예컨대, 시마즈 소형 탁상 시험기(EZ Test-500 N)와 같은 샘플을 2장의 평행한 면에서 상하로부터 압축 가능한 가압기를 이용하여 측정할 수 있다.

상기한 바와 같이, 본 발명의 캡슐에 있어서의 캡슐 피막은 캡슐 기재와 가소제 외에 물을 함유하는 것이지만, 캡슐 피막 중에 있어서의 물의 함유량, 즉 함수율을 조절함으로써, 본 발명의 캡슐 강도를 조절할 수 있다. 본 발명의 캡슐에 상기한 강도를 부여하기 위해 바람직한 캡슐 피막의 함수율은 약 5.0~약 9.0%, 보다 바람직하게는 약 5.0~약 8.0%, 특히 바람직하게는 약 5.6~약 7.3%이다. 캡슐 피막의 함수율은 공지의 방법으로 측정할 수 있다. 구체적으로는 후기 실시예에 나타내는 바와 같이, 예컨대 캡슐 피막을 샘플로 하고, 그 중량(건조 전 중량)과, 그 샘플을 고온(예컨대, 105℃ 등)에서 건조시킨 후의 중량(건조 후 중량)을 측정하여, 이하의 식에 의해 산출할 수 있다.

$$\text{함수율}(\%) = ((\text{건조 전 중량} - \text{건조 후 중량}) / \text{건조 전 중량}) \times 100$$

본 발명의 캡슐에 상기한 강도를 부여하기 위한 바람직한 캡슐 피막의 두께는 복부 두께, 제1 접합부 두께 및 제2 접합부 두께 중 어느 두께를 측정하는지에 의해 다르다. 여기서, 「복부」, 「제1 접합부」 및 「제2 접합부」는 당업자에 의해 통상 이용되는 용어이지만, 「복부」는 캡슐을 성형할 때에 내용액 충전에 의해서 피막이 가장 팽창되는 부분을, 「제1 접합

부」는 캡슐을 성형할 때에 최초로 피막용 시트가 접합되는 부분을, 「제2 접합부」는 캡슐을 성형할 때에 마지막으로 피막용 시트가 접합되는 부분을 의미한다. 또한, 피막용 시트란 로터리다이법 등의 일반적으로 펀칭법으로 불리는 소프트 캡슐의 제조법에 있어서 이용되는 캡슐 피막의 성분을 함유하는 시트를 의미한다. 로터리다이법에서는 2장의 피막용 시트를 소프트 캡슐의 형상에 맞춘 다이틀로 성형하면서 내용액을 충전함으로써, 임의의 형상, 예컨대 오벌(oval)형, 라운드(round)형, 좌약(suppository)형, 오브롱(oblong)형, 튜브(tube)형 등의 소프트 캡슐을 제조할 수 있다.

캡슐 피막의 각부의 두께는 공지의 수법으로 측정할 수 있다. 예컨대, 가위나 나이프 등의 예리한 날이 있는 도구를 이용하여 소프트 캡슐 중앙부를 가로로 둥글게 자르고(輪切), 내용액을 유기 용매(예컨대, n-헥산, 에테르, 아세톤, 대체 프론 등) 등을 이용하여 세정한 후, 절단면을 광학 현미경으로 관찰하면서 스케일 등을 이용하여 측정할 수 있다. 본 발명의 캡슐에 상기한 강도를 부여하기 위해 바람직한 캡슐 피막의 두께는 복부 두께로 약 0.05~약 0.50 mm, 보다 바람직하게는 약 0.10~약 0.45 mm, 특히 바람직하게는 약 0.14~약 0.37 mm이며, 제1 접합부 두께로 약 0.10~약 0.55 mm, 보다 바람직하게는 약 0.15~약 0.50 mm, 특히 바람직하게는 약 0.18~0.42 mm이며, 제2 접합부 두께로 약 0.05~0.50 mm, 보다 바람직하게는 약 0.10~약 0.40 mm, 특히 바람직하게는 약 0.14~0.36 mm이다. 캡슐 피막의 복부, 제1 접합부, 제2 접합부 중 어느 하나의 두께를, 보다 바람직하게는 모든 두께를 상기한 범위 내로 함으로써, 본 발명의 캡슐 강도를 보다 향상시킬 수 있다.

이와 같이, 캡슐 피막의 두께와 캡슐 피막의 함수율이 각각 상기한 범위 내가 되도록, 바람직하게는 모두 상기한 범위 내가 되도록 캡슐을 성형함으로써, 본 발명의 캡슐에 상기한 강도를 부여할 수 있고, 본 발명의 캡슐에 「저작시에 내용물이 용이하게 누출되지 않는다」라는 상기한 특성을 부여하여, 저작 안정화 캡슐로서 제공할 수 있다.

본 발명에 있어서, 상기 (1)과 (2)의 특성을 모두 갖는 본 발명의 캡슐의 바람직한 형태 중 하나로서는 (2R)-2-프로필옥탄산을 함유하여 이루어지는 소프트 캡슐로서, (a) 젤라틴 및 (b) 젤라틴 100 질량부에 대하여 약 30 질량부의 글리세린을 함유하는 함수율이 약 5.0~약 8.0%이며, 복부 두께가 약 0.10~약 0.45 mm, 제1 접합부 두께가 약 0.15~약 0.50 mm, 제2 접합부 두께가 약 0.10~약 0.40 mm의 캡슐 피막을 갖고, 균열 하중 시험에 있어서 약 180~약 350 N의 강도를 나타내는 소프트 캡슐 등을 들 수 있다. 이러한 소프트 캡슐은 일본 약국방 규정의 붕괴시험에 있어서, 약 5~약 8분의 붕괴 시간을 나타내므로 저작시에 내용물이 용이하게 누출되지 않고, 또한 위 내 붕괴 용이성이라는 특징을 갖는 소프트 캡슐이며, 본 발명의 과제를 모두 만족하는 것이다.

본 발명의 캡슐은 공지의 소프트 캡슐의 제조 방법에 준하여 제조할 수 있다. 구체적으로는 (1) (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하여 이루어지는 내용액과, (2) 피막용 용액을 준비하여, 캡슐 피막의 두께가 상기한 범위가 되도록 또한, 캡슐 피막의 함수율이 상기한 범위가 되도록, 나아가서는 붕괴 시간이나 강도 등이 상기한 범위 내가 되도록, 예컨대, 펀칭법(예컨대, 로터리다이법 등) 등의 공지의 캡슐 충전법으로 행하여, 추가로 얻어진 캡슐을 건조함으로써 제조할 수 있다.

피막용 용액은 상기한 캡슐 피막의 조성이 되는 성분을 함유하고, 또한 용융상태 또는 용액 상태이며, 얇은 피막(상기한 피막용 시트에 해당)으로 형성할 수 있고, 또한 피막의 형성 후에 냉각 및/또는 건조함으로써 고화되는 것이면 특별히 제한없이 이용할 수 있다. 바람직하게는 상기한 캡슐 기계와 가소제에 적당량의 물(예컨대, 정제수 등)을 혼합함으로써 이러한 피막용 용액을 조제할 수 있다. 피막용 용액의 조제 공정에 있어서는 소망에 의해 가열 조제를 행하여도 좋다.

본 발명에 있어서, (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하여 이루어지는 내용액은 (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 이용하여 조제할 수 있다. 내용액은 적절한 유동성(예컨대, 소프트 캡슐 충전기를 이용하여 압입이 가능한 유동성(예컨대, 점도가 약 50000 밀리파스칼초(mPa·s) 이하의 유동성 등) 등)을 갖는 것이면 좋고, 액체는 물론, 젤상의 형태를 나타내는 반고체 등이라도 좋다. 내용액의 조제 방법은 이러한 (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염이 고체이거나 액체이거나 또는 반고체인 것에 의해 적절하게 변경할 수 있다.

(2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염이 액체인 경우는 그대로 내용액으로서 이용하여도 좋고, 소망에 의해 적당한 첨가제를 첨가하여 이용하여도 좋다. 또한, 유지 등과 혼합하여 이용할 수도 있다. 유지로서는, 예컨대 중쇄 지방산[예컨대, 식물유(예컨대, 대두유, 면실유, 사플라워유, 옥수수유, 올리브유, 야자유, 차조기유, 들깨유 등), 어유(예컨대, 대구간유 등) 등], 중쇄 지방산 트리글리세리드(medium-chain triglycerides: MCT)[예컨대, 파나세트(상품명, 니혼유지샤제), ODO(상품명, 닛신세이유샤제) 등] 및 화학 합성 트리글리세리드류[예컨대, 2-리놀레오일-1,3-디옥타노일글리세롤(8L8), 2-리놀레오일-1,3-디데카노일글리세롤(10L10) 등의 기지 조성 트리글리세리드나 구조 지질 등] 등을 들 수 있다. 이들의 유지는 각각 단독이거나 혹은 2종 이상을 조합하여 이용하여도 좋다.

