



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년06월17일
 (11) 등록번호 10-1408454
 (24) 등록일자 2014년06월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 47/22 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01)
 A61K 9/70 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2009-7011141
 (22) 출원일자(국제) 2007년11월30일
 심사청구일자 2012년06월28일
 (85) 번역문제출일자 2009년05월29일
 (65) 공개번호 10-2009-0085087
 (43) 공개일자 2009년08월06일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2007/073253
 (87) 국제공개번호 WO 2008/066184
 국제공개일자 2008년06월05일
 (30) 우선권주장
 60/861,965 2006년12월01일 미국(US)
 (뒷면에 계속)
 (56) 선행기술조사문헌
 JP2000136134 A*
 W02006082728 A1*
 EP1086706 A
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 닛토텐코 가부시킴가이샤
 일본국 오사카후 이바라키시 시모호즈미 1-1-2
 (72) 발명자
 니시, 스미요
 일본 5678680 오사카후 이바라키시 시모호즈미 1
 초메 1반 2고 닛토텐코 가부시킴가이샤 내
 하나따니, 아끼노리
 일본 5678680 오사카후 이바라키시 시모호즈미 1
 초메 1반 2고 닛토텐코 가부시킴가이샤 내
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 위혜숙, 장수길

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 허명숙

(54) 발명의 명칭 **도네페질 함유 점착 제제의 착색을 억제하는 방법 및 도네페질의 친척 물질의 생성량을 감소시키는 방법**

(57) 요약

본 발명은 도네페질 함유 점착 제제의 착색을 억제하여 자연스러운 색조의 외관을 실현한다.

본 발명에 따르면, 지지체와 점착제층을 갖고, 점착제층에 점착제와 도네페질을 포함하는 점착 제제의 착색을 억제하는 방법에 있어서, 상기 점착제층에 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르와 메타중아황산 금속염을 포함시킨다. 이러한 방법에 있어서, 점착제와 도네페질과 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르와 메타중아황산 금속염을 포함하는 조합물을 준비하는 공정과, 상기 조합물을 상기 지지체 표면에 부여하여 상기 점착제층을 성막하는 공정을 포함하는 것이 바람직하다.

(72) 발명자

세끼야, 준이찌

일본 5678680 오사카후 이바라키시 시모호즈미 1초
메 1반 2고 닛토덴코 가부시키키가이샤 내

테라시, 사찌꼬

일본 5678680 오사카후 이바라키시 시모호즈미 1초
메 1반 2고 닛토덴코 가부시키키가이샤 내

아께미, 히또시

일본 5678680 오사카후 이바라키시 시모호즈미 1초
메 1반 2고 닛토덴코 가부시키키가이샤 내

와시로, 사또꼬

일본 5678680 오사카후 이바라키시 시모호즈미 1초
메 1반 2고 닛토덴코 가부시키키가이샤 내

(30) 우선권주장

JP-P-2006-325104 2006년12월01일 일본(JP)

JP-P-2007-152016 2007년06월07일 일본(JP)

JP-P-2007-152047 2007년06월07일 일본(JP)

특허청구의 범위

청구항 1

지지체와 점착제층을 갖고, 상기 점착제층에 점착제와 도네페질을 포함하는 점착 제제의 착색을 억제하는 방법이며, 상기 점착제층에 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르와 메타중아황산 금속염을 포함시키는 공정을 포함하고

1.0 중량부의 상기 메타중아황산 금속염에 대하여 0.02 내지 1.5 중량부의 상기 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르를 배합하는 것을 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 점착제와 상기 도네페질과 상기 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르와 상기 메타중아황산 금속염을 포함하는 조합물을 준비하는 공정과, 상기 조합물을 상기 지지체 표면에 부여하여 상기 점착제층을 성막하는 공정을 포함하는 방법.

청구항 3

삭제

청구항 4

지지체와 점착제층을 갖고, 상기 점착제층에 점착제와 도네페질을 포함하는 점착 제제의 착색을 억제하고, 또한 도네페질로부터 유래되는 불순물(donepezil-related substances)의 생성량을 감소시키는 방법이며, 상기 점착제층에 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르와 메타중아황산 금속염을 포함시키는 공정을 포함하고,

1.0 중량부의 상기 메타중아황산 금속염에 대하여 0.02 내지 1.5 중량부의 상기 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르를 배합하는 것을 포함하는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 점착제와 상기 도네페질과 상기 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르와 상기 메타중아황산 금속염을 포함하는 조합물을 준비하는 공정과, 상기 조합물을 상기 지지체 표면에 부여하여 상기 점착제층을 성막하는 공정을 포함하는 방법.

