



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년03월30일
 (11) 등록번호 10-1843966
 (24) 등록일자 2018년03월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) *A61K 31/27* (2006.01)
A61K 47/32 (2017.01) *A61P 25/28* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2014-7024240
 (22) 출원일자(국제) 2014년02월28일
 심사청구일자 2016년12월23일
 (85) 번역문제출일자 2014년08월28일
 (65) 공개번호 10-2014-0127292
 (43) 공개일자 2014년11월03일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2012/054907
 (87) 국제공개번호 WO 2013/128562
 국제공개일자 2013년09월06일
 (56) 선행기술조사문헌
 KR1020110030349 A
 US20090291127 A1*
 US20100087768 A1
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
니찌방 가부시기가이샤
 일본국, 도쿄, 분쿄구, 세키구치, 2-3-3
 (72) 발명자
히라오카, 타카오
 일본국, 도쿄 1128663, 분쿄-쿠, 세키구치 2-
 쇼메, 3반3고, 니찌방 가부시기가이샤 내
나카나미, 슈타
 일본국, 도쿄 1128663, 분쿄-쿠, 세키구치 2-
 쇼메, 3반3고, 니찌방 가부시기가이샤 내
코가, 토루
 일본국, 도쿄 1128663, 분쿄-쿠, 세키구치 2-
 쇼메, 3반3고, 니찌방 가부시기가이샤 내
 (74) 대리인
특허법인씨엔에스

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 **첩부제**

(57) 요약

[과제] 리바스티그민을 함유하는 첩부제에 있어서, 원하는 점착성능이 충분히 얻어지는 것은 물론이며, 항산화제를 사용하지 않아도 리바스티그민의 경시 안정성이 우수하고, 또한 제조가 용이하며 제조비용의 저감도 도모할 수 있는 첩부제를 제공하는 것.

[해결수단] 지지체, 리바스티그민 함유층, 점착제층 및 박리라이너로 이루어지는 알츠하이머병 치료용 첩부제로서, 상기 리바스티그민 함유층은, 리바스티그민 및 (메트)아크릴산알킬에스테르 수지를 함유하고, 상기 점착제층은, 하이드록시기를 가지는 (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제로 이루어지며, 단 상기 리바스티그민 함유층 및 점착제층은, 모두 항산화제를 함유하지 않는 첩부제.

명세서

청구범위

청구항 1

지지체, 상기 지지체상에 마련된 리바스티그민 함유층, 상기 리바스티그민 함유층상에 마련된 점착제층 및 박리 라이너로 이루어지는 알츠하이머병 치료용 첩부제, 또는, 지지체, 상기 지지체상에 마련된 점착제층, 상기 점착제층상에 마련된 리바스티그민 함유층 및 박리라이너로 이루어지는 알츠하이머병 치료용 첩부제로서,

상기 리바스티그민 함유층은, 리바스티그민 및 (메트)아크릴산알킬에스테르 수지를 함유하고,

상기 점착제층은, 하이드록시기를 가지는 (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제로 이루어지며,

단 상기 리바스티그민 함유층 및 점착제층은, 모두 향산화제를 함유하지 않는,

첩부제.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 리바스티그민 함유층이 리바스티그민을 함유하는 용액을 이용하여, 1℃ 이상 60℃ 미만의 조건하에서 형성되어 이루어지는 층인 알츠하이머병 치료용 첩부제.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 리바스티그민 함유층이, 상기 층의 전 질량에 대하여 20 내지 95질량%인 리바스티그민을 함유하는 알츠하이머병 치료용 첩부제.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 리바스티그민 함유층이, 10 내지 80 μm 의 두께를 가지는 층이며, 상기 점착제층이, 10 내지 100 μm 의 두께를 가지는 층인 알츠하이머병 치료용 첩부제.

청구항 5

알츠하이머병 치료용 첩부제를 제조하는 방법으로서,

지지체상에, 리바스티그민을 함유하는 용액을 도공하고, 리바스티그민 함유층을 형성하는 리바스티그민층 형성 공정,

박리라이너상에, 아크릴계 점착제를 함유하는 용액을 도공하고, 점착제층을 형성하는 점착제층 형성공정, 및

상기 지지체상에 형성된 리바스티그민 함유층과, 상기 박리라이너상에 형성된 점착제층을 부착하는 첩부제 형성 공정을 포함하고,

상기 리바스티그민을 함유하는 용액은, 리바스티그민 및 (메트)아크릴산알킬에스테르 수지를 함유하고,

상기 아크릴계 점착제를 함유하는 용액은, 하이드록시기를 가지는 (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제를 함유하고,

상기 리바스티그민을 함유하는 용액 및 아크릴계 점착제를 함유하는 용액은, 모두 항산화제를 함유하지 않는, 방법.

청구항 6

알츠하이머병 치료용 첩부제를 제조하는 방법으로서,

지지체상에, 아크릴계 점착제를 함유하는 용액을 도공하고, 점착제층을 형성하는 점착제층 형성공정,

박리라이너상에, 리바스티그민을 함유하는 용액을 도공하고, 리바스티그민 함유층을 형성하는 리바스티그민층 형성공정, 및

상기 지지체상에 형성된 점착제층과, 상기 박리라이너상에 형성된 리바스티그민 함유층을 부착하는 첩부제 형성 공정을 포함하고,

상기 리바스티그민을 함유하는 용액은, 리바스티그민 및 (메트)아크릴산알킬에스테르 수지를 함유하고,

상기 아크릴계 점착제를 함유하는 용액은, 하이드록시기를 가지는 (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제를 함유하고,

상기 리바스티그민을 함유하는 용액 및 아크릴계 점착제를 함유하는 용액은, 모두 항산화제를 함유하지 않는, 방법.

청구항 7

알츠하이머병 치료용 첩부제를 제조하는 방법으로서,

지지체상에, 아크릴계 점착제를 함유하는 용액을 도공하고, 점착제층을 형성하는 점착제층 형성공정,

상기 점착제층상에, 리바스티그민을 함유하는 용액을 도공하고, 리바스티그민 함유층을 형성하는 리바스티그민 층 형성공정, 및

상기 지지체상의 점착제층상에 형성된 리바스티그민 함유층과, 박리라이너를 부착하는 첩부제 형성공정을 포함 하고,

상기 리바스티그민을 함유하는 용액은, 리바스티그민 및 (메트)아크릴산알킬에스테르 수지를 함유하고,

상기 아크릴계 점착제를 함유하는 용액은, 하이드록시기를 가지는 (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제를 함유하고,

상기 리바스티그민을 함유하는 용액 및 아크릴계 점착제를 함유하는 용액은, 모두 항산화제를 함유하지 않는 방법.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 리바스티그민층 형성공정이, 1℃ 이상 60℃ 미만의 온도조건하에서 리바스티그민을 함유하는 용액을 도공 하는 공정으로 이루어지는 방법.

청구항 9

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 점착제층 형성공정후, 또한, 첩부제 형성공정전에, 점착제층을 방냉 또는 강제 냉각하는 냉각공정을 추가

로 포함하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,
상기 냉각공정의 전후에, 추가로 숙성공정을 포함하는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 기재된 알츠하이머병 치료용 첩부제, 또는 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 기재된 방법에 의해 제조된 알츠하이머병 치료용 첩부제를, 다층 필름 또는 다층 시트의 적층체로 이루어지는 포장체내에 밀봉하여 이루어지는 알츠하이머병 치료용 첩부제 제품으로서, 상기 포장체의 최내층이 폴리아크릴로니트릴을 주성분으로서 함유하는 층인 첩부제 제품.

청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 기재된 알츠하이머병 치료용 첩부제, 또는 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 기재된 방법에 의해 제조된 알츠하이머병 치료용 첩부제를, 다층 필름 또는 다층 시트의 적층체로 이루어지는 포장체내에 밀봉하여 이루어지는 알츠하이머병 치료용 첩부제 제품으로서, 상기 포장체는 산소흡수제를 포함하는 층을 함유하는 필름 또는 시트를 가지거나, 또는 포장체 내부에 산소흡수제를 별개로 동봉하는 첩부제 제품.

청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 기재된 알츠하이머병 치료용 첩부제, 또는 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 기재된 방법에 의해 제조된 알츠하이머병 치료용 첩부제를, 다층 필름 또는 다층 시트의 적층체로 이루어지는 포장체내에 밀봉하여 이루어지는 알츠하이머병 치료용 첩부제 제품으로서, 상기 포장체내의 분위기는 질소로 치환되고 충전하여 이루어지는 첩부제 제품.

청구항 14

폴리에스테르 필름의 지지체, 상기 지지체상에 마련된 리바스티그민 함유층, 상기 리바스티그민 함유층상에 마련된 점착제층 및 박리라이너로 이루어지는 알츠하이머병 치료용 첩부제로서,

상기 리바스티그민 함유층은, 리바스티그민 및 (메트)아크릴산알킬에스테르 수지를 함유하고,

상기 점착제층은, 하이드록시기를 가지는 (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제를 포함하고,

단 상기 리바스티그민 함유층 및 점착제층은, 모두 항산화제 및 카르복실기를 가지는 (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제를 포함하지 않고,

첩부제의 제조일로부터 가속조건하(60℃)에서 2주간 보관후의 리바스티그민의 분해물의 합계량이 리바스티그민의 양에 대하여 0.50질량% 미만인 첩부제.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 리바스티그민을 포함하는 첩부제에 관한 것으로, 상세하게는, 리바스티그민 함유층과 아크릴계 점착제층의 2층을 포함하여 구성되는 알츠하이머병 치료용 첩부제에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