첨가제로서는 일반적으로 경구 투여 제제에 이용되는 첨가제이면 특별히 한정되지 않고 이용할 수 있다. 특히, 소프트 캡슐 제제나 경구 액제에 이용되는 첨가제(예컨대, 방부제, 보존제, 계면활성제, 가용화제, 유화제, 용제, pH 조절제, 완충제, 현탁제, 점조제, 안정화제, 용해 보조제 등) 등이 바람직하게 이용된다. 이들의 첨가제는 소망에 의해 2 이상의 성분을 조합하여 첨가할 수 있다. 방부제 및 보존제로서는, 예컨대 안식향산, 안식향산나트륨, 소르브산나트륨, 파라벤류(예컨대, 파라옥시 안식향산 에틸, 파라옥시 안식향산 부틸, 파라옥시 안식향산 프로필 등) 등을 들 수 있다. 계면활성제, 가용화제, 유화제, 및 용제로서는, 예컨대 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 자당지방산에스테르, 폴리옥시에틸렌경화피마자유류, 폴리솔베이트80, 폴리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 글리세린, 에탄올, 프로필렌글리콜, 물(예컨대, 정제수, 주사용 증류수 등) 등을 들 수 있다. pH 조절제 및 완충제로서는, 예컨대 무기 산 또는 알칼리 등의 염기, 예컨대 염산, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산수소나트륨 등, 또한 유기산, 예컨대 시트르산, 사과산, 타르타르산 혹은 호박산 또는 그의 염류 등을 들 수 있다. pH의 조절은 일반적으로 경구 액제의 기술분야에서 범용되어 있는 pH를 조정하는 방법 또는 이것에 준하는 방법에 따라 행하면 좋다. 현탁제 및 점조제로서는, 예컨대 아라비아 고무, 결정 셀룰로오스, 비검, 키산탄검, 젤라틴, 메트로오스 및 그 가식성염, 카르멜로오스 및 그 가식성염 등을 들 수 있다. 안정화제로서는, 예컨대 에데트산의 가식성염, 염화나트륨, 피로아황산의 가식성염 등을 들 수 있다. 용해보조제로서는, 예컨대 시클로덱스트린이나 아르긴 등을 들 수 있다. 이들의 첨가제는 일반적으로 경구 투여 제제에 통상 이용되는 비율로 배합된다. 또한, 상기 이외에도 공지한 문헌, 예컨대, 약사일보사 2000년간 「의약품 첨가물 사전」(일본 의약품 첨가제 협회 편집) 등에 기재되어 있는 것 같은 첨가제를 이용하여도 좋다.

한편, (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염이 고체인 경우는 적당한 첨가제의 존재하 또는 비존재하에서 적당한 용매(예컨대, 물(예컨대, 주사용 증류수, 정제수 등), 상기 중쇄 지방산, 상기 중쇄 지방산 트리글리세리드 등)에 용해, 현탁 또는 유탁시킴으로써 내용액으로서 이용할 수 있다. 첨가제로서는 상기한 일반적으로 경구 투여 제제에 이용되는 첨가제 등을 들 수 있다. 또한, 이들의 첨가제는 소망에 의해 2 이상의 성분을 조합하여 첨가할 수 있다.

또한, (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염이 반고체인 경우는, 액체인 경우와 동일하게 그대로 내용액으로서 이용하여도 좋고, 또한 소망에 의해 적당한 첨가제를 첨가하여 이용하여도 좋다. 또한, 고체인 경우와 동일하게 적당한 첨가제의 존재하 또는 비존재하에서 적당한 용매에 용해, 현탁 또는 유탁시킴으로써 내용액으로서 이용할 수도 있다. 반고체를 내용액으로 하기 위해 이용되는 첨가제나 용매에는 상기와 동일한 것을 이용하면 좋다.

본 발명에 있어서의 바람직한 내용액의 하나로서, (2R)-2-프로필옥탄산을 함유하여 이루어지는 내용액을 들 수 있다. 상기한 바와 같이, (2R)-2-프로필옥탄산은 액체이기 때문에, 그대로 내용액으로서 이용하는 것이 특히 바람직하다. 또한, 예컨대 상기한 유지 등과 혼합하여 이용하는 것도 바람직하다.

또한, (2R)-2-프로필옥탄산은 액체(오일)이기 때문에, 적당한 첨가제를 첨가함으로써, 수성의 내용액으로서 이용할 수도 있다. 수성의 내용액으로서 이용하기 위해 바람직한 첨가제로서는, 예컨대 수용액 중에서 염기성을 나타내는 금속 화합물 등을 들 수 있다. 수용액 중에서 염기성을 나타내는 금속 화합물은 특별히 한정되지 않지만, 예컨대, 약산(예컨대, 인산, 탄산, 붕산, 아황산, 유기 술폰산, 탄소수 2~6의 유기카르복실산(예컨대, 1~3가의 탄소수 2~6의 유기카르복실산, 즉 탄소수 2~6의 지방족 모노카르복실산, 디카르복실산 또는 트리카르복실산 등), 또는 그 밖의 유기산 등)의 금속염[예컨대, 1가의 알칼리 금속염(예컨대, 나트륨염, 칼륨염, 리튬염, 루비등염, 세슘염, 프랑슘염 등) 등]이나 금속 수산화물[예컨대, 1가의 알칼리 금속 수산화물(예컨대, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 수산화루비등, 수산화세슘, 수산화프랑슘염 등) 등] 등을 들 수 있다. 이들의 금속 화합물은 소망에 의해 2 이상의 성분을 조합하여 이용하여도 좋다. (2R)-2-프로필옥탄산은 이들의 금속 화합물과 혼합하여, 소망에 의해 물을 더욱 혼합함으로써, 수성의 내용액으로서 본 발명의 캡슐에 이용할 수도 있다.

캡슐의 건조 방법은 이러한 캡슐의 형상을 유지한 상태로 건조할 수 있는 것이면 어떠한 방법이라도 좋지만, 텀블러 건조와 선반 건조의 2공정을 조합하여 이용하는 방법이 바람직하게 이용된다. 이 2 공정의 건조 공정을 행함으로써, 형상이 안정적인 균일한 본 발명의 소프트 캡슐을 제조할 수 있다. 또한, 본 명세서 중 이들 건조 공정으로 처리하기 전의 캡슐을 건조 후의 캡슐과 구별하기 위해 「생구(生球)」라고 칭하는 경우가 있다.

텀블러 건조는 약 15~약 40℃, 바람직하게는 약 20~약 35℃, 특히 바람직하게는 약 23~약 30℃이며, 몇 시간~몇 일간, 바람직하게는 약 0.5시간~약 1일, 보다 바람직하게는 약 1~약 12시간, 특히 바람직하게는 약 1.5~약 6시간에 걸쳐 행해진다.

선반 건조는 약 10~약 40℃, 바람직하게는 약 15~약 35℃, 특히 바람직하게는 약 20~약 30℃이며, 수 시간~수 일간, 바람직하게는 약 6시간~약 4일간, 보다 바람직하게는 약 12시간~약 3일, 특히 바람직하게는 약 1~약 2일에 걸쳐 행해진다.

본 발명에 있어서, 1 캡슐 당 함유되는 (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염의 함유량은 특별히 한정되지 않는다. 바람직하게는 1 캡슐 당 약 30~약 600 mg, 보다 바람직하게는 약 50~약 400 mg, 특히 바람직하게는 약 100~약 300 mg의 (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하여 이루어지는 소프트 캡슐이다. 특히, 1 캡슐 당 약 100 mg 또는 약 300 mg의 (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하여 이루어지는 소프트 캡슐이 적합하다.

본 발명의 캡슐은 상기한 바와 같이 제조된 후, 소망에 의해 임의의 포장이 실시된다. 이러한 포장은, 예컨대 개별로 포장되어 있지 않은 비단위 포장(예컨대, 벌크 포장) 등이라도 좋지만, 예컨대, 열접착성 필름으로 의약품용 시일하는 소위 히트 시일과 같은 밀봉 포장이 바람직하다. 또한, 본 발명에 있어서의 밀봉 포장에는, 예컨대 약국방 규정의 「기밀 용기」나 「밀봉 용기」를 이용한 포장도 그 의미로서 포함된다. 히트 시일에는 PTP(Press Through Pack) 포장이나 SP(Strip Package) 포장 등이 포함되지만, 특히 PTP 포장이 바람직하다. PTP 포장의 재질로서는, PVC(폴리비닐클로라이드), PVDC(폴리비닐리덴클로라이드) 코트 PVC(폴리비닐클로라이드), PP(폴리프로필렌), 폴리프로필렌계 다층 등을 들 수 있다. PTP 포장은 알루미늄 포장과 병용하는 것이 바람직하다. 또한 본 발명의 캡슐은 PTP 포장이나 SP 포장을 실시한 후, 그 일정 수량을 폴리에틸렌이나 알루미늄박으로 2차 포장(소위 필로우 포장)하여도 좋다.

본 발명의 캡슐이 갖는 「위 내 붕괴 용이성」이나 「저작시에 내용물이 용이하게 누출되지 않는다」라는 특징은 (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염 대신에 구강 내 자극성을 갖는 화합물을 내용액으로서 이용한 경우에도 적용 가능한 것이다.