청구항 6

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 도네페질 함유 점착 제제의 착색을 억제하는 방법 및 도네페질의 친척 물질(donepezil-related substance)의 생성량을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 염기성 약물인 도네페질은 아세틸콜린에스테라제 저해 작용을 갖고, 알츠하이머형 인지증약으로서 사용되고 있다. 알츠하이머형 인지증 환자에게는 고령자가 많고, 고령자에게는 경구제를 삼키는 것이 곤란한 사람도 많다. 또한, 알츠하이머형 인지증의 증상이 진행된 환자라도 경구제의 복용이 곤란해지는 경우가 있다. 이와 같은 경우에는 도네페질의 경피 등의 비경구 투여가 유용하다.

[0003] 도네페질을 경피 등의 비경구 투여하기 위한 도네페질 함유 점착 제제는 공지이고, 예를 들면 일본 특허 공개(평)11-315016호 공보(특허 문헌 1), WO 2003/032960호 공보(특허 문헌 2) 및 WO 2006/082728호 공보(특허 문헌 3) 등에 기재되어 있다.

[0004] 그러나 본원 발명자들의 연구에서는, 도네페질 함유 점착 제제를 제조한 후, 경시적으로 제제 중 도네페질의 유효량이 현저히 감소한다는 문제에 직면하였다. 즉, 점착 제제 중(점착제층)에서 도네페질의 친척 물질이 생성

되기 때문에 그 대책이 필요하다는 것을 알 수 있었다. 그러나 비경구 투여에 이용되는 접착 제제는, 약물이 존재하는 환경이 경구 투여 제제의 그것과는 크게 상이하고, 또한 시트상 형태를 갖는 경우 등에서 주변 환경(산소) 등의 영향을 받기 쉽기 때문에, 경구 투여 제제로 사용되고 있는 일반적인 항산화제(안정화제)를 배합하여도, 반드시 도네페질은 안정화하지 않고, 오히려 도네페질의 친척 물질의 생성량이 증대된 경우도 있었다.

[0005] 또한, 특허 문헌 2 및 3에는, 접착제층에 필요에 따라서 토크페롤 및 이들의 에스테르 유도체, 아스코르브산, 아스코르브산스테아르산에스테르, 노르디히드로구아아레트산, 디부틸히드록시톨루엔(BHT), 부틸히드록시안isol 등의 항산화제를 사용할 수 있다는 기재가 있지만, 항산화제를 실제로 배합한 제제에의 기재는 없고, 항산화제의 제제 중에서의 유효성에 대해서는 충분히 검증되어 있지 않으며, 항산화제에 의한 도네페질의 안정화는 발견되지 않았다.

[0006] 또한, 일본 특허 공개 제2000-136134호 공보(특허 문헌 4)에는, 도네페질을 함유하는 경구 투여용 조성물에 있어서, 아황산수소나트륨, 아황산나트륨, 피로아황산나트륨(메타중아황산나트륨), 시스테인, 시트르산, 에데트산나트륨(에틸렌디아민사아세트산이나트륨), 아스코르브산 및 에리소르브산(이소아스코르브산) 등의 항산화제를 첨가함으로써, 친척 물질의 증가를 억제할 수 있는 것이 기재되어 있다. 그러나 상기 문헌은 액제, 시럽제 등의 경구 투여 제제를 제안한 것으로, 접착 제제에 대한 항산화제의 적용을 교시하는 것은 아니다.

[0007] 한편, 의약품은 안심감이나 청결감을 제공한다는 등의 이유로, 인공적으로 느껴지는 것 등의 위화감을 일으키지 않는 색조가 바람직한 경향이 있고, 특히 접착 제제는 환자 스스로가 피부에 직접 접착하는 경우가 많기 때문에, 백색 등의 자연스러운 색조의 외관이 요구된다. 그러나 도네페질 함유 접착 제제의 착색을 억제하고, 자연스러운 색조의 외관을 실현하는 방법은 발견되지 않았다.

[0008] 예를 들면, 일본 특허 제3124069호(특허 문헌 5)나 일본 특허 공개 (평)11-047233호 공보(특허 문헌 6), 일본 특허 공표2006-523637호 공보(특허 문헌 7), 일본 특허 공표2003-530422호 공보(특허 문헌 8)에는, 접착 제제에 있어서 장기간 보존시의 변색을 억제하는 기술이 개시되어 있다. 그러나 이들 문헌은 제제의 자연스러운 색조의 외관을 실현하는 방법을 교시하는 것은 아니고, 또한 도네페질 함유 접착 제제의 자연스러운 색조의 외관을 실현하는 방법을 교시하는 것은 아니다.