- [0002] 리바스티그민은 아세틸콜린에스테라제 저해약 중 하나이며, 알츠하이머형 인지증의 치료약(항인지증약)으로서 사용되고 있다.
- [0003] 이들 항인지증약은, 약제나 질환의 상황에 따라, 정제, 캡슐제, 시럽제, 과립제 등의 경구에 의한 투여 외에, 주사투여, 직장투여가 검토되고 있으며, 근래에는 경피투여, 즉 첩부제를 이용한 제안도 이루어지고 있다.
- [0004] 리바스티그민은 비교적 산화의 영향을 받기 쉽다고 여겨져, 시간의 경과와 함께 분해생성물이 증가할 우려가 있는 것이 지적되고 있다. 이 때문에, 리바스티그민을 함유하는 첩부제에 있어서 항산화제를 배합시키는 방법이 제안되어 있다(특허문헌 1, 특허문헌 2 등). 특허문헌 2에는, 리바스티그민을 포함하는 저장층과 실리콘 점착제를 부착한 제제가 보고되어 있는데, 실리콘 점착제는, 점착제 자체의 비용이 높고, 또한 박리 라이너도 특수한 가공을 실시할 필요가 있기 때문에, 비용이 높아진다고 하는 문제가 있다.
- [0005] 또한, 특허문헌 1, 특허문헌 2에 제안되어 있는 첩부제에서는 카르복실기를 함유하는 아크릴계 점착제가 이용되고 있지만, 이 사용이 리바스티그민의 산화에 적지않게 영향을 준다고 하여, 아크릴계 점착제로서 카르복실기나 하이드록시기를 가지지 않는 점착제를 이용함으로써, 리바스티그민의 경시 안정성이 우수한 첩부제로 할 수 있다고 하는 보고가 이루어져 있다(특허문헌 3).
- [0006] 한편, 리바스티그민의 피부투과성의 향상이나 점착제층의 피부자극성의 저감의 관점에서, 하이드록시기를 가지는 아크릴-고무 하이브리드 점착제를 이용한 첩부제(특허문헌 4)나, 제조공정에서의 활성물질(약제)의 휘산에 의한 손실을 줄이는 목적으로 구연산 등의 불휘발성 물질을 하이드록시기 등을 함유하는 아크릴계 점착제층에 함유시킨 첩부제(특허문헌 5)가 제안되어 있다. 단, 이들 문헌에는, 리바스티그민의 안정성에 대하여 의논이 이루어지지 않았다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0007] (특허문헌 0001) 일본특허공표 2002-500178호 공보
- (특허문헌 0002) 일본특허공표 2009-517468호 공보
- (특허문헌 0003) 국제공개 제2011/076621호 팜플렛
- (특허문헌 0004) 미국특허출원공개 제2011/0066120호 명세서
- (특허문헌 0005) 유럽특허 제2172194호 명세서
- (특허문헌 0006) 일본특허공표 H9-503756호 공보

비특허문헌

- [0008] (비특허문헌 0001) JYTTE ROED-PERERSEN et al.: Contact dermatitis from antioxidants HIDDEN SENSITIZERS IN TOPICAL MEDICATIONS AND FOODS, British journal of Dermatology (1976)94,233.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 상술한 바와 같이, 리바스티그민의 산화에 의한 경시 불안정성을 해소하는 관점에서, 항산화제의 배합이나 카르복실기 및 하이드록시기를 가지지 않는 점착제의 사용이 제안되어 있다. 따라서, 하이드록시기 함유 아크릴계 점착제를 이용한 첩부제에 있어서는, 리바스티그민의 피부투과성의 향상을 도모함과 동시에, 산화안정성의 관점에서는 불리하다고 보여지는 점착제층을 채용하는 점에서, 리바스티그민의 안정성에 관한 새로운 개선이 필요하다고 할 수 있다. 또한, 항산화제를 첨가하면, 피부자극이 일어날 가능성이 있는 점에서(비특허문헌 1), 항산화제를 함유하지 않는 첩부제가 요구되고 있었다.

[0010] 또한, 종래의 리바스티그민함유 첩부제는, 약제·점착제 함유층의 형성을 용전 도공법(도공에 의해 약제·점착제 함유층을 형성한 후, 가열건조공정을 포함하는 제조방법)에 의해 행하는 것이 주류가 되어 있다. 그러나 용전 도공법은, 특허문헌 5에 기재된 바와 같이 약제의 휘산을 억제하는 첨가제를 첨가하거나, 또한 도공후에 60℃ 이상의 건조온도로 건조시키거나(특허문헌 4 및 특허문헌 5 등), 혹은 제조시에 약제가 휘산하는 것을 상정하여 점착제층에 약제를 미리 일정량 증량하여 배합하는 “증량 투입”이 이루어지는 등, 첩부제의 제조과정에서의 “가열”이 주는 영향(산화 등)을 배려한 제조방법이라고 할 수 있는 것은 아니다. 따라서, 리바스티그민의 경시 안정성의 향상을 도모함에 있어서, 첩부제의 제조방법에 대해서도 개선의 여지가 있었다.

[0011] 본 발명자들은, 리바스티그민을 함유하는 첩부제에 있어서, 원하는 점착성능이 충분히 얻어지는 것은 물론이고, 항산화제를 사용하지 않아도 리바스티그민의 경시 안정성이 우수하고, 또한 제조가 용이하며 제조비용의 저감도 도모할 수 있는 첩부제를 제공하는 것에 있다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명자들은, 상기 과제를 해결하기 위하여 예의 연구를 행하여, 항산화제를 사용하지 않아도, 리바스티그민의 경시 안정성이 우수한 첩부제의 구성을 검토하였다. 또한, 리바스티그민의 안정성을 손상할 우려가 있는 가열공정을 가능한 한 피하고, 소위 “연고 도공”에 의해 제작가능한 첩부제의 구성을 모색하였다. 그리고 그 결과, 본 발명자들은, 약물 함유층과 점착제 함유층을 분리한 구성, 즉, 지지체상에 리바스티그민 함유층과 특정 아크릴계 점착제를 가지는 점착제층의 2층을 구축하는 구성을 고안하고, 본 구성이 상기 과제를 해결할 수 있는 것을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

[0013] 즉, 본 발명은 지지체, 상기 지지체상에 마련된 리바스티그민 함유층, 이 리바스티그민 함유층상에 마련된 점착제층 및 박리라이너로 이루어지는 알츠하이머병 치료용 첩부제, 또는, 지지체, 상기 지지체상에 마련된 점착제층, 상기 점착제층상에 마련된 리바스티그민 함유층 및 박리라이너로 이루어지는 알츠하이머병 치료용 첩부제로서, 상기 리바스티그민 함유층은, 리바스티그민 및 (메트)아크릴산알킬에스테르 수지를 함유하고, 상기 점착제층은, 하이드록시기를 가지는 (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제로 이루어지고, 단 상기 리바스티그민 함유층 및 점착제층은, 모두 항산화제를 함유하지 않는 첩부제에 관한 것이다.

[0014] 그리고, 본 발명에 따르면 추가로 이하의 실시태양이 제공된다.

[0015] 1. 상기 리바스티그민 함유층이, 리바스티그민을 함유하는 용액을 이용하여, 1℃ 이상 60℃ 미만의 조건하에서 형성되어 이루어지는 층인 상기 알츠하이머병 치료용 첩부제.

[0016] 2. 상기 리바스티그민 함유층이, 상기 층의 전 질량에 대하여 20 내지 95질량%인 리바스티그민을 함유하는 상기 알츠하이머병 치료용 첩부제.

[0017] 3. 상기 리바스티그민 함유층이, 10 내지 80 μm의 두께를 가지는 층이며, 상기 점착제층이, 10 내지 100 μm의 두께를 가지는 층인 상기 알츠하이머병 치료용 첩부제.

[0018] 또한 본 발명은, 알츠하이머병 치료용 첩부제를 제조하는 방법으로서,

- [0019] i) 지지체상에, 리바스티그민을 함유하는 용액을 도공하고, 리바스티그민 함유층을 형성하는 리바스티그민층 형성공정, 박리라이너상에, 아크릴계 점착제를 함유하는 용액을 도공하고, 점착제층을 형성하는 점착제층 형성공정, 및 상기 지지체상에 형성된 리바스티그민 함유층과, 상기 박리라이너상에 형성된 점착제층을 부착하는 첩부제 형성공정을 포함하거나, 혹은,
- [0020] ii) 지지체상에, 아크릴계 점착제를 함유하는 용액을 도공하고, 점착제층을 형성하는 점착제층 형성공정, 박리라이너상에, 리바스티그민을 함유하는 용액을 도공하고, 리바스티그민 함유층을 형성하는 리바스티그민층 형성공정, 및 상기 지지체상에 형성된 점착제층과, 상기 박리라이너상에 형성된 리바스티그민 함유층을 부착하는 첩부제 형성공정을 포함하거나, 혹은,
- [0021] iii) 지지체상에, 아크릴계 점착제를 함유하는 용액을 도공하고, 점착제층을 형성하는 점착제층 형성공정, 상기 점착제층상에, 리바스티그민을 함유하는 용액을 도공하고, 리바스티그민 함유층을 형성하는 리바스티그민층 형성공정, 및 상기 지지체상의 점착제층상에 형성된 리바스티그민 함유층과, 박리라이너를 부착하는 첩부제 형성공정을 포함하고,
- [0022] 상기 리바스티그민을 함유하는 용액은, 리바스티그민 및 (메트)아크릴산알킬에스테르 수지를 함유하고, 상기 아크릴계 점착제를 함유하는 용액은, 하이드록시기를 가지는 (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제를 함유하고, 상기 리바스티그민을 함유하는 용액 및 아크릴계 점착제를 함유하는 용액은, 모두 항산화제를 함유하지 않는 방법에 관한 것이다.
- [0023] 그리고 본 발명에 따르면, 추가로 이하의 실시태양이 제공된다.
- [0024] 4. 상기 리바스티그민 함유층 형성공정이, 1℃ 이상 60℃ 미만의 온도조건하에서 리바스티그민을 함유하는 용액을 지지체상에 도공하는 공정으로 이루어지는 상기의 방법.
- [0025] 5. 상기 점착제층 형성공정후, 또한, 첩부제 형성공정전에, 점착제층을 방냉 또는 강제 냉각하는 냉각공정을 추가로 포함하는 상기의 방법.
- [0026] 6. 상기 냉각공정의 전후에, 추가로 숙성공정을 포함하는 상기의 방법.
- [0027] 나아가 본 발명은, 상기 기재된 알츠하이머병 치료용 첩부제, 또는 상기 방법에 의해 제조된 알츠하이머병 치료용 첩부제를, 다층 필름 또는 다층 시트의 적층체로 이루어지는 포장체내에 밀봉하여 이루어지는 알츠하이머병 치료용 첩부제 제품으로서, 이하의 태양을 가지는 첩부제 제품에 관한 것이기도 하다.
- [0028] 6. 상기 포장체의 최내층이 폴리아크릴로니트릴을 주성분으로서 함유하는 층인 상기 첩부제 제품.
- [0029] 7. 상기 포장체는 산소흡수제를 포함하는 층을 함유하는 필름 또는 시트를 가지거나, 또는 포장체 내부에 산소흡수제를 별개로 동봉하는 상기 첩부제 제품.
- [0030] 8. 상기 포장체내의 분위기는 질소로 치환되고 충전하여 이루어지는 상기 첩부제 제품.
- [0031] 나아가 본 발명은, 폴리에스테르 필름의 지지체, 상기 지지체상에 마련된 리바스티그민 함유층, 상기 리바스티그민 함유층상에 마련된 점착제층 및 박리라이너로 이루어지는 알츠하이머병 치료용 첩부제로서,
- [0032] 상기 리바스티그민 함유층은, 리바스티그민 및 (메트)아크릴산알킬에스테르 수지를 함유하고,
- [0033] 상기 점착제층은, 하이드록시기를 가지는 (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제를 포함하고,
- [0034] 단 상기 리바스티그민 함유층 및 점착제층은, 모두 항산화제 및 카르복실기를 가지는 (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제를 포함하지 않고,
- [0035] 첩부제의 제조일로부터 가속조건하(60℃)에서 2주간 보관후의 리바스티그민의 분해물의 합계량이 리바스티그민의 양에 대하여 0.50질량% 미만인 첩부제에도 관한 것이다.