여기서, 구강 내 자극성을 갖는 화합물로서는, 이러한 화합물을 구강 내에 섭취하였을 때에, 불쾌감(예컨대, 아픔, 통증, 쓴맛, 작열감 등)을 부여하는 화합물이면 특별히 한정되지 않는다. 구강 내에 불쾌감을 부여하는지 여부는 일반적으로 관능 시험으로 불리는 공지의 시험을 행함으로써 용이하게 판별할 수 있다. 구강 내 자극성을 갖는 화합물로서는, 예컨대 L-트립토판, L-메티오닌, L-리신, L-류신, 아지스프로마이신, 아미노피린, 아미노필린, 에리스프로마이신, 카제인, 카페인, 클라리스로마이신, 클로람페니콜, 겐티아나, 사포닌, 디기톡신, 시클란텔레이트, 술피린, 세파렉신, 셴브리, 탄닌, 테트라사이클린, 판토텐산칼슘, 페노바르비탈, 요오드화옥사피움, 리모넨, 레시나민, 염화칼륨, 염화베르베린, 염산아젤라스틴, 염산아미노구아니딘, 염산에틸레프린, 염산키니네, 염산딜티아젠, 염산세포티암페세틸, 염산세프캐닐다록세이트, 염산탈암피실린, 염산티클로피딘, 염산도네페질, 염산바카피실린, 염산파파베린, 염산히드랄라진, 염산프로프라놀롤, 염산프로메타진, 염산메크로페녹세이트, 염산렌암피실린, 브롬화수소텍스트로메토르판, 황산키니네, 황산마그네슘, 비타민 B류(예컨대, 티아민, 리보플라빈, 피리독신, 시아노코바라민 또는 이들의 유도체 등) 등을 들 수 있다.

구강 내 자극성을 갖는 화합물의 캡슐에의 충전은 상기 (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염의 경우에 준하여 행하면 좋다. 상기와 같은 방법에 의해 제조된 구강 내 자극성을 갖는 화합물을 유효 성분으로서 함유하는 소프트 캡슐은 상기(2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하여 이루어지는 소프트 캡슐과 동일하게 위 내 붕괴 용이성이며, 또한 저작에 대하여 안정, 즉 저작시에 내용물이 용이하게 누출되지 않는 소프트 캡슐이다.

한편, 상기한 바와 같이, 소프트 캡슐의 형태로 제공되는 본 발명의 캡슐의 특징, 즉 「위 내 붕괴 용이성」이나 「저작시에 내용물이 용이하게 누출되지 않는다」라는 특징은 (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 하드 캡슐에 충전한 경우에도 적용 가능한 것이다.

하드 캡슐은, 통상 캡과 보디의 2개의 부분으로 이루어지며, 그 중에 의약 성분을 충전한 형태로 제공된다. 이러한 하드 캡슐에 「위 내 붕괴 용이성」이나 「저작시에 내용물이 용이하게 누출되지 않는다」라는 특징을 부여하기 위해서는 상기한 소프트 캡슐의 경우와 동일하게, 균열 하중 시험으로 약 150 뉴턴(이하, N으로 약기함) 이상, 보다 바람직하게는 약 150~약 400 N, 특히 바람직하게는 약 180~약 350 N, 그 중에서도 바람직하게는 약 193~약 310 N의 강도를 나타내도록, 또한, 붕괴 시험법으로 약 3~약 10분, 보다 바람직하게는 약 5~약 8분, 특히 바람직하게는 약 5.7~약 6.3분의 붕괴 시간을 나타내도록, 이러한 하드 캡슐을 제조하면 좋다.

하드 캡슐의 제조는 공지의 방법(예컨대, 오거식, 컨프레식, 프레스식, 디스크식 등)에 따라 행하면 좋다. 또한, 내용물로서 액체인 것을 이용하는 경우, 캡과 보디의 감합부로부터 액이 새지 않도록 감합부를 별도로 시일하거나 감합시에 록이 걸리는 수단을 강구하는 것이 바람직하다.

[의약품에의 적용]

본 발명의 캡슐은 유효 성분으로서 (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하고 있기 때문에, 포유 동물(예컨대, 인간, 비인간동물, 예컨대 원숭이, 양, 소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스 등)에 있어서, 예컨대 신경 변성 질환, 신경 장애, 또는 신경 재생을 필요로 하는 질환의 예방, 치료 및/또는 증상 진전 억제에 유용하다.

여기서, 신경 변성 질환으로는 신경 세포의 변성을 수반하는 질환을 모두 포함하고, 그 병의 원인에 의해 한정되는 것은 아니다. 본 발명에 있어서의 신경 변성 질환에는 신경 장애나 신경 재생을 필요로 하는 질환도 포함된다. 신경 세포는 생체 내의 어떠한 신경 세포라도 좋고, 예컨대 중추 신경(예컨대, 뇌신경, 척수 신경 등), 말초 신경[예컨대, 자율 신경계(예컨대, 교감 신경, 부교감 신경 등) 등] 등의 세포라도 좋다. 신경 변성 질환으로서 바람직하게는, 예컨대 중추 신경의 질환이며, 예컨대 파킨슨병, 파킨슨 증후군, 알츠하이머병, 다운증, 근위축성 측삭경화증, 가족성 근위축성 측삭경화증, 진행성 핵상마비, 헌팅턴병, 척수소뇌실조증, 치상핵-적핵-담창구-루이체위축증, 올리브교소뇌 위축증, 피질기저핵변성증, 가족성치매증, 전두측두형치매증, 노년성치매, 미만성루이소체병, 선조체-흑질변성증, 무도병-무정위운동증, 디스토니아, 메이그 증후군, 만발성 소뇌피질위축증, 가족성 경성대마비, 운동신경병, 마카드조셉병, Pick병, 뇌졸중[예컨대, 뇌출혈(예컨대, 고혈압성뇌내출혈 등), 뇌경색(예컨대, 뇌혈전, 뇌전색 등), 일과성허혈발작, 거미막하출혈 등] 후의 신경 기능 장애, 뇌척수 외상 후의 신경 기능 장애, 탈수 질환(예컨대, 다발성경화증, 길란·바레 증후군, 급성산재성뇌척수염, 급성소뇌염, 횡단성척수염 등), 뇌종양(예컨대, 성상교세포종 등), 감염증에 따른 뇌척수 질환(예컨대, 수막염, 뇌농양, 크로이츠펠트야콥병, 에이즈 치매 등), 정신 질환(통합 실조증, 조울병, 신경증, 심신증, 간질 등) 등을 들 수 있다. 신경 변성 질환으로서보다 바람직하게는, 예컨대 파킨슨병, 파킨슨 증후군, 알츠하이머병, 근위축성 측삭경화증, 가족성 근위축성 측삭경화증 등이다.

신경 장애는 신경 기능의 장애이면 모두 포함한다. 즉, 신경 장애에는 일반적으로 질환시의 증상으로서 인식되는 것도 포함된다. 예컨대, 파킨슨병이나 파킨슨 증후군에 있어서는 진전, 근강장(고축), 동작완만, 자세반사장애, 자율신경장애, 돌진현상, 보행장애, 정신증상 등이 포함되고, 예컨대 알츠하이머병에 있어서는 치매 증상 등이 포함되며, 예컨대 근위축성 측삭경화증나 가족성 근위축성 측삭경화증에 있어서는 근위축, 근력 저하, 상지 기능 장애, 보행 장애, 구음 장애, 연하 장애, 호흡 장애 등이 포함된다.

신경 재생을 필요로 하는 질환으로서 신경 세포가 누락됨으로써 신경 세포의 절대수가 감소하고, 정상적인 신경 기능이 손상되는 질환을 의미하며, 예컨대, 상기한 신경 변성 질환으로 그와 같은 상태에 이른 것을 들 수 있다. 이와 같은 질환에는 정상적인 신경을 형성할 수 있는 세포(예컨대, 신경간 세포, 신경전구 세포, 신경 세포, 그 밖의 간(幹)세포, 그리아 세포 등)를 외과적으로 이식하거나 또는 내재성인 이들의 세포를 활성화하여, 신경을 재생시키는 치료가 행해진다. 본 발명의 캡슐은 상기한 세포를 이식할 때에, 또는 내재성 세포를 활성화시킬 때에, 일시적 또는 계속적으로 투여함으로써 신경 재생을 촉진시킬 수 있다.

또한, 본 발명의 캡슐은 신경 재생 촉진제나 S100 β 증가 억제제로서도 유용하다. 본 발명의 캡슐은 상기한 질환의 예방, 치료 및/또는 증상 진전 억제 등을 목적으로 하여 경구적으로 생체 내에 투여된다. 또한, 본 발명에 있어서, 「예방」이란 질환의 성립 그 자체를 예방하는 것을 의미하고, 「치료」란 병태를 치유의 방향으로 유도하는 것을 의미하며, 「증상 진전 억제」란 병태의 악화를 억제하여 진행을 멈추는 것을 의미한다.

본 발명의 캡슐의 1일 투여량은 증상의 정도; 투여 대상의 연령, 성별, 체중; 투여 시기, 간격; 유효 성분의 종류 등에 의해 다르며, 특별히 한정되지 않지만, 예컨대 파킨슨병, 파킨슨 증후군, 알츠하이머병, 근위축성 측삭경화증, 가족성 근위축성 측삭경화증 등의 신경 변성 질환의 치료제로서 경구적으로 투여하는 경우, (2R)-2-프로필옥탄산을 유효 성분으로 하는 것에서는 1일 용량으로서, 약 50~약 5000 mg, 보다 바람직하게는 약 100~약 1200 mg의 (2R)-2-프로필옥탄산을 함유하는 캡슐이 투여된다.