[0009] [특허 문헌 1] 일본 특허 공개 (평)11-315016호 공보

[0010] [특허 문헌 2] WO 2003/032960호 공보

[0011] [특허 문헌 3] WO 2006/082728호 공보

[0012] [특허 문헌 4] 일본 특허 공개 제2000-136134호 공보

[0013] [특허 문헌 5] 일본 특허 제3124069호

[0014] [특허 문헌 6] 일본 특허 공개 (평)11-047233호 공보

[0015] [특허 문헌 7] 일본 특허 공표 2006-523637호 공보

[0016] [특허 문헌 8] 일본 특허 공표 2003-530422호 공보

[0017] <발명의 개시>

[0018] <발명이 해결하고자 하는 과제>

[0019] 상기 사정을 감안하여, 본 발명은 도네페질 함유 접착 제제의 착색을 억제하여 제제의 자연스러운 색조의 외관을 실현하고, 또한 도네페질의 친척 물질의 생성량을 감소시키는 것을 과제로 한다.

[0020] <과제를 해결하기 위한 수단>

[0021] 본 발명자들은 예의 검토한 결과, 특정한 2종의 첨가제를 첨가함으로써, 도네페질 함유 접착 제제의 착색을 억제하여 자연스러운 색조의 외관을 실현할 수 있고, 또한 도네페질 접착 제제 중에 비교적 다량으로 발견되는 도네페질의 특정한 친척 물질의 생성량을 효과적으로 억제할 수 있으며, 의외로 친척 물질의 총 생성량까지도 감소된다는 예상밖의 효과를 발견하여 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

[0022] 즉, 본 발명은 이하와 같다.

[0023] (1) 지지체와 접착제층을 갖고, 상기 접착제층에 접착제와 도네페질을 포함하는 접착 제제의 착색을 억제하는 방법이며, 상기 접착제층에 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르와 메타중아황산 금속염을 포함시키는

공정을 포함하는 방법.

- [0024] (2) 상기 (1)에 있어서, 상기 점착제와 상기 도네페질과 상기 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르와 상기 메타중아황산 금속염을 포함하는 조합물을 준비하는 공정과, 상기 조합물을 상기 지지체 표면에 부여하여 상기 점착제층을 성막하는 공정을 포함하는 방법.
- [0025] (3) 상기 (1) 또는 (2)에 있어서, 1.0 중량부의 상기 메타중아황산 금속염에 대하여 0.02 내지 1.5 중량부의 상기 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르를 배합하는 것을 포함하는 방법.
- [0026] (4) 지지체와 점착제층을 갖고, 상기 점착제층에 점착제와 도네페질을 포함하는 점착 제제의 착색을 억제하고, 또한 도네페질의 친척 물질의 생성량을 감소시키는 방법이며, 상기 점착제층에 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르와 메타중아황산 금속염을 포함시키는 공정을 포함하는 방법.
- [0027] (5) 상기 (4)에 있어서, 상기 점착제와 상기 도네페질과 상기 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르와 상기 메타중아황산 금속염을 포함하는 조합물을 준비하는 공정과, 상기 조합물을 상기 지지체 표면에 부여하여 상기 점착제층을 성막하는 공정을 포함하는 방법.
- [0028] (6) 상기 (4) 또는 (5)에 있어서, 1.0 중량부의 상기 메타중아황산 금속염에 대하여 0.02 내지 1.5 중량부의 상기 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르를 배합하는 것을 포함하는 방법.
- [0029] (7) 지지체와 점착제층을 갖고, 상기 점착제층에 점착제와 도네페질을 포함하는 점착 제제이며, 상기 점착제층에 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르와 메타중아황산 금속염을 함유하는 점착 제제.
- [0030] (8) 상기 (7)에 있어서, 상기 점착제층이 1.0 중량부의 상기 메타중아황산 금속염에 대하여 0.02 내지 1.5 중량부의 상기 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르의 함유 비율로 포함하는 점착 제제.
- [0031] (9) 지지체와 점착제층을 갖고, 상기 점착제층에 점착제와 도네페질을 포함하는 점착 제제이며, 상기 점착제층이 점착제와, 도네페질과, 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르와 메타중아황산 금속염을 포함하는 조합물의 성막에 의해 얻어지는 점착 제제.
- [0032] (10) 상기 (9)에 있어서, 상기 조합물이 1.0 중량부의 상기 메타중아황산 금속염에 대하여 0.02 내지 1.5 중량부의 상기 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르의 함유 비율로 포함하는 점착 제제.