발명의 효과

- [0036] 본 발명은, 지지체상에, 리바스티그민 함유층과 아크릴계 점착제를 가지는 점착제층의 2층을 구축한다고 하는 구성에 의해, 항산화제를 사용하지 않아도, 또한, 점착제로서 리바스티그민의 산화에 영향을 줄 우려가 있다고 여겨지는 하이드록시기 함유 아크릴계 점착제를 사용한 경우에 있어서도, 첩부제 제조후에서의 리바스티그민 분해물의 생성이 억제되고, 리바스티그민의 경시 안정성이 우수하며, 또한, 첩부제로서 필요한 점착성도 구비하는, 실용 성능이 우수한 첩부제를 제공할 수 있다.
- [0037] 또한, 리바스티그민 함유층에 (메트)아크릴산알킬에스테르 수지를 함유시킴으로써, 지지체에 대한 점착성 및 피부에 대한 첩부성이 우수한 리바스티그민 함유층을 형성할 수 있으며, 또한, 점착제로서 하이드록시기를 가지는 (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제를 사용함으로써, 피부에 대한 첩부성 및 지지체에 대한 점착성이 우수한 점착제층을 형성 가능하다.
- [0038] 또한, 특정 온도 이하에서 형성한 리바스티그민 함유층을 이용함으로써, 온도에 의한 리바스티그민의 산화의 영향을 배제한 첩부제를 제공할 수 있다.
- [0039] 또한, 본 발명의 제조방법에 따르면, 리바스티그민 함유층을 형성함에 있어서, 가열교반공정이나 가열건조공정 등을 필요로 하지 않고, 첩부제 제조시에 리바스티그민의 산화에 영향을 줄 수 있는 고온가열공정을 가능한한 배제한 첩부제를 제조할 수 있다.
- [0040] 그리고 이 때문에, 얻어지는 첩부제는, 첩부제 제조시의 가열에 의한 리바스티그민 분해물의 생성이 억제되고, 리바스티그민의 안정성이 우수한 첩부제를 제조할 수 있다.
- [0041] 또한, 본 발명의 첩부제에 의하면, 약제를 미리 일정량 증량하여 배합하는 “증량 투입”을 할 필요가 없고, 또한 항산화제를 첨가하지 않는 점에서도 비용 삭감을 도모할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0042] 본 발명의 알츠하이머병 치료용 첩부제는, 지지체, 리바스티그민 함유층, 점착제층 및 박리라이너로 구성되고, 이 리바스티그민 함유층 및 이 점착제층 중 어느 것에 있어서도 항산화제를 일절 함유하지 않는 점을 특징으로 한다.
- [0043] 본 발명의 첩부제의 구조는, 구체적으로는, 이 지지체상에 마련된 리바스티그민 함유층, 이 리바스티그민 함유층상에 마련된 점착제층 및 박리라이너로 이루어지거나, 또는, 지지체, 이 지지체상에 마련된 점착제층, 이 점착제층상에 마련된 리바스티그민 함유층 및 박리라이너로 이루어진다.
- [0044] [리바스티그민 함유층]
- [0045] 본 발명의 첩부제에 있어서, 리바스티그민 함유층에는 리바스티그민 및 (메트)아크릴산알킬에스테르 수지가 포함된다.
- [0046] 본 발명에서 이용하는 리바스티그민((S)-N-에틸-3-[1-(디메틸아미노)에틸]-N-메틸-페닐-카바메이트)은 유리염기형 또는 산부가염형 중 어느 하나일 수도 있다.
- [0047] 리바스티그민의 함유량은, 특별히 제한되는 것은 아니지만, 리바스티그민 함유층의 총질량을 기준으로, 예를 들어 20~95질량%, 바람직하게는 30~90질량%, 보다 바람직하게는 35~90질량%이다.
- [0048] 또한, 리바스티그민 함유층과 후술하는 점착제층의 전 질량을 기준으로 하는 리바스티그민의 배합량은, 예를 들어 10~40질량%, 바람직하게는 10~35질량%, 보다 바람직하게는 10~25질량%이다.
- [0049] 상기 리바스티그민 함유층에 포함되는 (메트)아크릴산알킬에스테르 수지는, 증점제로서의 역할을 하고, (메트)

아크릴산알킬에스테르 공중합체나, (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제가 포함된다.

- [0050] (메트)아크릴산알킬에스테르 공중합체의 구체적으로는, 메타아크릴산메틸·메타아크릴산부틸·메타아크릴산디메틸아미노에틸 공중합체, 메타아크릴산·메타아크릴산메틸 공중합체, 메타아크릴산·아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸·메타아크릴산메틸 공중합체, 메타아크릴산부틸·메타아크릴산메틸 공중합체 등을 들 수 있다. (메트)아크릴산알킬에스테르 공중합체의 중량평균 분자량으로는, 특별히 제한되는 것은 아니지만, 10,000~300,000, 바람직하게는 100,000~200,000이다.
- [0051] 이들은 시판품을 적절히 사용할 수 있고, 예를 들어, EUDRAGIT(등록상표, Evonik Rohm GmbH사제) 제품을 호적하게 사용가능하며, 구체적으로는, EUDRAGIT E100, EUDRAGIT EPO, EUDRAGIT L100, EUDRAGIT L100-55, EUDRAGIT S100, EUDRAGIT RL100, EUDRAGIT RLPO, EUDRAGIT RS100, EUDRAGIT RSPO, Plastoid B를 들 수 있다.
- [0052] 이들 EUDRAGIT 제품 중에서도, 리바스티그민과의 혼화성 및 지지체에 대한 점착성의 관점에서, 특히 EUDRAGIT EPO가 바람직하다.
- [0053] (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제로는, 구체적으로는, 1종 혹은 2종 이상의 (메트)아크릴산의 알킬에스테르를 단량체의 주성분으로 하고, 임의로 1종 혹은 2종 이상의 공중합 가능한 단량체(예를 들어, 2-에틸헥실아크릴레이트, 비닐피롤리돈, 아세트산비닐, 메톡시에틸아크릴레이트, 하이드록시에틸아크릴레이트, 아크릴산 등)를 공중합하여 얻어지는 중합체가 바람직하다. 여기서, 상기 (메트)아크릴산알킬에스테르로는, 예를 들어, 아크릴산메틸, 아크릴산에틸, 아크릴산이소프로필, 아크릴산n-부틸, 아크릴산t-부틸, 아크릴산이소아밀, 아크릴산2-에틸헥실, 아크릴산n-옥틸, 아크릴산이소옥틸, 아크릴산이소노닐, 아크릴산데실, 아크릴산도데실 등의 아크릴산알킬에스테르; 메타크릴산메틸, 메타크릴산에틸, 메타크릴산n-부틸, 메타크릴산이소부틸, 메타크릴산t-부틸, 메타크릴산이소아밀, 메타크릴산2-에틸헥실, 메타크릴산n-옥틸, 메타크릴산이소옥틸, 메타크릴산이소노닐, 메타크릴산데실, 메타크릴산도데실 등의 메타크릴산알킬에스테르를 들 수 있다. 이들의 (메트)아크릴산알킬에스테르는, 각각 단독으로, 또는 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있고, 예를 들어, 아크릴산n-부틸 및 메타크릴산메틸 등을 조합하여 사용할 수 있다. (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제에 이용하는 (메트)아크릴산에스테르의 중량평균 분자량으로는, 특별히 제한되는 것은 아니지만, 100,000~1,000,000이다.
- [0054] 또한, 상기 (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제에 있어서, 하이드록시기를 함유하고 또한 카르복실기를 함유하는 성분은 실질적으로 포함되지 않는 것이 바람직하고, 가령 하이드록시기를 함유하고 또한 카르복실기를 함유하는 성분이 포함되어 있는 경우에도, 이 성분은 이 아크릴계 점착제의 전 질량에 대하여 5질량% 이하인 것이 바람직하다.
- [0055] (메트)아크릴산알킬에스테르 수지의 함유량은, 특별히 제한되는 것은 아니지만, (메트)아크릴산알킬에스테르 공중합체의 경우에는, 리바스티그민 함유층의 총질량을 기준으로서, 예를 들어 5~25질량%, 바람직하게는 5~20질량%, 보다 바람직하게는 5~15질량%이다. (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제의 경우에는, 리바스티그민 함유층의 총질량을 기준으로서, 예를 들어 20~90질량%, 바람직하게는 30~85질량%, 보다 바람직하게는 40~80질량%이다.
- [0056] 또한, 리바스티그민 함유층과 후술하는 점착제층의 전 질량을 기준으로 하는 (메트)아크릴산알킬에스테르 수지의 배합량은, (메트)아크릴산알킬에스테르 공중합체의 경우에는, 예를 들어 0.5~5.0질량%, 바람직하게는 1.0~4.0질량%, 보다 바람직하게는 1.0~3.0질량%이다. (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제의 경우에는, 예를 들어 40~90질량%, 바람직하게는 50~90질량%, 보다 바람직하게는 60~90질량%이다.
- [0057] 본 발명에 있어서, 상기 리바스티그민 함유층은, 필요에 따라, 연화제(가소제), 무기충전제 등의 기타 첨가제를 추가로 함유할 수도 있다.
- [0058] 기타 첨가제가 포함되는 경우, 그 배합량은, 리바스티그민 함유층의 총질량을 기준으로서, 예를 들어 0~30질량%, 바람직하게는 0~20질량%이다. 또한, 리바스티그민 함유층과 후술하는 점착제층의 전 질량을 기준으로 하는 기타 첨가제의 배합량은, 예를 들어 0~20질량%, 바람직하게는 0~10질량%이다.