본 발명의 캡슐을 사용할 때에는 다른 약제를 병용하여도 좋다. 본 발명의 캡슐과 병용되는 다른 약제로서는, 예컨대 항간질약(예컨대, 페노바르비탈, 메포바르비탈, 메탈비탈, 프리미돈, 페니토인, 에토토인, 트리메타디온, 에토숙시미드, 아세틸페네트라이드, 카르바마제핀, 아세타졸라미드, 디아제팜, 발프로산나트륨 등), 아세틸콜린에스테라제 저해약(예컨대, 염산도네페질, TAK-147, 리바스티그민, 갈란타민 등), 신경 영양 인자(예컨대, ABS-205 등), 알도스 환원 효소 저해약, 항혈전약(예컨대, t-PA, 헤파린 등), 경구항응고약(예컨대, 와파린 등), 합성항트롬빈약(예컨대, 메실산가백세이트, 메실산나파모스타트, 알가트로반 등), 항혈소판약(예컨대 아스피린, 디피리다몰, 염산티클로핀, 베라프로스트나트륨, 시로스타졸, 오자그렐나트륨 등), 혈전용해약(예컨대, 우로키나아제, 티소키나아제, 알테플라제 등), 팩터 Xa 저해약, 팩터 VIIa 저해약, 뇌순환 대사 개선약(예컨대, 이데베논, 호판텐산칼슘, 염산아만타딘, 염산메크로페녹세이트, 메실산디히드로에르고톡

신, 염산피리티옥신,  $\gamma$ -아미노부티르산, 염산비페멜란, 말레산리시리트, 염산인덱사딘, 니세르골린, 프로펜토피린 등), 항산화약(예컨대, 에다라본 등), 글리세린제제(예컨대, 글리세올 등),  $\beta$ 세크리타제 저해약(예컨대, 6-(4-비페닐일)메톡시-2-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]테트라린, 6-(4-비페닐일)메톡시-2-(N,N-디메틸아미노)메틸테트라린, 6-(4-비페닐일)메톡시-2-(N,N-디프로필아미노)메틸테트라린, 2-(N,N-디메틸아미노)메틸-6-(4'-메톡시비페닐-4-일)메톡시테트라린, 6-(4-비페닐일)메톡시-2-[2-(N,N-디에틸아미노)에틸]테트라린, 2-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]-6-(4'-메틸비페닐-4-일)메톡시테트라린, 2-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]-6-(4'-메톡시비페닐-4-일)메톡시테트라린, 6-(2',4'-디메톡시비페닐-4-일)메톡시-2-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]테트라린, 6-[4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)페닐]메톡시-2-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]테트라린, 6-(3',4'-디메톡시비페닐-4-일)메톡시-2-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]테트라린, 그 광학 활성체, 그의 염 및 그 수화물, OM99-2(WO01/00663)등),  $\beta$  아미로이드 단백 응집 저해 작용약[예컨대, PTI-00703, ALZHEMED(NC-531), PPI-368(특허 공표 평성 제11-514333), PPI-558(특허 공표 평성 제2001-500852), SKF-74652(Biochem. J., 340(1)권, 283~289 페이지, 1999년) 등], 뇌기능부 활약(예컨대, 아니라세탐, 니세르골린 등), 도파민 수용체 작용약(예컨대, L-도파, 브로모크립틴, 피골라이드, 탈리펙솔, 플릭시펙솔, 카베골린, 아만타딘 등), 모노아민산화효소(MAO) 저해약(예컨대 사프라진, 데프레닐, 세르질린(세레길린), 레마세미드(remacemide), 릴루졸(riluzole) 등), 항콜린약(예컨대, 트리헥시페니딜, 비페리덴 등), COMT 저해약(예컨대, 엔타카폰 등), 근위축성 측삭경화증 치료약(예컨대, 릴루졸 등, 신경 영양 인자 등), 스타틴계 고지혈증 치료약(예컨대, 프라바스타틴나트륨, 아토르바스타틴, 심바스타틴, 로수바스타틴 등), 피브레이트계 고지혈증 치료약(예컨대, 클로피브레이트 등), 아포토시스 저해약(예컨대 CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347 등), 신경분화·재생 촉진약(예컨대, 레테프리님(Leteprenim), 살리프로덴(Xaliproden; SR-57746-A), SB-216763 등), 비스테로이드성 항염증약(예컨대, 메록시캄, 테옥시캄, 인도메타신, 이부프로펜, 셀레콕시브, 로페콕시브, 아스피린, 인도메타신 등), 스테로이드약(예컨대, 텍사메사존, 헥스에스트롤, 초산코르티존 등), 성호르몬 또는 그 유도체(예컨대, 프로게스테론, 에스트라디올, 안식향산 에스트라디올 등) 등을 병용하여도 좋다. 또한, 니코틴 수용체 조절약,  $\gamma$ 세크리타제 조해 작용약,  $\beta$ 아미로이드와틴,  $\beta$ 아미로이드 분해 효소, 스쿠알렌 합성 효소 저해약, 치매의 진행에 따른 이상 행동이나 배회 등의 치료약, 강압약, 당뇨병 치료약, 항우울약, 항불안약, 질환수식성 항류마티스약, 항사이토카인약(예컨대, TNF 저해약, MAP 키나아제 저해약 등), 부갑상선호르몬(PTH), 칼슘 수용체 길항약 등을 들 수 있다.

이상의 병용 약제는 예시로서, 이들에 한정되는 것은 아니다. 병용하는 이들의 약제 투여 방법은 특별히 한정되지 않으며, 경구 투여라도 비경구 투여라도 좋다. 또한, 이들의 약제는 임의의 2종 이상을 조합하여 투여하여도 좋다. 또한, 병용하는 약제에는 상기한 메카니즘에 기초하여, 현재까지 발견되어 있는 것뿐만 아니라 이후 발견되는 것도 포함된다.

[독성]

본 발명의 (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하여 이루어지는 소프트 캡슐의 독성은 매우 낮은 것이며, 의약으로서 사용하기 위해 충분히 안전하다고 판단할 수 있다.

[발명의 효과]

본 발명에 의해, 구강 내 자극성을 갖는 화합물, 특히, 신경 변성 질환 등의 여러 가지 질환의 예방, 치료 및/또는 증상 진전 억제제로서 유용한 (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하는 소프트 캡슐을 제공할 수 있다. 이러한 소프트 캡슐은 위 내 붕괴 용이성이며, 또한 저작시에 내용물이 용이하게 누출되지 않는 성질을 갖기 때문에, 예컨대 고령자들이 복용시에 잘못 저작한 경우에도 구강 내에 아람이나 통증, 작열감 등을 느끼지 않고 안전하게 복용하는 것이 가능하며, 또한 조속히 흡수되어 약리 효과를 나타낼 수 있는 우수한 의약 제제이다.

또한, 본 발명에 의해 공급되는 소프트 캡슐은 용출 지연을 일으키지 않고, 장기간의 보존에도 견딜 수 있기 때문에, 우수한 품질을 유지한 소프트 캡슐로서 임상 현장에 제공할 수 있다.

**실시예**

이하에, 실시예를 들어 본 발명을 상세하게 설명하지만, 본 발명은 이들에 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 범위를 일탈하지 않는 범위에서 변화시켜도 좋다.

또한, 이하의 실시예에 있어서는 (2R)-2-프로필옥탄산 함유 소프트 캡슐 외에, 중쇄 지방산 트리글리세리드(medium-chain triglycerides: MCT)를 함유하는 소프트 캡슐을 이용한 검토 결과를 개시한다. MCT는 구강 내 자극성을 갖는 화합

물은 아니지만, MCT를 함유하는 소프트 캡슐과 (2R)-2-프로필옥탄산을 함유하는 소프트 캡슐이 모두 위 내 붕괴 용이성이며, 또한 저작시에 내용물이 용이하게 누출되지 않는 성질을 갖는다는 것은 소프트 캡슐의 내용물이 어떠한 화합물이라도 상관없다는 본 발명의 효과를 뒷받침하는 것이다.

실시에 1: (2R)-2-프로필옥탄산(300 mg) 함유 소프트 캡슐의 제조

실시에 1-1:

캡슐 피막 조성 소 젤라틴:글리세린 = 100:30

소 젤라틴(20 kg) 및 농 글리세린(6 kg)을 정제수(20 kg)의 존재하에서 70℃로 혼합하여 균일한 용액을 얻었다. 이 용액 및 (2R)-2-프로필옥탄산(0.9 kg)을 소프트 캡슐 충전기(로터리식 연캡슐 성형기 H-1형; 카마타)에 투입하여 (2R)-2-프로필옥탄산을 충전한 소프트 캡슐의 생구를 얻었다. 얻어진 생구를 텀블러 건조(24℃, 3시간) 및 선반 건조(29℃, 15~45시간)에 순차 처리함으로써, 1 캡슐 중에 300 mg의 (2R)-2-프로필옥탄산을 함유하는 소프트 캡슐(2100 캡슐)을 얻었다. 또한, 동일한 조작을 6회 행하여 합계 7 로트의 소프트 캡슐을 얻었다. 각 로트의 선반 건조의 시간은 로트 #1~#5가 27시간, 로트 #6이 15시간, 로트 #7이 45시간이었다.