- [0059] [점착제층]
- [0060] 본 발명의 첩부제에 이용되는 점착제층은, 하이드록시기를 가지는 (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제로 이루어진다.
- [0061] 상기 아크릴계 점착제로는, 구체적으로는, 1종 혹은 2종 이상의 (메트)아크릴산의 하이드록시알킬에스테르를 포함하고, 임의로 1종 혹은 2종 이상의 공중합 가능한 단량체(예를 들어, 2-에틸헥실아크릴레이트, 비닐피롤리돈, 아세트산비닐, 메톡시에틸아크릴레이트, 하이드록시에틸아크릴레이트, 아크릴산 등)를 공중합하여 얻어지는 중합체가 바람직하다.
- [0062] 여기서, 상기 (메트)아크릴산하이드록시알킬에스테르로는, 예를 들어, 알킬기의 탄소원자수가 2~18인 하이드록시기 함유 1급~3급 알코올과, 아크릴산 혹은 메타아크릴산으로부터 얻어지는 에스테르를 들 수 있고, 그 구체예로는, 아크릴산2-하이드록시에틸, 아크릴산2-하이드록시프로필, 아크릴산3-하이드록시프로필, 아크릴산4-하이드록시부틸, 메타크릴산2-하이드록시에틸, 메타크릴산2-하이드록시프로필, 메타크릴산3-하이드록시프로필 및 메타크릴산4-하이드록시부틸 등을 들 수 있다.
- [0063] 또한, 상기 하이드록시기를 가지는 아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제로는, 시판품으로서, DURO-TAK(등록상표) 87-202A, DURO-TAK 87-208A, DURO-TAK 87-2510, DURO-TAK 87-208A, DURO-TAK 87-2287, DURO-TAK 87-4287, DURO-TAK 87-2516, DURO-TAK 87-2525(Henkel사) 등을 호적하게 이용할 수 있다.
- [0064] 또한, 아크릴계 점착제로서, 카르복실기를 함유하는 아크릴계 점착제를 실질적으로 포함하지 않는 것이 바람직하고, 가령 포함되어 있는 경우에도 점착제층의 전 질량에 대하여 5질량% 이하인 것이 바람직하다.
- [0065] 본 발명에 있어서, 전술의 리바스티그민 함유층과 이 점착제층의 전 질량에 차지하는 점착제층의 질량비율은, 예를 들어 40~95질량%, 바람직하게는 50~90질량%, 보다 바람직하게는 60~90질량%이다.
- [0066] 본 발명에 있어서, 상기 점착제층은, 필요에 따라, 다른 약물, 점착부여제, 가교제, 연화제(가소제), 흡수촉진제, 다가알코올류, 실리코닐류, 무기충전제, 자외선흡수제 등의 기타 첨가제를 추가로 함유할 수도 있다.
- [0067] 점착부여제로는, 예를 들어, 테르펜계, 테르펜페놀계, 쿠마론인텐계, 스티렌계, 로진계, 자일렌계, 페놀계, 석유계 등의 점착부여제를 들 수 있다.
- [0068] 각종 가교제는, 아크릴계 점착제의 응집력을 증대시키는 목적으로, 점착제층에 추가로 첨가할 수 있다. 가교제로는, 다관능 이소시아네이트 화합물, 다관능 에폭시 화합물 및 다가 금속염 등을 들 수 있다. 구체적으로는 폴리이소시아네이트[예를 들어, CORONATE(등록상표) HL(헥사메틸렌다이소시아네이트 HDI-TMP ADDUCT, Nippon Polyurethane Industry Co.,Ltd.제)]가 바람직하다. 또한, 충전제로는, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 규산염, 산화아연, 산화티탄, 황산마그네슘, 황산칼슘 등을 배합할 수 있다.
- [0069] 흡수촉진제로는, d-리모넨 등의 테르펜유, 글리세린모노라우레이트, 글리세린모노올레이트, 세바신산디에틸 등의 지방산 에스테르, 아존, 프로티오데칸, 올레산, 라우린산, 미리스틴산 등의 지방산 또는 그 유도체를 들 수 있다.
- [0070] 이들 첨가제의 배합은 임의이지만, 점착제층과 전술한 리바스티그민 함유층의 전 질량을 기준으로 하는 기타 첨가제의 배합량은, 예를 들어 0~40질량%, 바람직하게는 0~30질량%이다.
- [0071] [지지체]
- [0072] 본 발명의 첩부제에 이용하는 지지체로는, 필름, 부직포, 화지, 면포, 편포, 직포, 부직포와 필름의 라미네이트 복합체 등의 유연성을 가지는 지지체를 들 수 있다. 이들 지지체는, 피부에 밀착할 수 있고, 또한, 피부의 움직임에 추종할 수 있는 정도의 유연한 재질, 그리고 장시간 첩부후에 있어서 피부의 가려움 등의 발생을 억제할 수 있는 재질이 바람직하다. 이들 지지체의 재질로는, 예를 들어, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌테레프탈레이트, 폴리부틸렌테레프탈레이트, 폴리에틸렌나프탈레이트, 폴리스티렌, 나일론, 코튼,

아세테이트레이온, 레이온, 레이온/폴리에틸렌테레프탈레이트 복합체, 폴리아크릴로니트릴, 폴리비닐알코올, 아크릴계 폴리우레탄, 에스테르계 폴리우레탄, 에테르계 폴리우레탄, 스티렌-이소프렌-스티렌 공중합체, 스티렌-부타디엔-스티렌 공중합체, 스티렌-에틸렌-프로필렌-스티렌 공중합체, 스티렌-부타디엔고무, 에틸렌-아세트산비닐 공중합체, 셀로판 등을 필수성분으로 하는 것을 들 수 있다.

[0073] 지지체로는, 약물이 흡착되지 않고, 또한, 지지체측으로부터 약물(리바스티그민)이 방출되지 않는 것이 바람직하다. 따라서, 약물의 흡착·방출을 억제하고, 약물의 경피흡수성이 향상되고, 또한 피부 가려움 등의 발생을 억제하기 위해서는, 지지체에 상기의 소재의 층이 1층 이상 포함되고, 또한, 특정 수치범위의 투습도를 가지는 것이 바람직하다. 구체적으로는, 지지체의 투습도(JISZ0208, 40°C, 90%RH에 있어서 측정됨)는 $300\text{g/m}^2 \cdot 24\text{hr}$ 이하, 특히 $50\text{g/m}^2 \cdot 24\text{hr}$ 이하인 것이 바람직하다. 지지체의 투습도를 상기 범위내로 함으로써, 리바스티그민의 피부투과성이 증대하고, 또한 피부 가려움 등의 발생을 억제할 수 있는 적절한 투습성을 확보할 수 있다.

[0074] 또한, 첩부시에 첩부제가 눈에 띄지 않도록 하는, 즉, 첩부하의 피부의 색조를 비쳐보이게 하기 쉽다고 하는 점에서는, 투명성이 우수한 플라스틱 필름의 형태를 채용하는 것이 바람직하다. 직물류 등의 지지체는, 착색제에 의해 피부색 등의 색조에 착색함으로써, 첩부시에 피부색과의 차이를 줄일 수 있다.

[0075] 지지체의 두께는, 통상 $5\mu\text{m}$ 내지 1mm 정도이다. 지지체가 포퓰인 경우, 그 두께는, 바람직하게는 $50\mu\text{m} \sim 1\text{mm}$, 보다 바람직하게는 $100 \sim 800\mu\text{m}$, 더욱 바람직하게는 $200 \sim 700\mu\text{m}$ 이다. 지지체가 플라스틱필름인 경우, 그 두께는, 바람직하게는 $10 \sim 300\mu\text{m}$, 보다 바람직하게는 $12 \sim 200\mu\text{m}$, 더욱 바람직하게는 $15 \sim 150\mu\text{m}$ 이다. 지지체의 두께가 $5\mu\text{m} \sim 30\mu\text{m}$ 정도로 극히 얇은 경우는, 지지체상에 형성된 점착제층 또는 리바스티그민 함유층과는 반대의 면상에, 박리가 가능한 캐리어필름층을 마련하면, 첩부제로서의 취급성이 향상되므로 바람직하다. 단 $5\mu\text{m}$ 보다 지지체의 두께가 작으면, 첩부제의 강도나 취급성이 저하되어, 피부에 대한 첩부가 곤란해져, 다른 부재 등과의 접촉에 의해 찢어지거나, 입욕 등의 물과의 접촉에 의해 단시간에 피부로부터 박리하는 경우가 있다. 또한, 지지체의 두께가 지나치게 두꺼우면(1mm 보다 초과하면), 첩부제가, 피부의 움직임에 추종하기 어려워져, 첩부제의 변연부에 박리되는 계기를 형성하기 쉬워지기 때문에, 단시간에 피부로부터 박리되거나, 첩부중의 위화감이 증가하거나 할 우려가 있다. 지지체가 필름인 경우는, 점착제와 지지체의 투묘성을 향상시키는 것을 목적으로, 지지체의 편면 또는 양면에 샌드블라스트 처리, 코로나 처리 등의 처리를 행할 수도 있다. 또한, 포장재로부터 취출하기 쉽게 하기 위하여 지지체의 편면 또는 양면에 샌드블라스트 이외의 방법으로 요철을 마련할 수도 있다.

[0076] 이들 투습성, 투명성 또한 두께 등의 조건을 만족시키는 지지체로서, 폴리에스테르 필름이 바람직하고, 특히 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름이 바람직하다.

[0077] [박리라이너]

[0078] 또한, 본 발명의 첩부제에 이용하는 박리라이너로는, 점착제 중의 약물 등이 흡수·흡착하기 어려운 재질인 것이 바람직하고, 예를 들어, 편면 또는 양면에 실리콘 처리한 폴리에스테르 필름, 실리콘 처리한 폴리에틸렌라미네이트 상질지, 실리콘 처리한 글라신지 등을 들 수 있다. 박리라이너는, 포장재로부터 취출하기 쉽도록 요철을 마련하는 것도 가능하다. 박리라이너의 형상은 모서리를 둥글게 한 직사각형, 원형 등으로 할 수 있고, 그 크기는, 리바스티그민 함유층, 점착제층이 마련된 지지체의 크기와 동일 형상이거나, 약간 큰 것으로 한다.

[0079] [첩부제의 제조방법]

[0080] 본 발명의 알츠하이머병 치료용 첩부제는, 이하의 i) 또는 ii)에 든 공정으로 제조할 수 있다.

[0081] i) 지지체상에, 리바스티그민을 함유하는 용액을 도공하고, 리바스티그민 함유층을 형성하는 리바스티그민층 형성공정, 박리라이너상에, 아크릴계 점착제를 함유하는 용액을 도공하고, 점착제층을 형성하는 점착제층 형성공정, 및 이 지지체상에 형성된 리바스티그민 함유층과, 이 박리라이너상에 형성된 점착제층을 부착하는 첩부제 형성공정.

[0082] ii) 지지체상에, 아크릴계 점착제를 함유하는 용액을 도공하고, 점착제층을 형성하는 점착제층 형성공정, 박리라이너상에, 리바스티그민을 함유하는 용액을 도공하고, 리바스티그민 함유층을 형성하는 리바스티그민층 형성공정, 및 이 지지체상에 형성된 점착제층과, 이 박리라이너상에 형성된 리바스티그민 함유층을 부착하는 첩부제

형성공정.

- [0083] 혹은, 본 발명의 첩부제는, 예를 들어 이하의 iii)에 든 공정으로 제조할 수도 있다.
- [0084] iii) 지지체상에, 아크릴계 점착제를 함유하는 용액을 도공하고, 점착제층을 형성하는 점착제층 형성공정, 이 점착제층상에, 리바스티그민을 함유하는 용액을 도공하고, 리바스티그민 함유층을 형성하는 리바스티그민층 형성공정, 및 이 지지체상의 점착제층상에 형성된 리바스티그민 함유층과, 박리라이너를 부착하는 첩부제 형성공정.
- [0085] 상기 리바스티그민을 함유하는 용액은, 리바스티그민 및 (메트)아크릴산알킬에스테르 수지를 함유하는 용액이며, (메트)아크릴산알킬에스테르 수지는 앞에서 언급한 (메트)아크릴산알킬에스테르 공중합체 및 (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제를 들 수 있고, 나아가 연화제(가소제), 무기충전제 등의 기타 첨가제를 함유할 수 있다.
- [0086] 상기 아크릴계 점착제를 함유하는 용액은, 하이드록시기를 가지는 (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제를 함유하고, 이 점착제로는 앞에서 언급한 각종 점착제를 들 수 있고, 나아가 다른 약물, 점착부여제, 가교제, 연화제(가소제), 흡수촉진제, 다가알코올류, 실리콘유류, 무기충전제, 자외선흡수제 등의 기타 첨가제를 추가로 함유할 수도 있다.
- [0087] 또한, 상기 리바스티그민을 함유하는 용액 및 아크릴계 점착제를 함유하는 용액은, 지지체나 박리라이너상 등에 대한 도공시의 조작성을 고려하여, 적절히 용제 등을 포함할 수도 있다. 이 용제로는, 하이드록시기를 가지는 (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제, 리바스티그민, (메트)아크릴산알킬에스테르 수지를 용해할 수 있는 것이면 특별히 한정되는 것은 아니다.
- [0088] 또한, 상기 리바스티그민을 함유하는 용액 및 아크릴계 점착제를 함유하는 용액은, 모두 항산화제를 함유하지 않는다.
- [0089] 본 발명의 첩부제의 제조방법은, 예를 들어 상기 i)의 경우, 이하의 순서로 실시된다.
- [0090] 전술의 하이드록시기를 가지는 (메트)아크릴산에스테르를 함유하는 아크릴계 점착제와, 필요에 따라 약 이외의 타성분 및 이 점착제를 용해하는 용제(아세트산에틸, 에탄올, 헥산 등)를 최대온도가 실온 내지 40℃ 정도의 온도에서 교반 혼합하여, 각 성분이 균일해진 점착제 용액을 조제한다. 이것을, 도공기로, 박리라이너 또는 지지체상에 용제 건조후의 두께가 10 내지 100 μm가 되도록 전연(展延)한 후, 60℃ 내지 120℃의 온도로 건조시켜, 점착제층을 형성한다.
- [0091] 별도로, 리바스티그민과 (메트)아크릴산알킬에스테르 수지, 필요에 따라 타성분을 최대온도가 실온 내지 1℃ 이상 60℃ 미만의 온도에서 혼합하고, 각 성분이 균일해진 리바스티그민 함유 용액을 조제한다. 이것을, 도공기로, 박리라이너 또는 지지체상에 10 내지 80 μm의 두께로 전연하고, 리바스티그민 함유층을 형성한다. (메트)아크릴산알킬에스테르 수지로서, 아크릴 점착제를 이용하는 경우에는, 박리라이너 또는 지지체상에 전연후, 용제를 건조시키는 공정을 포함할 수도 있다.
- [0092] 마지막으로, 박리라이너 또는 지지체상에 형성한 점착제층과, 지지체 또는 상에 형성한 리바스티그민 함유층을 대향시켜 부착하고 재단함으로써, 아크릴계 점착제를 함유하는 점착제층과 리바스티그민 함유층의 2층을 가지는 첩부제를 제작한다.
- [0093] 본 발명의 첩부제에 있어서, 전술한 리바스티그민층 형성공정은, 유효성분인 리바스티그민의 안정성의 관점에서, 통상의 첩부제로 채용되어 있는 가열혼련(교반)공정이 포함되는 캘린더법(calendaring)이나 핫멜트법, 혹은, 도공후에 가열건조공정이 포함되는 용전 도공법이 아니라, 혼합이나 건조공정에 있어서 가능한 가열을 억제하여 조작하는, 소위 “연고 도공법”에 의해 형성하는 것이 바람직하다.
- [0094] 본 명세서에 있어서 “연고 도공법”이란, 저온에서, 예를 들어 1℃ 이상 60℃ 미만의 온도에서, 바람직하게는 20℃ 내지 34℃, 더욱 바람직하게는 26℃ 내지 34℃의 온도조건하에서 층형성을 행하는 방법이며, 즉 본 발명에 있어서 리바스티그민 함유층을 상기 온도조건하에서, 도포 혹은 라미네이트에 의한 적층에 의해 형성하는 방법

을 가리킨다. 또한, 보다 낮은 온도에서 도공할 수 있는 점에서, 리바스티그민 함유층의 (메트)아크릴산알킬에스테르 수지로서 중량평균 분자량이 300,000 이하인 (메트)아크릴산알킬에스테르 공중합체가 바람직하다.