실시에 1-2:

캡슐 피막 조성 돼지 젤라틴:글리세린 = 100:30

돼지 젤라틴(20 kg) 및 농 글리세린(6 kg)을 정제수(16 kg)의 존재하에서 75℃로 혼합하여 균일한 용액을 얻었다. 이 용액 및 (2R)-2-프로필옥탄산(1.8 kg)을 소프트 캡슐 충전기(로터리식 연캡슐 성형기 H-1형; 카마타)에 투입하여 (2R)-2-프로필옥탄산을 충전한 소프트 캡슐의 생구를 얻었다. 얻어진 생구를 텀블러 건조(23.5℃, 3시간) 및 선반 건조(29℃, 27시간)에 순차 처리함으로써, 1 캡슐 중에 300 mg의 (2R)-2-프로필옥탄산을 함유하는 소프트 캡슐(5700 캡슐)을 얻었다.

실시에 2: (2R)-2-프로필옥탄산(100 mg) 함유 소프트 캡슐의 제조

실시에 2-1:

캡슐 피막 조성 소 젤라틴:글리세린 = 100:30

소 젤라틴(15 kg) 및 농 글리세린(4.5 kg)을 정제수(15 kg)의 존재하에서 70℃로 혼합하여 균일한 용액을 얻었다. 이 용액 및 (2R)-2-프로필옥탄산(1.0 kg)을 소프트 캡슐 충전기(로터리식 연캡슐 성형기 H-1형; 카마타)에 투입하여 (2R)-2-프로필옥탄산을 충전한 소프트 캡슐의 생구를 얻었다. 얻어진 생구를 텀블러 건조(22℃, 4시간) 및 선반 건조(28.5℃, 26시간)에 순차 처리함으로써, 1 캡슐 중에 100 mg의 (2R)-2-프로필옥탄산을 함유하는 소프트 캡슐(3000 캡슐)을 얻었다. 또한 동일한 조작을 1회 행하여 합계 2 로트의 소프트 캡슐을 얻었다.

실시에 2-2:

캡슐 피막 조성 돼지 젤라틴:글리세린 = 100:30

돼지 젤라틴(20 kg) 및 농 글리세린(6 kg)을 정제수(16 kg)의 존재하에서 75℃로 혼합하여 균일한 용액을 얻었다. 이 용액 및 (2R)-2-프로필옥탄산(1.2 kg)을 소프트 캡슐 충전기(로터리식 연캡슐 성형기 H-1형; 카마타)에 투입하여 (2R)-2-프로필옥탄산을 충전한 소프트 캡슐의 생구를 얻었다. 얻어진 생구를 텀블러 건조(23.5℃, 3시간) 및 선반 건조(29℃, 27시간)에 순차 처리함으로써, 1 캡슐 중에 100 mg의 (2R)-2-프로필옥탄산을 함유하는 소프트 캡슐(5300 캡슐)을 얻었다.

실시에 3: (2R)-2-프로필옥탄산 함유 소프트 캡슐의 캡슐 피막 두께의 측정

실시에 1 및 실시에 2로 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산 함유 소프트 캡슐과, (2R)-2-프로필옥탄산 대신에 중쇄 지방산 트리글리세리드(medium-chain triglycerides: MCT)를 이용하여 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐에 대해서 이하의 방법에 따라 캡슐 피막 두께(복부, 제1 접합부, 제2 접합부)를 측정하였다.

<방법>

- (1) 나이프를 이용하여 캡슐 중앙부를 가로로 둥글게 자른다.
- (2) n-헥산을 이용하여 내용액을 씻어내고, 천을 이용하여 신속하게 닦는다.
- (3) 단면을 위를 향하여 광학 현미경으로써 관찰하고, 스케일을 기준으로 하여 막 두께를 측정한다.
- (4) 각 로트 5~10 검체에 대해서, 각부(복부, 제1 접합부, 제2 접합부)의 두께를 측정하고, 최대값(Max), 최소값(Min), 평균값(Mean)을 산출한다.

<결과>

소 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(300 mg) 함유 소프트 캡슐의 결과를 표 1에, 그것과 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐의 결과를 표 2에, 소 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(100 mg) 함유 소프트 캡슐과 그것과 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐의 결과를 표 3에, 돼지 젤라틴을 이용하여 제조한 소프트 캡슐의 결과를 표 4에 나타내었다. 또한, 이하의 표에 있어서 「액티브(Active)」의 표시는 (2R)-2-프로필옥탄산을 내용액으로서 함유하는 소프트 캡슐인 것을, 「MCT」의 표시는 MCT을 내용액으로서 함유하는 소프트 캡슐인 것을 의미하는 것으로 한다.

[표 1]

		액티브(300mg)							
	로트	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	전체
복부 두께 (mm)	평균값	0.256	0.287	0.175	0.176	0.168	0.172	0.171	0.201
	최대값	0.278	0.320	0.188	0.190	0.180	0.178	0.180	0.320
	최소값	0.220	0.260	0.160	0.145	0.155	0.165	0.162	0.145
제1접합부 두께 (mm)	평균값	0.314	0.366	0.218	0.188	0.262	0.206	0.233	0.255
	최대값	0.362	0.411	0.249	0.194	0.296	0.214	0.247	0.411
	최소값	0.280	0.335	0.194	0.183	0.224	0.189	0.222	0.183
제2접합부 두께 (mm)	평균값	0.219	0.266	0.167	0.163	0.148	0.156	0.162	0.183
	최대값	0.248	0.300	0.187	0.171	0.154	0.165	0.169	0.300
	최소값	0.169	0.239	0.142	0.152	0.140	0.150	0.152	0.140

[표 2]

		MCT(300mg)				
	로트	#1	#2	#3	#4	전체
복부 두께 (mm)	평균값	0.281	0.296	0.186	0.184	0.237
	최대값	0.333	0.308	0.197	0.198	0.333
	최소값	0.240	0.278	0.177	0.160	0.160
제1접합부 두께 (mm)	평균값	0.321	0.405	0.265	0.257	0.312
	최대값	0.356	0.452	0.334	0.311	0.452
	최소값	0.309	0.379	0.224	0.229	0.224
제2접합부 두께 (mm)	평균값	0.253	0.260	0.174	0.168	0.214
	최대값	0.268	0.303	0.187	0.179	0.303
	최소값	0.233	0.242	0.156	0.159	0.156

소 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(300 mg) 함유 소프트 캡슐은 복부 두께가 0.145~0.320 mm, 제1 접합부 두께가 0.183~0.411 mm, 제2 접합부 두께가 0.140~0.300 mm였다. 또한, 그것과 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐은 복부 두께가 0.160~0.333 mm, 제1 접합부 두께가 0.224~0.452 mm, 제2 접합부 두께가 0.156~0.303 mm였다.

[표 3]

		액티브(100mg)		MCT(100mg)	
--	--	------------	--	------------	--

	로트	#1	#2	전체	#1	#2	전체
복부 두께 (mm)	평균값	0.264	0.337	0.300	0.260	0.355	0.308
	최대값	0.300	0.365	0.365	0.283	0.388	0.388
	최소값	0.230	0.322	0.230	0.248	0.322	0.248
제1 접합부 두께 (mm)	평균값	0.206	0.327	0.266	0.231	0.362	0.296
	최대값	0.213	0.362	0.362	0.251	0.400	0.400
	최소값	0.201	0.292	0.201	0.204	0.338	0.204
제2접합부 두께 (mm)	평균값	0.239	0.293	0.266	0.268	0.272	0.270
	최대값	0.274	0.353	0.353	0.300	0.306	0.306
	최소값	0.210	0.251	0.210	0.248	0.230	0.230

소 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(100 mg) 함유 소프트 캡슐은 복부 두께가 0.230~0.365 mm, 제1 접합부 두께가 0.201~0.362 mm, 제2 접합부 두께가 0.210~0.353 mm였다. 또한, 그것과 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐은 복부 두께가 0.248~0.388 mm, 제1 접합부 두께가 0.204~0.400 mm, 제2 접합부 두께가 0.230~0.306 mm였다.

[표 4]

		액티브 (300mg)	MCT (300mg)	액티브 (100mg)	MCT (100mg)
복부 두께 (mm)	평균값	0.179	0.203	0.227	0.256
	최대값	0.205	0.212	0.243	0.275
	최소값	0.157	0.193	0.212	0.213
제1접합부 두께 (mm)	평균값	0.263	0.289	0.218	0.223
	최대값	0.294	0.329	0.235	0.243
	최소값	0.222	0.268	0.208	0.187
제2접합부 두께 (mm)	평균값	0.165	0.184	0.248	0.264
	최대값	0.179	0.198	0.257	0.298
	최소값	0.154	0.173	0.237	0.241

돼지 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(300 mg) 함유 소프트 캡슐은 복부 두께가 0.157~0.205 mm, 제1 접합부 두께가 0.222~0.294 mm, 제2 접합부 두께가 0.154~0.179 mm였다. 또한, 그것과 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐은 복부 두께가 0.193~0.212 mm, 제1 접합부 두께가 0.268~0.329 mm, 제2 접합부 두께가 0.173~0.198 mm였다.