- [0095] 본 발명의 첩부제에 있어서, 상기 점착제층 형성공정은 종래의 점착제층의 형성방법, 예를 들어, 용전 도공법, 에멀전법, 핫멜트법, 전자선경화법 등의 어떤 방법으로도 실시할 수 있다. 즉 본 발명에 있어서, 상기 점착제층 형성공정은, 고온(예를 들어 60℃ 내지 180℃)하에서, 점착제 등의 연합(練合)·교반·경화·건조하고, 점착제층을 지지체 또는 박리라이너상에 형성하는 공정을 가리킨다.
- [0096] 본 발명의 첩부제의 제조방법은, 상기 점착제층 형성공정후, 또한, 첩부제 형성공정전에 점착제층을 방냉 또는 강제 냉각하는 냉각공정이 추가로 포함되는 것이 바람직하다. 환언하면, 점착제층이 형성된 직후, 그대로 리바스티그민층과 접촉시키는 첩부제 형성공정을 실시하지 않고, 점착제층을 냉각후에 첩부제 형성공정을 실시하는 것이 바람직하다.
- [0097] 이는, 점착제층 형성공정은 고온하에서 실시되기 때문에, 점착제층 형성직후의 점착제층은 매우 높은 온도를 가지고 있으며, 이를 그대로 리바스티그민 함유층과 접촉시키면, 리바스티그민층이 가열되어 이 층의 온도가 상승하여, 리바스티그민의 안정성에 영향을 줄 우려가 있기 때문이다.
- [0098] 따라서, 본 발명에 있어서는, 상기 리바스티그민층 형성공정과 상기 점착제층 형성공정이 일체의 시스템으로 실시되지 않는, 즉, 이들의 공정이 동시에 진행되는(비일체 시스템) 것이 바람직하다.
- [0099] 상기 비일체 시스템의 구체적인 순서의 일례를 이하에 나타낸다.
- [0100] 우선, 점착제층 형성공정을, 예를 들어 용전 도공법으로 실시하는 경우, 점착제를 톨루엔, 헥산, 아세트산에틸, 에탄올 등의 용제로 희석하여 지지체 또는 박리라이너상에 전연하고, 고온(예를 들어 120℃)하에서 용제를 증발시켜, 지지체 또는 박리라이너상에 점착제층을 형성한다. 이 제조에 의해 얻어진 점착제층과 지지체 또는 점착제층과 박리라이너를 포함하는 복수의 층을 벌크 테이프라고 정의한다. 본 벌크 테이프는, 후술하는 바와 같이 온도저하를 위하여 일정시간 방치되는 것을 상정하고, 점착제층의 건조나 오염방지를 위하여, 지지체 또는 박리라이너상에 마련된 점착제층상에, 첩부제 형성공정시에는 박리되게 되는 박리시트를 라미네이트할 수도 있다. 이 박리시트는, 전술의 박리라이너에 언급한 재질의 것을 들 수 있다.
- [0101] 벌크 테이프 제작후, 벌크 테이프를 냉각하고 그 온도를 저하시키는 냉각공정을 점착제층 형성공정후에 마련하고, 벌크 테이프의 온도를 실온정도까지 저하시킨다. 상기 냉각공정에 이용되는 온도제어(냉각)수단으로는, 벌크 테이프에 저온의 수냉식 물을 접촉시키는 방법, 저온의 공기의 바람을 벌크 테이프에 맞추는 방법, 혹은, 벌크 테이프를 물 형상으로 권취한 후, 실온에서 일정시간 방치(방냉)하는 방법 등을 들 수 있다. 또한 냉각공정의 전후에, 일정조건(40℃ 내지 50℃, 1일~2주간)으로 숙성기간을 거치는 숙성공정을 포함할 수도 있다. 숙성공정을 거침으로써, 벌크 테이프의 응집성을 높여, 점착력의 안정성을 도모할 수 있다.
- [0102] 상술한 바와 같이 하여 실온정도까지 온도를 저하시키고, 가능하면 수일 실온에서 정치시킨 벌크 테이프를 이용하여, 저온(바람직하게는 20℃ 내지 34℃, 더욱 바람직하게는 26℃ 내지 34℃)으로 설정할 수 있는 공조설비가 있는 다른 작업환경에서, 리바스티그민층 형성공정 및 첩부제 형성공정을 행한다. 또한, 첩부제 형성공정에 있어서, 전술의 온도제어수단을 이용하여, 벌크 테이프의 온도를 예를 들어 10℃ 내지 40℃, 바람직하게는 20℃ 내지 34℃, 더욱 바람직하게는 26℃ 내지 34℃로 조절할 수도 있다. 각 공정의 온도는, 접촉형의 온도계나 비접촉형의 실온계나 적외선 서모센서 등의 방법으로 확인 가능하다.
- [0103] 이와 같이, 벌크 테이프의 온도, 및 리바스티그민층 형성공정 및 첩부제 형성공정의 온도를 조정함으로써, 벌크 테이프와 리바스티그민층의 라미네이트가 신속하게 행해져, 2층이 일체화되기 쉬워진다. 단, 실온이하(20℃ 미만)에서 라미네이트를 실시한 경우, 제조한 첩부제를 피부에 적용했을 때에 이들 2층이 층간분리를 일으킬 우려가 있어, 점착제층이 피부측에 잔류하기 쉬워지는 것이 염려되기 때문에 주의를 가진다.
- [0104] 또한, 점착제층 형성공정의 실시와 리바스티그민층 형성공정의 실시를 동시에 하지 않고, 점착제층 형성공정의 일정시간 경과후에 첩부제 형성공정을 실시함으로써, 각각의 작업환경의 온도를 용이하게 제어하기 쉬워질뿐만 아니라, 공정 이상시의 리스크를 분산·저감할 수도 있다.

- [0105] 또한, 점착제층과 리바스티그민 함유층을 접촉시킴으로써, 이 리바스티그민 함유층으로부터, 유효성분인 리바스티그민이 점착제층측에도 침투·확산하고, 리바스티그민층과 점착제층에 유효성분이 거의 균등하게 함유되어 이루어지는, 2층의 층구조가 형성된 첩부제가 얻어진다. 예를 들어 10~100 μ m인 점착제층에 대하여 도포 또는 부착에 의해 리바스티그민 함유층을 접촉시켜 첩부제를 제조한 후, 전술의 저온조건(1 $^{\circ}$ C 이상 50 $^{\circ}$ C 미만)에서 1일~2주간 정도의 숙성기간을 거침으로써, 리바스티그민이 점착제층 중에도 균일하게 확산·침투한 첩부제를 얻을 수 있다.
- [0106] 또한, 상술한 바와 같이 제작된 본 발명의 첩부제는, 밀봉성이나 차광성이 높은 포장재료로 제작한 포장체내에 수용하고, 사용 직전까지 보존하는 것이 바람직하다.
- [0107] 상기의 포장체에 이용되는 밀봉성이나 차광성이 높은 포장재료는, 일반적으로 첩부제의 포장에 이용되는 재료를 이용할 수 있다. 밀봉성이 높은 포장재료로는, 예를 들어, 폴리에틸렌필름, 폴리프로필렌필름, 폴리메틸펜텐필름 등의 폴리오레핀계 수지필름; 폴리염화비닐필름, 폴리염화비닐리덴필름, 폴리비닐알코올필름, 폴리스티렌필름, 폴리아크릴로니트릴필름, 아이오노머필름 등의 비닐계 수지필름; 폴리에틸렌테레프탈레이트필름 등의 폴리에스테르계 수지필름; 나일론필름 등의 폴리아미드계 수지필름; 셀로판 등의 셀룰로오스계 수지필름; 폴리카보네이트수지필름, 및 이들의 적층필름을 들 수 있다. 또한, 밀봉성에 추가하여, 차광성을 높이는 것이면, 상술의 수지필름 및 이들의 적층필름 등과 알루미늄의 적층필름이나, 상술의 수지필름에 있어서 흑색안료 등을 첨가한 안료첨가 수지필름 등의 포장재료를 들 수 있고, 이들 수지필름, 적층필름 등은 여러가지 조합하여 적층체로서 이용할 수 있다.
- [0108] 상기의 적층체에 의해 제조된 포장체에 첩부제를 수용하고, 히트셀 등의 공지의 방법에 의해 밀봉하고, 보존할 수 있다.
- [0109] 특히, 포장체의 최내층이 리바스티그민에 대하여 비흡착성인 층인 것이 바람직하고, 예를 들어, 폴리아크릴로니트릴을 최내층으로 하는 것이 바람직하다.
- [0110] 또한 포장체는, 리바스티그민의 안정성의 면에서, 산소흡착제를 포함하는 층을 함유하는 필름 또는 시트를 가지는 것이 바람직하다. 산소흡수제로는, 특히 제한을 받는 것은 아니지만, 산화세슘, 산화아연, 이산화티탄, 산화철 등의 무기산화물 외에, 철, 탄화철 등의 철분과 할로젠화 금속염 등의 전해질로 이루어지는 혼합물, 아황산염, 티오황산염, 제일철염 등의 환원성의 무기염, 하이드로퀴논, 카테콜, 레조르신, 피로갈롤 등의 폴리페놀류, 글루코스 등의 환원성 당류, 아스코르브산, 에리토르브산 등의 환원성의 고알코올 등의 환원제를 주된 유효성분으로 하는 임의의 조성물, 또는, 불포화 지방산 화합물이나 불포화기를 가지는 쇄상 탄화수소 중합물 등의 불포화 유기화합물이나 폴리아미드 및 폴리오레핀 등의 열가소성 중합물을 주체로 하고, 천이금속염 등의 산소흡수 촉진물질을 포함하는 조성물, 또는 이들의 혼합계를 들 수 있다. 산소흡수제를 함유하는 포장재로는, 예를 들어 Oxyguard(등록상표)(TOYO SEIKAN CO.,LTD.제), OxyCatch(등록상표)(Kyodo Printing Co., Ltd.제)를 들 수 있다. 또한 산소흡수제는, 포장체내(포장재료내)에 함유시킬뿐만 아니라, 포장체 내부에 별개로 동봉하는 형태로 존재시킬 수도 있다.
- [0111] 또한, 포장체에 첩부제를 수용한 후, 포장체내의 분위기를 진공가스 포장기 등으로 질소치환 및 충전시키는 것이 리바스티그민의 안정성의 면에서 특히 바람직하다.
- [0112] 이리하여 얻어진 본 발명의 첩부제는, 리바스티그민의 경시 안정성이 매우 우수하다고 하는 효과를 가진다. 예를 들어, 본 발명의 첩부제는, 제조 직후에서의 리바스티그민의 분해물의 합계량이 리바스티그민의 양에 대하여 0.2질량% 미만이며, 가혹조건하(60 $^{\circ}$ C)에서 2주간 보관후의 분해물의 합계량이 리바스티그민의 양에 대하여 0.50질량% 미만, 바람직하게는 0.35질량% 미만이다.