돼지 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(100 mg) 함유 소프트 캡슐은 복부 두께가 0.212~0.243 mm, 제1 접합부 두께가 0.208~0.235 mm, 제2 접합부 두께가 0.237~0.257 mm였다. 또한, 그것과 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐은 복부 두께가 0.213~0.275 mm, 제1 접합부 두께가 0.187~0.243 mm, 제2 접합부 두께가 0.241~0.298 mm였다.

실시에 4: (2R)-2-프로필옥탄산 함유 소프트 캡슐의 캡슐 피막 함수율의 측정

실시에 1 및 실시에 2로 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산 함유 소프트 캡슐과, (2R)-2-프로필옥탄산 대신에 MCT를 이용하여 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐에 대해서 이하의 방법에 따라 캡슐 피막 함수율을 측정하였다.

<방법>

- (1) 10 mL 칭량병을 준비하여, 미리 105°C로 가온한다.
- (2) 용매(n-헥산) 중에서 가위를 이용하여 캡슐을 절개하고, 내용액을 씻어 낸다.
- (3) 용매를 천으로 닦고, 가위를 이용하여 캡슐 피막을 2~4 mm 정도로 세분한다.
- (4) 각 로트 10~20 검체 씩 동일한 조작을 행한다.

- (5) 세분한 캡슐 피막 약 1 g을 칭량병에 계량하여 건조 전의 시료 중량을 측정하고, 그 후, 105℃에서 2시간 건조한다.
- (6) 건조 후의 시료 중량을 측정하고, 이하의 식을 이용하여 함수율을 산출한다.

$$\text{함수율}(\%) = ((\text{건조 전 중량} - \text{건조 후 중량}) / \text{건조 전 중량}) \times 100$$

<결과>

소 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(300 mg) 함유 소프트 캡슐의 결과를 표 5에, 그것과 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐의 결과를 표 6에, 소 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(100 mg) 함유 소프트 캡슐과 그것과 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐의 결과를 표 7에, 돼지 젤라틴을 이용하여 제조한 소프트 캡슐의 결과를 표 8에 나타내었다. 또한, 상기와 동일하게 「액티브」의 표시는 (2R)-2-프로필옥탄산을 내용액으로서 함유하는 소프트 캡슐인 것을, 「MCT」의 표시는 MCT을 내용액으로서 함유하는 소프트 캡슐인 것을 의미하는 것으로 한다.

[표 5]

		액티브(300mg)							
	로트	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	평균
함수율	(%)	5.6	6.0	7.3	7.2	7.2	6.4	6.8	6.6

[표 6]

		MCT(300mg)				
	로트	#1	#2	#3	#4	평균
함수율	(%)	5.8	6.4	6.5	6.4	6.3

소 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(300 mg) 함유 소프트 캡슐은 함수율이 5.6~7.3%(로트 간 평균 6.6%)였다. 또한, 그것과 동일하게 제조한 소프트 캡슐은 함수율이 5.8~6.5%(로트 간 평균 6.3%)였다.

[표 7]

		액티브(100mg)			MCT(100mg)		
	로트	#1	#2	평균	#1	#2	평균
함수율	(%)	5.6	6.9	6.3	5.9	7.0	6.5

소 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(100 mg) 함유 소프트 캡슐은 함수율이 5.6~6.9%(로트 간 평균 6.3%)였다. 또한, 그것과 동일하게 제조한 소프트 캡슐은 함수율이 5.9~7.0%(로트 간 평균 6.5%)였다.

[표 8]

		액티브 (300mg)	MCT (300mg)	액티브 (100mg)	MCT (100mg)
함수율	(%)	6.9	7.1	6.7	6.8

돼지 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(300 mg) 함유 소프트 캡슐은 함수율이 6.9%였다. 또한, 그것과 동일하게 제조한 소프트 캡슐은 함수율이 7.1%였다.

돼지 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(100 mg) 함유 소프트 캡슐은 함수율이 6.7%였다. 또한, 그것과 동일하게 제조한 소프트 캡슐은 함수율이 6.8%였다.

실시에 5: (2R)-2-프로필옥탄산 함유 소프트 캡슐 강도의 측정

실시에 1 및 실시예 2로 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산 함유 소프트 캡슐과, (2R)-2-프로필옥탄산 대신에 MCT를 이용하여 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐에 대해서, 이하의 방법에 따라 캡슐의 강도(균열 하중)를 측정하였다.

<방법>

- (1) 캡슐을 시마즈 소형 탁상 시험기(EZ Test-500 N)의 측정부에, 접지면과 캡슐의 접촉면이 평행하게 되도록 정치한다.
- (2) 직경 20 mm의 압축용 금구를 이용하여, 속도 20 mm/분으로 가압한다.
- (3) 각 로트 5 검체에 대해서 캡슐이 균열되는 시점의 하중(최대점 하중)을 측정하고, 평균값(Mean)을 산출한다.

<결과>

소 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(300 mg) 함유 소프트 캡슐의 결과를 표 9에, 그것과 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐의 결과를 표 10에, 소 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(100 mg) 함유 소프트 캡슐과 그것과 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐의 결과를 표 11에, 돼지 젤라틴을 이용하여 제조한 소프트 캡슐의 결과를 표 12에 나타내었다. 또한, 상기와 동일하게 「액티브」의 표시는 (2R)-2-프로필옥탄산을 내용액으로서 함유하는 소프트 캡슐인 것을, 「MCT」의 표시는 MCT를 내용액으로서 함유하는 소프트 캡슐인 것을 의미하는 것으로 한다.

[표 9]

		액티브(300mg)							
	로트	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	평균
강도	(N)	288.8	289.1	297.9	293.7	280.6	306.2	303.3	294.2

[표 10]

		MCT(300mg)					
	로트	#1	#2	#3	#4	평균	
강도	(N)	283.0	331.3	268.5	278.0	290.2	

소 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(300 mg) 함유 소프트 캡슐은 강도가 280.6~306.2 N(로트 간 평균 294.2 N)이었다. 또한, 그것과 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐은 강도가 268.5~331.3 N(로트 간 평균 290.2 N)이었다.

[표 11]

		액티브(100mg)			MCT(100mg)		
	로트	#1	#2	평균	#1	#2	평균
강도	(N)	193.5	255.8	224.7	196.7	209.5	203.1

소 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(100 mg) 함유 소프트 캡슐은 강도가 193.5~255.8 N(로트 간 평균 224.7 N)이었다. 또한, 그것과 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐은 강도가 196.7~209.5 N(로트 간 평균 203.1 N)이었다.

[표 12]

		액티브(300mg)	MCT(300mg)	액티브(100mg)	MCT(100mg)
강도	(N)	273.1	289.2	235.1	274.7

돼지 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(300 mg) 함유 소프트 캡슐은 강도가 273.1 N이었다. 또한, 그것과 동일하게 제조한 소프트 캡슐은 강도가 289.2 N이었다.

돼지 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(100 mg) 함유 소프트 캡슐은 강도가 235.1 N이었다. 또한, 그것과 동일하게 제조한 소프트 캡슐은 강도가 274.7 N이었다.

실시에 6: (2R)-2-프로필옥탄산 함유 소프트 캡슐의 붕괴 시간의 측정

실시에 1 및 실시에 2로 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산 함유 소프트 캡슐과, (2R)-2-프로필옥탄산 대신에 MCT를 이용하여 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐에 대해서 각 로트 6 검체 씩, 제14 개정 일본 약국방에 기재한 붕괴 시험법(캡슐제)에 따라 캡슐의 붕괴 시간을 측정하여 평균값(Mean)을 산출하였다.

<결과>

소 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(300 mg) 함유 소프트 캡슐의 결과를 표 13에, 그것과 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐의 결과를 표 14에, 소 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(100 mg) 함유 소프트 캡슐과 그것과 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐의 결과를 표 15에, 돼지 젤라틴을 이용하여 제조한 소프트 캡슐의 결과를 표 16에 나타내었다. 또한, 상기와 동일하게 「액티브」의 표시는 (2R)-2-프로필옥탄산을 내용액으로서 함유하는 소프트 캡슐인 것을, 「MCT」의 표시는 MCT를 내용액으로서 함유하는 소프트 캡슐인 것을 의미하는 것으로 한다.

[표 13]

		액티브(300mg)							
	로트	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	평균
붕괴시간	(min)	6.0	5.8	6.3	5.7	6.3	6.0	6.2	6.0

[표 14]

		MCT(300mg)					
	로트	#1	#2	#3	#4	평균	
붕괴시간	(min)	6.2	6.5	7.5	7.3	6.9	

소 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(300 mg) 함유 소프트 캡슐은 붕괴 시간이 5.7~6.3분(로트 간 평균 6.0분)이었다. 또한, 그것과 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐은 붕괴 시간이 6.2~7.5분(로트 간 평균 6.9분)이었다.