- [0113] [실시예]
- [0114] 이하에 실시예를 들어, 본 발명을 더욱 상세하게 설명하는데, 본 발명은 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [0115] <첩부제의 제작(1)>
- [0116] [실시예 1: 연고 도공법에 의한 첩부제의 제작(1)]
- [0117] 아크릴계 점착제로서 DURO-TAK(등록상표) 87-2516(하이드록시기 함유, Henkel사) 40질량%와, 아세트산에틸 60%를 실온에서 혼합하고, 아크릴계 점착제 용액(수치(%)는 점착제 용액의 전 질량에 기초함)을 조제하였다. 이어서 이 용액을, 실리콘 이형 처리한 두께 75 μm인 PET필름(필름바이너(등록상표) 75E-0010 No.23, FUJIMORI KOGYO CO.,LTD제)상에, 건조후의 두께가 80 μm가 되도록 도공하고, 60~100℃에서 건조시키고, 점착제층을 형성하였다.
- [0118] 리바스티그민을 90질량%, EUDRAGIT(등록상표) EPO(Evonik Degussa사)를 10질량%가 되도록 각각 칭량하고, 이들을 유리병에 넣고, 실온에서 용해하고, 리바스티그민 용액을 얻었다(수치(%)는 리바스티그민 용액의 전 질량에 기초함). 얻어진 리바스티그민 용액을, 지지체로서 두께 25 μm인 PET필름(Lumirror(등록상표) S10, Toray Industries, Inc.제)에 20 μm인 두께로 도공하고, 리바스티그민 함유층을 형성하였다.
- [0119] 상기 실리콘 이형 처리한 PET 필름상에 형성한 점착제층과, 상기 PET 필름상에 형성한 리바스티그민 함유층을 대향시켜 부착하고, 아크릴계 점착제를 함유하는 점착제층과 리바스티그민 함유층의 2층을 가지는 첩부제를 제작하였다.
- [0120] 제작한 제제는, 최내층이 폴리아크릴로니트릴을 주성분으로 하는 알루미늄 포장재에 밀봉하고, 진공가스 포장기를 이용하여 포장재내의 질소치환을 행하였다.
- [0121] [비교예 1: 연고 도공법에 의한 첩부제의 제작(2)]
- [0122] 아크릴계 점착제로서 DURO-TAK(등록상표) 87-2516(Henkel사)를 대신하여 DURO-TAK(등록상표) 87-2194(카르복실기 함유, Henkel사)를 사용하고, 건조후의 점착제층의 두께를 60 μm로 한 것 이외는, 실시예 1과 동일한 방법으로 첩부제를 제작하였다.
- [0123] [비교예 2: 연고 도공법에 의한 첩부제의 제작(3)]
- [0124] 아크릴계 점착제로서 DURO-TAK(등록상표) 87-2516(Henkel사) 단독 사용에 대신하여 DURO-TAK(등록상표) 87-2516(하이드록시기 함유, Henkel사)과 DURO-TAK(등록상표) 87-2194(카르복실기 함유, Henkel사)를 당량씩 병용하고, 건조후의 점착제층의 두께를 60 μm로 한 것 이외는, 실시예 1과 동일한 방법으로 첩부제를 제작하였다.
- [0125] [비교예 3: 용전 도공법에 의한 첩부제의 제작(1)]
- [0126] 아크릴계 점착제로서 DURO-TAK(등록상표) 87-2516(하이드록시기 함유, Henkel사) 75.0질량%, EUDRAGIT(등록상표) EPO 2.5질량%, 리바스티그민 22.5질량%의 배합처방(수치(%)는 점착제층의 전 질량에 기초함)으로, 고형분 농도가 35~40%가 되도록 아세트산에틸로 희석하고, 실온(약 25℃)에서 교반하고, 균일한 점착제 용액을 조제하였다.
- [0127] 이어서, 이 점착제 용액을 실리콘 이형 처리한 두께 75 μm인 PET 필름(필름바이너(등록상표) 75E-0010 No.23, FUJIMORI KOGYO CO.,LTD제)상에, 건조후의 두께가 80 μm가 되는 두께로 전연하여 도공하고, 60~100℃에서 건조시키고, 점착제층을 형성하였다. 이 점착제층상에, 지지체로서 두께 25 μm인 PET 필름(Lumirror(등록상표) S10, Toray Industries, Inc.제)을 라미네이트하고, 첩부제를 제작하였다. 본 첩부제는, 지지체와 박리라이너의 사이에, 아크릴계 점착제와 리바스티그민을 함유하는 점착제층 1층을 가지는 형태이다.
- [0128] 제작한 제제는, 최내층이 폴리아크릴로니트릴을 주성분으로 하는 알루미늄 포장재에 밀봉하고, 진공가스 포장기

를 이용하여 포장재내의 질소치환을 행하였다.

[0129] [비교예 4: 용전 도공법에 의한 첩부제의 제작(2)]

[0130] 아크릴계 점착제로서 DURO-TAK(등록상표) 87-2516(Henkel사)에 대신하여 DURO-TAK(등록상표) 87-2194(카르복실기 함유, Henkel사)를 사용한 것 이외는, 비교예 3과 동일한 방법으로 첩부제를 제작하였다. 본 첩부제는, 지지체와 박리라이너의 사이에, 아크릴계 점착제와 리바스티그민을 함유하는 점착제층 1층을 가지는 형태이다.

[0131] [비교예 5: 용전 도공법에 의한 첩부제의 제작(3)]

[0132] 아크릴계 점착제로서 DURO-TAK(등록상표) 87-2516(사) 단독 사용에 대신하여 DURO-TAK(등록상표) 87-2516(하이드록시기 함유, Henkel사)과 Durotak87-2194(카르복실기 함유, Henkel사)를 당량씩 병용한 것 이외는, 비교예 3과 동일한 방법으로 첩부제를 제작하였다. 본 첩부제는, 지지체와 박리라이너의 사이에, 아크릴계 점착제와 리바스티그민을 함유하는 점착제층 1층을 가지는 형태이다.

[0133] <첩부제의 안정성 평가(1)>

[0134] (1) 첩부제 제조직후의 분해물 혼재량

[0135] 실시예 1 및 비교예 1 내지 비교예 5에서 제작한 첩부제에 기초하여, 제조 직후에 하기 순서로 분해물 혼재량의 합계량(질량%)을 측정하였다.

[0136] 얻어진 결과를 표 1에 나타낸다.

[0137] [분해물 혼재량 측정순서]

[0138] 분해물 혼재량의 측정방법은, 이하와 같이 하였다. 즉, 첩부제의 박리라이너를 박리한 후, 테트라하이드로푸란이 들어간 밀봉가능한 유리용기중에 첩부제를 침지하여, 점착제를 용해시킨 후, 정제수를 첨가한 용액에 대하여, 고속액체 크로마토그래피(HPLC)법에 의해 분석을 행하였다. 분해물의 혼재량은, 하기 식에 기초하여, 리바스티그민의 피크 면적에 대한 분해물 피크 면적으로서 산출하고, 각 분해물의 총합으로서 분해물 합계량(%)을 산출하였다.

[0139] 분해물 혼재량(%)=[분해물 피크 면적/리바스티그민 피크 면적]×100

[0140] [표 1]

점착제	OH기 함유		COOH기 함유		OH기/COOH기 함유	
	연고 도공	용전 도공	연고 도공	용전 도공	연고 도공	용전 도공
첩부제 No.	실시예 1	비교예 3	비교예 1	비교예 4	비교예 2	비교예 5
분해물 합계량*	0.191	0.783	0.126	0.310	0.146	0.439

[0141] ※ 수치는 리바스티그민에 대한 질량%를 나타낸다.

[0142] 표 1에 나타낸 바와 같이, 하이드록시기 함유 아크릴계 점착제, 카르복실기 함유 아크릴계 점착제, 및 하이드록시기/카르복실기 함유 아크릴계 점착제를 이용한 어느 첩부제에 있어서도, 연고 도공법에 의해 제작한 첩부제(실시예 1, 비교예 1 및 비교예 2)가, 용전 도공법에 의해 제작한 첩부제(비교예 3, 비교예 4 및 비교예 5)에 비해 분해물의 혼재량이 매우 적다고 하는 결과가 얻어졌다.

[0143] (2) 첩부제의 가혹경시후의 분해물 합계량의 변화(1)

[0144] 실시예 1 및 비교예 1, 비교예 3 및 비교예 4에서 제작한 첩부제에 대하여, 가혹조건하(60℃)에서 1주간 및 2주간 경과후의 분해물 합계량을 전술의 [분해물 혼재량 측정순서]에 따라 측정하였다.

[0145] 얻어진 결과를 표 2 및 표 3에 나타낸다.

[0146] [표 2]

점착제	OH기 함유 아크릴계 점착제					
첩부제 No./도공법	실시예1 / 연고 도공			비교예3 / 용전 도공		
시간 경과	제조직후	1주간후	2주간후	제조직후	1주간후	2주간후
분해물 합계량*	0.191	0.280	0.345	0.783	0.946	1.104
변화량(기울기)**	0.0772			0.1607		

* 수치는 리바스티그민에 대한 질량%를 나타낸다.

** 시간경과에 대한 분해물 합계량의 플롯으로부터 구한 근사직선의 기울기

[0147]

[0148] [표 3]

점착제	COOH기 함유 아크릴계 점착제					
첩부제 No./도공법	비교예1 / 연고 도공			비교예4 / 용전 도공		
시간 경과	제조직후	1주간후	2주간후	제조직후	1주간후	2주간후
분해물 합계량*	0.126	0.454	0.682	0.310	0.776	1.388
변화량(기울기)**	0.2780			0.5389		

* 수치는 리바스티그민에 대한 질량%를 나타낸다.

** 시간경과에 대한 분해물 합계량의 플롯으로부터 구한 근사직선의 기울기

[0149]

[0150] 표 2 및 표 3에 나타난 바와 같이, 하이드록시기 함유 아크릴계 점착제, 및 카르복실기 함유 아크릴계 점착제를 이용한 어느 첩부제에 있어서도, 연고 도공법에 의해 제작한 첩부제(실시예 1 및 비교예 1)가, 용전 도공법에 의해 제작한 첩부제(비교예 3 및 비교예 4)에 비해 2주간 경과후의 분해물의 혼재량이 매우 적다고 하는 결과가 얻어졌다.

[0151] 또한, 연고 도공법에 의해 제작한 첩부제에 있어서, 하이드록시기 함유 아크릴계 점착제를 이용한 첩부제(실시예 1)가, 카르복실기 함유 아크릴계 점착제를 이용한 첩부제(비교예 1)와 비교했을 때 2주간후의 분해물의 양이 적다고 하는 결과가 얻어졌다.

[0152] 나아가, 분해물 합계의 혼재량의 시간변화량을, 시간경과에 대한 분해물 합계량의 플롯으로부터 구한 근사직선의 기울기로서 비교하면, 하이드록시기 함유 아크릴계 점착제를 이용하여, 연고 도공법에 의해 제작한 첩부제가 가장 기울기가 작고, 즉, 가장 분해물 합계량의 시간변화량이 작아, 안정성이 높다고 하는 결과가 얻어졌다.

[0153] <첩부제의 제작(2)>

[0154] [실시예 2]

[0155] 점착제층의 두께를 60 μm로 한 것 이외는, 실시예 1과 동일한 방법으로 첩부제를 제작하였다.

[0156] [실시예 3]

[0157] 아크릴 점착제로서 DURO-TAK(등록상표) 87-2516(Henkel사)에 대신하여 DURO-TAK(등록상표) 87-2287(하이드록시 기 함유, Henkel사)을 사용하고, 점착제층의 두께를 60 μm로 한 것 이외는, 실시예 1과 동일한 방법으로 첩부제를 제작하였다.

[0158] [비교예 6]

[0159] 아크릴 점착제로서 DURO-TAK(등록상표) 87-2516(Henkel사)에 대신하여 MAS683(피롤리돈환함유 아크릴계 점착제, CosMED Pharmaceutical Co. Ltd.)을 사용하고, 점착제층의 두께를 60 μm로 한 것 이외는, 실시예 1과 동일한 방법으로 첩부제를 제작하였다.