[표 15]

		액티브(100mg)			MCT(100mg)		
	로트	#1	#2	평균	#1	#2	평균
붕괴시간	(min)	5.8	6.0	5.9	6.0	7.0	6.5

소 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(100 mg) 함유 소프트 캡슐은 붕괴 시간이 5.8~6.0분(로트 간 평균 5.9분)이었다. 또한, 그것과 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐은 붕괴 시간이 6.0~7.0분(로트 간 평균 6.5분)이었다.

[표 16]

		액티브 (300mg)	MCT (300mg)	액티브 (100mg)	MCT (100mg)
붕괴시간	(min)	5.5	6.8	6.2	7.2

돼지 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(300 mg) 함유 소프트 캡슐은 붕괴 시간이 5.5분 이었다. 또한, 그것과 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐은 붕괴 시간이 6.8분 이었다.

돼지 젤라틴을 이용하여 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산(100 mg) 함유 소프트 캡슐은 붕괴 시간이 6.2분 이었다. 또한, 그것과 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐은 붕괴 시간이 7.2분 이었다.

실시에 7: (2R)-2-프로필옥탄산 함유 소프트 캡슐을 씹어 으개는 시험

실시에 1 및 실시에 2로 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산 함유 소프트 캡슐과, (2R)-2-프로필옥탄산 대신에 MCT를 이용하여 동일하게 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐에 대해서 이하의 방법에 따라 캡슐을 씹어 으개는 것의 어려움을 평가하였다.

<방법>

(1) 모니터 10명에게 소프트 캡슐을 삼키지 않고, 씹어 으개게 한다.

(2) 씹어 으개는 것의 어려움을 3 단계(용이하게, 혹은 매우 용이하게 씹어 으갤 수 있다; 씹어 으개기 어렵다; 씹어 으갤 수 없다)로 평가하게 한다.

<결과>

소 젤라틴을 이용하여 제조한 소프트 캡슐의 결과를 표 17에, 돼지 젤라틴을 이용하여 제조한 소프트 캡슐의 결과를 표 18에 나타내었다. 또한, 상기와 동일하게 「액티브」의 표시는 (2R)-2-프로필옥탄산을 내용액으로서 함유하는 소프트 캡슐인 것을, 「MCT」의 표시는 MCT를 내용액으로서 함유하는 소프트 캡슐인 것을 의미하는 것으로 한다.

[표 17]

	소 젤라틴			
	액티브 (300mg)	MCT (300mg)	액티브 (100mg)	MCT (100mg)
씹어 으갤 수 없다	0	0	1	1
씹어 으개기 어렵다	10	10	9	9
용이하게, 혹은 매우 용이하게 씹어 으갤 수 있다	0	0	0	0

[표 18]

	돼지 젤라틴			
	액티브 (300mg)	MCT (300mg)	액티브 (100mg)	MCT (100mg)
씹어 으갤 수 없다	0	1	0	1
씹어 으개기 어렵다	10	9	10	9
용이하게, 혹은 매우 용이하게 씹어 으갤 수 있다	0	0	0	0

실시에 1 및 실시에 2로 제조한 (2R)-2-프로필옥탄산 함유 소프트 캡슐 및 (2R)-2-프로필옥탄산 대신에 MCT를 이용하여 제조한 MCT 함유 소프트 캡슐은 모두 씹어 으개기 어렵거나 혹은 씹어 으갤 수 없는 것이었다. 따라서 이들의 소프트 캡슐은 저작에 대하여 안정적이라고 판단되었다.

실시에 8: (2R)-2-프로필옥탄산 함유 소프트 캡슐의 용출 지연 평가 시험

이하의 처방 1A~5A(300 mg 제제) 및 처방 1B~4B(100 mg 제제)에 따라 (2R)-2-프로필옥탄산 함유 소프트 캡슐을 제조하고, (1) 제조 직후, (2) 과속 시험 후 및 (3) 장기 안정성 시험 후에 용출 시험을 행하여 용출 지연의 유무를 확인하였다.

(처방 1A) 소 젤라틴:글리세린:소르비톨 = 100:10:30

소 젤라틴(25 kg), 농 글리세린(2.5 kg) 및 70% D-소르비톨 용액(7.5 kg)을 정제수(25 kg)의 존재하에서 70℃로 혼합하여 균일한 용액을 얻었다. 이 용액 및 (2R)-2-프로필옥탄산(0.7 kg)을 소프트 캡슐 충전기(로터리식 연캡슐 성형기 H-1형; 카마타)에 투입하여 (2R)-2-프로필옥탄산을 충전한 소프트 캡슐의 생구를 얻었다. 얻어진 생구를 텀블러 건조(23℃, 3시간) 및 선반 건조(30℃, 27시간)에 순차 처리함으로써, 1 캡슐 중에 300 mg의 (2R)-2-프로필옥탄산을 함유하는 표제의 소프트 캡슐(2800 캡슐)을 얻었다.

(처방 2A) 소 젤라틴:글리세린=100:20

소 젤라틴(25 kg) 및 농 글리세린(5 kg)을 정제수(25 kg)의 존재하에서 70℃로 혼합하여 균일한 용액을 얻었다. 이 용액 및 (2R)-2-프로필옥탄산(0.9 kg)을 소프트 캡슐 충전기(로터리식 연캡슐 성형기 H-1형; 카마타)에 투입하여 (2R)-2-프로필옥탄산을 충전한 소프트 캡슐의 생구를 얻었다. 얻어진 생구를 텀블러 건조(22.5℃, 3시간) 및 선반 건조(31℃, 27시간)에 순차 처리함으로써, 1 캡슐 중에 300 mg의 (2R)-2-프로필옥탄산을 함유하는 표제의 소프트 캡슐(2200 캡슐)을 얻었다.

(처방 3A) 소 젤라틴:글리세린=100:25

소 젤라틴(20 kg), 농 글리세린(5 kg), 정제수(20 kg) 및 (2R)-2-프로필옥탄산(1.2 kg)을 이용하여, 처방 2A와 동일한 조작으로 처리함으로써 표제의 소프트 캡슐(2200 캡슐)을 얻었다.

(처방 4A: 실시예 1-1과 동일한 피막 조성) 소 젤라틴:글리세린=100:30

소 젤라틴(20 kg), 농 글리세린(6 kg), 정제수(20 kg) 및 (2R)-2-프로필옥탄산(0.9 kg)을 이용하여, 처방 2A와 동일한 조작으로 처리함으로써 표제의 소프트 캡슐(2200 캡슐)을 얻었다.

(처방 5A) 소 젤라틴:글리세린=100:40

소 젤라틴(20 kg), 농 글리세린(8 kg), 정제수(20 kg) 및 (2R)-2-프로필옥탄산(0.9 kg)을 이용하여, 처방 2A와 동일한 조작으로 처리함으로써 표제의 소프트 캡슐(2100 캡슐)을 얻었다.

(처방 1B) 소 젤라틴:글리세린:소르비톨=100:20:20

소 젤라틴(25 kg), 농 글리세린(5 kg) 및 70% D-소르비톨 용액(5 kg)을 정제수(25 kg)의 존재하에서 70℃로 혼합하여 균일한 용액을 얻었다. 이 용액 및(2R)-2-프로필옥탄산(6.4 kg)을 소프트 캡슐 충전기(로터리식 연캡슐 성형기 H-1형; 카마타)에 투입하여 (2R)-2-프로필옥탄산을 충전한 소프트 캡슐의 생구를 얻었다. 얻어진 생구를 텀블러 건조(24.5℃, 6시간) 및 선반 건조(30℃, 18시간)에 순차 처리함으로써, 1 캡슐 중에 100 mg의 (2R)-2-프로필옥탄산을 함유하는 표제의 소프트 캡슐(58800 캡슐)을 얻었다.

(처방 2B) 소 젤라틴:글리세린=100:25

소 젤라틴(20 kg) 및 농 글리세린(5 kg)을 정제수(20 kg)의 존재하에서 70℃로 혼합하여 균일한 용액을 얻었다. 이 용액 및 (2R)-2-프로필옥탄산(1.2 kg)을 소프트 캡슐 충전기(로터리식 연캡슐 성형기 H-1형; 카마타)에 투입하여 (2R)-2-프로필옥탄산을 충전한 소프트 캡슐의 생구를 얻었다. 얻어진 생구를 텀블러 건조(23.5℃, 4시간) 및 선반 건조(28.5℃, 26시간)에 순차 처리함으로써, 1 캡슐 중에 100 mg의 (2R)-2-프로필옥탄산을 함유하는 표제의 소프트 캡슐(3000 캡슐)을 얻었다.

(처방 3B: 실시예 2-1과 동일한 피막 조성) 소 젤라틴:글리세린=100:30

소 젤라틴(15 kg), 농 글리세린(4.5 kg), 정제수(15 kg) 및 (2R)-2-프로필옥탄산(0.6 kg)을 이용하여 처방 2B와 동일한 조작으로 처리함으로써 표제의 소프트 캡슐(3000 캡슐)을 얻었다.

(처방 4B) 소 젤라틴:글리세린=100:40

소 젤라틴(15 kg), 농 글리세린(6 kg), 정제수(15 kg) 및 (2R)-2-프로필옥탄산(0.6 kg)을 이용하여 처방 2B와 동일한 조작으로 처리함으로써 표제의 소프트 캡슐(4500 캡슐)을 얻었다.