[0160] [비교예 7: 시판품]

[0161] 비교예 7로서 리바스티그민을 함유하는 시판의 첩부제인 Rivastach(등록상표) 패치 18mg(ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.제)을 이용하였다.

[0162] <첩부제의 안정성 평가(2)>

[0163] (3) 첩부제의 가혹경시후의 분해물 합계량의 변화(2)

[0164] 실시예 2 및 실시예 3, 및 비교예 6 및 비교예 7에서 제작한 첩부제에 대하여, 제조직후, 및 가혹조건하(60℃)에서 1주간 및 2주간 경과후의 분해물 합계량을 전술의 [분해물 혼재량 측정순서]에 따라 측정하였다.

[0165] 얻어진 결과를 표 4 및 표 5에 나타낸다.

[0166] [표 4]

점착제	OH기 함유 아크릴계 점착제								
	실시예 1(재계)			실시예 2			실시예 3		
첩부제 No.	직후	1W	2W	직후	1W	2W	직후	1W	2W
분해물 합계량*	0.191	0.280	0.345	0.145	0.324	0.288	0.142	0.218	0.229
변화량(기울기)**	0.0772			0.0717			0.0432		

* 수치는 리바스티그민에 대한 질량%를 나타낸다.

** 시간경과에 대한 분해물 합계량의 플롯으로부터 구한 근사직선의 기울기

[0167]

[0168] [표 5]

점착제	COOH기 함유 아크릴계 점착제			피롤리돈계 점착제			시판품: Rivastach		
첨부제 No.	비교예 1 (재계)			비교예 6			비교예 7		
시간 경과	직후	1W	2W	직후	1W	2W	직후	1W	2W
분해물 합계량*	0.126	0.454	0.682	0.550	0.722	0.722	0.169	0.322	0.376
변화량(기울기)**	0.2780			0.0858			0.1033		

※ 수치는 리바스티그민에 대한 질량%를 나타낸다.

※※ 시간경과에 대한 분해물 합계량의 플롯으로부터 구한 근사직선의 기울기

[0169]

[0170] 표 4 및 표 5에 나타난 바와 같이, 하이드록시기 함유 아크릴계 점착제를 이용한 첨부제(실시에 1~실시에 3)는, 하이드록시기 함유 아크릴계 점착제 이외를 이용한 첨부제(비교예 1 및 비교예 6) 및 시판의 첨부제(비교예 7)와 비교했을 때 2주간 경과후의 분해물의 혼재량(합계량)이 적다고 하는 결과가 얻어졌다.

[0171] 또한, 시간경과에 대한 분해물 합계량의 플롯으로부터 구한 근사직선의 기울기로서 산출한 분해물 합계의 혼재량의 시간변화량에 있어서도, 하이드록시기 함유 아크릴계 점착제를 이용한 첨부제(실시에 1~실시에 3)가 다른 첨부제와 비교했을 때 기울기가 작아, 안정성이 높다고 하는 결과가 얻어졌다.

[0172] <첨부제의 성능평가>

[0173] 실시예 1 및 비교예 3의 첨부제를 이용하여, 하기 순서로 대유리판 유지력 및 프로브택의 측정을 행하였다.

[0174] (1) 대유리판 유지력

[0175] 대유리판 유지력의 측정은 JIS Z-0237에 준하여, 온도 23℃, 50% RH분위기하에서, 폭 12mm의 시료를 유리판에 12mm×20mm인 면적이 되도록 첨부하고, 2kg의 고무롤로 300mm/분의 속도로 1왕복 압착하였다. 20분 방치후, 점착시트가 수직으로 늘어뜨리도록 매달고, 100g의 하중을 가하여, 15분후 및 30분후의 어긋남 길이를 측정하였다. 얻어진 결과를 표 6에 나타낸다.

[0176] (2) 프로브택

[0177] 프로브택의 측정은 JIS Z-0237(1991)의 참고 5에 준하여, Nichiban Co., Ltd. 프로브택 테스터를 이용하여, 온도 23℃, 50% RH분위기하에서, 직경 5mm인 금속성의 원주 프로브의 평활한 선단면을, 점착제의 표면에 0.98N/cm²(100±1gf/cm²)의 하중을 가하여 1.0±0.1초간 접촉시키고, 매초 10±0.1mm로 박리했을 때의 저항값을 측정하였다. 얻어진 결과를 표 6에 나타낸다.

[0178] [표 6]

점착제		OH기 함유 아크릴계 점착제	
도공법		연고 도공	용전 도공
첨부제 No.		실시에1	비교예3
대유리판 유지력 (mm/12×20mm, 하중100g)	15분후	0.9	2.1
	30분후	2.1	하중
프로브택 (N/5mmΦ)		5.54	5.10

[0179]

[0180] 표 6에 나타난 바와 같이, 연고 도공법을 이용하여 제작한 실시에 1의 첨부제는, 용전 도공법을 이용하여 제작한 비교예 3의 첨부제와 비교했을 때, 대유리판 유지력 및 프로브택의 어느 것에 있어서도 우수하다고 하는 결과가 얻어졌다.

[0181] <첨부제의 제작(3)>

[0182] [실시에 4]

[0183] 아크릴 점착제로서 DURO-TAK(등록상표) 87-2516(Henkel사)에 대신하여 DURO-TAK(등록상표) 87-2287(하이드록시기 함유, Henkel사)을 사용하고, 점착제층의 두께를 60 μm로 하고, 제작한 제제의 포장재에 대한 밀봉후에 질소치환을 행하지 않은 것 이외는, 실시에 1과 동일한 방법으로 첨부제를 제작하였다.

[0184] [비교예 8]

[0185] 아크릴 점착제로서 DURO-TAK(등록상표) 87-2516(Henkel사)에 대신하여 MAS683(피롤리돈환함유 아크릴계 점착제, CosMED Pharmaceutical Co. Ltd.)을 사용하고, 점착제층의 두께를 60 μm로 하고, 제작한 제제의 포장재에 대한 밀봉후에 질소치환을 행하지 않은 것 이외는, 실시에 1과 동일한 방법으로 첨부제를 제작하였다.

[0186] <첨부제의 안정성 평가(3)>

[0187] (4) 첨부제의 가혹경시후의 분해물 합계량의 변화(3)

[0188] 실시에 4 및 비교예 8에서 제작한 첨부제에 대하여, 제조직후, 및 가혹조건하(60℃)에서 2주간 경과후의 분해물 합계량을 전술의 [분해물 혼재량 측정순서]에 따라 측정하였다.

[0189] 얻어진 결과를 표 7에 나타낸다.

[0190] [표 7]

점착제	A기 함유 아크릴계 점착제				피롤리돈계 점착제				(참고)Rivastach	
첨부제 No.	실시예3(재제)		실시예 4		비교예6(재제)		비교예8		비교예7(재제)	
질소치환	있음		없음		있음		없음		-	
시간경과	직후	2W	직후	2W	직후	2W	직후	2W	직후	2W
분해물 합계량**	0.142	0.229	0.097	0.476	0.550	0.722	0.716	1.195	0.169	0.376
변화량(기울기)***	0.0432		0.1895		0.0858		0.2395		0.1033	

※ 수치는 리바스티그민에 대한 질량%를 나타낸다.

※※ 시간경과에 대한 분해물 합계량의 플롯으로부터 구한 근사직선의 기울기

[0191]

[0192] 표 7에 나타난 바와 같이, 제작한 제제를, 최내층이 폴리아크릴로니트릴을 주성분으로 하는 알루미늄 포장재에 밀봉한 후, 진공가스 포장기를 이용하여 포장재내의 질소치환을 행함으로써, 2주간 경과후의 분해물의 혼재량(합계량)이 보다 적고, 시간경과에 대한 분해물 합계량의 플롯으로부터 구한 근사직선의 기울기로서 산출한 분해물 합계의 혼재량의 시간변화량이 작고, 보다 더 안정성이 높은 첨부제로 할 수 있다고 하는 결과가 얻어졌다.

[0193] <첨부제의 제작(4)>

[0194] [실시예 5]

[0195] 아크릴계 점착제로서 DURO-TAK(등록상표) 87-2516(Henkel사) 단독 사용에 대신하여 DURO-TAK(등록상표) 87-2516(하이드록시기 함유, Henkel사)과 DURO-TAK(등록상표) 87-2287(하이드록시기 함유, Henkel사)을 당량씩 병용하고, 제작한 제제를 최내층이 폴리아크릴로니트릴을 주성분으로 하는 알루미늄 포장재에 대신하여 산소흡수제를 함유하는 포장재로서 OxyCatch(등록상표)(Kyodo Printing Co., Ltd.제)를 이용한 것 이외는, 실시예 1과 동일한 방법으로 첨부제를 제작하였다.

[0196] <첨부제의 안정성 평가(4)>

[0197] (5) 첨부제의 가혹경시후의 분해물 합계량의 변화(4)

[0198] 실시예 5에서 제작한 첨부제에 대하여, 제조직후, 및 가혹조건하(60℃)에서 1주간 경과후의 분해물 합계량을 전술의 [분해물 혼재량 측정순서]에 따라 측정하였다.

[0199] 얻어진 결과를 표 8에 나타낸다.

[0200] [표 8]

점착제	OH기 함유 아크릴계 점착제		(참고)Rivastach	
첨부제 No.	실시예5		비교예7(재계)	
시간경과	직후	1W	직후	1W
분해물 합계량*	0.185	0.273	0.169	0.322
변화량(기울기)**	0.0880		0.1033	

※ 수치는 리바스티그민에 대한 질량%를 나타낸다.

※※ 시간경과에 대한 분해물 합계량의 플롯으로부터 구한 근사직선의 기울기

[0201]

[0202]

표 8에 나타난 바와 같이, 제작한 제제를, 최내층이 폴리아크릴로니트릴을 주성분으로 하는 알루미늄 포장재에 대신하여 산소흡수제를 함유하는 포장재에 밀봉함으로써, 보다 더 안정성이 높은 첨부제로 할 수 있다고 하는 결과가 얻어졌다.