(1) 제조 직후의 용출 시험

처방 1A~5A(300 mg 제제) 및 처방 1B~4B(100 mg 제제)로 제조한 소프트 캡슐에 대해서 제조 후 조속히 이하의 시험 조건으로 용출 시험을 실시하였다.

<용출 시험>

(시험 방법)

제14 개정 일본 약국방 용출 시험법 제2법(패들법)

(시험 조건)

회전수: 50 rpm(100 mg 제제), 75 rpm(300 mg 제제);

시험액: 0.05 mol/L 인산일수소이나트륨/0.025 mol/L 시트르산 완충액

(pH 8.0);

액량: 900 mL;

온도: 37℃.

<결과>

처방 1A~5A(300 mg 제제) 및 처방 1B~4B(100 mg 제제)로 제조한 소프트 캡슐에 대해서 제조 후 조속히 용출 시험을 행한 결과[용출률(%)]을 이하의 표 19 및 표 20에 나타낸다.

[표 19]

시간(min)	처방 1A	처방 2A	처방 3A	처방 4A	처방 5A
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
30	100.0	99.6	99.6	99.5	99.4

[표 20]

시간 (min)	처방 1B	처방 2B	처방 3B	처방 4B
0	0.0	0.0	0.0	0.0
30	95.9	99.4	98.1	98.7

처방 1A, 2A, 3A, 4A 및 5A는 각각 용출 시험 개시 후 30분에 100.0%, 99.6%, 99.6%, 99.5%, 99.4%의 용출률을 나타내었다. 또한, 처방 1B, 2B, 3B 및 4B는 각각 시험 개시 후 30분에 95.9%, 99.4%, 98.1%, 98.7%의 용출률을 나타내었다.

처방 1A~5A(300 mg 제제) 및 처방 1B~4B(100 mg 제제)로 제조한 소프트 캡슐은 모두 속용성 소프트 캡슐이었다.

(2) 과속 시험(50℃, 2주간 또는 1개월) 후의 용출 시험

처방 2A~5A(300 mg 제제) 및 처방 2B~4B(100 mg 제제)로 제조한 소프트 캡슐에 대해서, 과속 시험(300 mg 제제에 대해서는 50℃, 1개월; 100 mg 제제에 대해서는 50℃, 2주간)을 행하고, 그 후, (1)에 기재한 용출 시험을 실시하였다.

<결과>

처방 2A~5A(300 mg 제제) 및 처방 2B~4B(100 mg 제제)로 제조한 소프트 캡슐에 대해서, 과속 시험 후에 용출 시험을 행한 결과[용출률(%)]를 이하의 표 21 및 표 22에 나타낸다. 또한, 초기값의 기준으로서, 300 mg 제제에 대해서는 처방 3A의 초기값을, 100 mg 제제에 대해서는 처방 3B의 초기값을 같은 표에 기재하였다. 또한, 30분 후 용출률의 하단 괄호 안에 기재한 수치는 각 처방의 초기값에 대한 변화율(%)을 나타낸다.

[표 21]

시간 (min)	초기값 (처방 3A)	처방 2A	처방 3A	처방 4A	처방 5A
0	0.0	균열	0.0	0.0	0.0
30	99.6	균열	92.8 (6.8)	88.0 (11.6)	34.4 (65.4)

[표 22]

시간 (min)	초기값 (처방 3B)	처방 2B	처방 3B	처방 4B
0	0.0	0.0	0.0	0.0
30	98.1	98.2 (1.2)	90.7 (7.5)	91.4 (7.4)

처방 2A에 대해서는 과속 시험 중에 캡슐의 균열이 발생하였기 때문에, 용출 시험을 실시하지 않았다. 처방 3A, 4A 및 5A는 각각 시험 개시 후 30분에 92.8%, 88.0%, 34.4%의 용출률을 나타내었다. 또한, 처방 2B, 3B 및 4B는 각각 시험 개시 후 30분에 98.2%, 90.7%, 91.4%의 용출률을 나타내었다.

처방 2A는 과속 시험에 견딜 수 있을 뿐만 아니라, 또한 처방 5A에서는 용출 지연이 확인되었다.

(3) 장기간 안정성 시험(25℃ 또는 30℃, 약 1년 반) 후의 용출 시험

처방 1A, 4A(300 mg 제제) 및 처방 1B, 3B(100 mg 제제)로 제조한 소프트 캡슐에 대해서, 장기간 안정성 시험(처방 1A:30℃, 18개월; 처방 4A:30℃, 17개월; 처방 1B:25℃, 18개월; 처방 3B:25℃, 17개월)을 행하고, 그 후, (1)에 기재한 용출 시험을 실시하였다.

<결과>

처방 1A, 4A(300 mg 제제) 및 처방 1B, 3B(100 mg 제제)로 제조한 소프트 캡슐에 대해서, 장기간 안정성 시험 후에 용출 시험을 행한 결과[용출률(%)]를 이하의 표 23 및 표 24에 나타낸다. 또한, 30분 후 용출률의 하단 괄호 안에 기재한 수치는 각 처방의 초기값에 대한 변화율(%)을 나타낸다.

[표 23]

시간 (min)	초기값 (처방 1A)	30℃, 18개월 (처방 1A)	초기값 (처방 4A)	30℃, 17개월 (처방 4A)
0	0.0	0.0	0.0	0.0
30	100.0	71.5 (28.5)	99.5	95.3 (4.2)

[표 24]

시간 (min)	초기값 (처방 1B)	25℃, 18개월 (처방 1B)	초기값 (처방 3B)	25℃, 17개월 (처방 3B)
0	0.0	0.0	0.0	0.0

30	95.9	93.3 (2.7)	98.1	95.4 (2.8)
----	------	---------------	------	---------------

처방 1A 및 4A는 각각 시험 개시 후 30분에 71.5%, 95.3%의 용출률을 나타내었다. 또한, 처방 1B 및 3B는 각각 시험 개시 후 30분에 93.3%, 95.4%의 용출률을 나타내었다.

처방 1A에서는 용출 지연이 확인되었다.

이상의 용출 시험의 결과로부터, 처방 1A(소 젤라틴:글리세린:소르비톨=100:10:30)에서는 장기간 안정성 시험에 의해 용출 지연이 발생하는 것, 처방 2A(소 젤라틴:글리세린=100:20)는 과속 시험으로 균열을 생기는 것, 또한 처방 5A(소 젤라틴:글리세린=100:40)에서는 과속 시험에 의해 용출 지연이 발생하는 것을 알 수 있었다.

또한, 300 mg 제제, 100 mg 제제 중 어느 하나에 있어서도 젤라틴:글리세린=100:30의 비율의 피막 처방이 (1) 제조 직후, (2) 과속 시험 후 및 (3) 장기간 안정성 시험 후의 용출 시험에서 용출 지연이 가장 발생하기 어려운 처방이었다.

즉, 용출 지연을 지표로 하면, 소르비톨을 함유하지 않는 처방인 소 젤라틴과 글리세린의 처방으로, 그 비율은 젤라틴 100 질량부에 대하여, 25 질량부 이상 40 질량부 이하(바람직하게는 40 질량부 미만)의 글리세린이 바람직하고, 젤라틴 100 질량부에 대하여 30 질량부의 글리세린이 특히 바람직하다는 것을 알 수 있었다.

또한, 소르비톨을 함유하는 처방인 소 젤라틴, 글리세린 및 소르비톨의 처방에서, 젤라틴 100 질량부에 대하여 30 질량부의 소르비톨을 이용하면 장기간 안정성 시험으로 용출 지연을 발생시키기 때문에, 소 젤라틴, 글리세린 및 소르비톨의 처방을 이용하여 보존 안정성이 우수하고, 용출 지연이 발생하기 어려운 제제를 제조하기 위해서는 소르비톨의 비율을 젤라틴 100 질량부에 대하여 30 질량부 미만, 바람직하게는 20 질량부 이하로 하면 좋다는 것을 알 수 있었다.

### 산업상 이용 가능성

본 발명은 이하에 나타내는 바와 같이 의약품에의 적용이 가능하다.

본 발명의 캡슐은 (2R)-2-프로필옥탄산 또는 그의 염을 함유하기 때문에, 포유동물(예컨대, 인간, 비인간 동물, 예컨대, 원숭이, 양, 소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스 등)에 대하여 신경 변성 질환 등의 여러 가지 질환의 예방, 치료 및/또는 증상 진전 억제제로서 이용할 수 있다.

또한, 본 발명의 캡슐은 위 내 붕괴 용이성이며, 또한 저작시에 내용물이 용이하게 누출되지 않는 성질을 갖기 때문에, 예컨대 고령자들이 복용시에 잘못 저작한 경우에도 구강 내에 아립이나 통증, 작열감 등을 느끼지 않고, 안전하게 복용하는 것이 가능하며, 또한 조속하게 흡수되어 약리 효과를 나타낼 수 있다.

또한, 본 발명의 캡슐은 속용성이며, 또한 용출 지연을 일으키지 않고, 장기간의 보존에도 견딜 수 있는 보존 안정성이 우수한 소프트 캡슐이기 때문에, 장기간 보존하에서도 안정된 흡수성을 나타내며, 안정된 약리 효과를 나타낼 수 있다.