[0033] <발명의 효과>

[0034] 본 발명에 따르면, 특정한 2종의 첨가제를 조합하여 이용함으로써, 도네페질 함유 점착 제제의 착색이 억제되어 백색 등의 자연스러운 색조의 외관이 실현되기 때문에, 미관이 우수한 도네페질 함유 점착 제제를 실현할 수 있다.

[0035] 또한, 특정한 2종의 첨가제를 조합하여 이용함으로써, 제제 중 도네페질의 특정한 친척 물질의 생성량을 확실하게 감소시킬 수 있기 때문에, 안전하고 또한 안정성이 높은 도네페질 함유 점착 제제를 실현할 수 있다. 또한, 특정한 친척 물질의 생성량의 감소뿐만 아니라, 친척 물질의 총 생성량도 감소시킬 수 있기 때문에, 안전하고 또한 안정성이 매우 높은 도네페질 함유 점착 제제를 달성할 수 있다.

[0036] 게다가 특정한 2종의 첨가제를 조합하여 이용함으로써, 이들의 첨가제 단독에 의해 얻어지는 친척 물질의 생성량의 산술평균값과 비교하여, 친척 물질의 생성량이 한층 더 억제된다(즉 상승적으로 억제됨). 따라서, 첨가제를 다량으로 사용할 필요성이 없고, 안전하고 또한 안정성이 높은 도네페질 함유 점착 제제를 효율적으로 얻을 수 있다.

발명의 상세한 설명

[0037] <발명을 실시하기 위한 최선의 형태>

[0038] 이하, 본 발명을 그의 바람직한 실시 형태에 의거하여 설명한다.

[0039] 본 발명의 점착 제제의 착색을 억제하는 방법은 지지체와, 지지체의 적어도 한쪽면에 형성된 점착제층을 포함하는 점착 제제에 있어서, 점착제층에 도네페질과, 점착제와, 특정한 2종의 첨가제를 함유시키는 것이다.

[0040] 여기서 "도네페질"이란, 2-[(1-벤질-4-피페리디닐)메틸]-5,6-디메톡시인단-1-온(유리체)((±)-2-[(1-벤질피페리딘-4-일)메틸]-5,6-디메톡시인단-1-온)뿐만 아니라, 그의 약학적으로 허용되는 염 및 에스테르도 포함하는 개념이다.

- [0041] 본 발명에 있어서, 도네페질은 도네페질(유리체), 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 중 어느 하나일 수도 있지만, 경피 흡수성의 관점에서는 점착제층이 도네페질(유리체)을 함유하는 구성인 것이 바람직하다.
- [0042] 본 발명의 점착 제제는, 항알츠하이머형 인지증약으로서 이용될 수 있다. 또한, 그 밖의 용도로는 항뇌혈관성 인지증, 편두통 예방 등을 들 수 있다.
- [0043] 본 발명의 점착 제제에 있어서, 점착제층 중 도네페질의 비율은, 점착제층의 총 중량 기준으로 바람직하게는 1 내지 30 중량%, 보다 바람직하게는 3 내지 20 중량%의 범위이다. 비율이 1 중량%에 충족되지 않는 경우는 치료에 유효한 양의 방출을 기대할 수 없고, 또한 30 중량%를 초과하면 치료 효과에 한계가 발생할 뿐만 아니라 경제적으로 불리해질 우려가 있다.
- [0044] 본 발명에서 사용하는 특정한 2종의 첨가제란, 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르(적합하게는, 나트륨염, 팔미트산에스테르)와, 메타중아황산 금속염(적합하게는, 나트륨염)이다. 이들 2종의 첨가제의 배합에 의해 도네페질 함유 점착 제제의 착색을 억제할 수 있고, 제제를 자연스러운 색조의 외관으로 할 수 있다. 또한, 이들 2종의 첨가제는 후술하는 안정화제로서도 기능하기 때문에, 제제 중 도네페질의 친척 물질의 생성량을 감소시킬 수 있다.
- [0045] 상기 첨가제에 있어서, 금속염으로는, 예를 들면 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 마그네슘염 등을 들 수 있다. 에스테르로는, 팔미트산에스테르, 스테아르산에스테르, 미리스트산에스테르 등을 들 수 있다.
- [0046] 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르와, 메타중아황산 금속염이란, 특별히 한정되는 것은 아니지만, 1.0 중량부의 메타중아황산 금속염에 대하여, 바람직하게는 0.02 내지 1.5 중량부, 보다 바람직하게는 0.04 내지 1.0 중량부, 가장 바람직하게는 0.04 내지 0.2 중량부의 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르를 배합한다. 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르가 0.02 중량부보다 적거나 또는 1.5 중량부보다 많은 경우, 착색 억제가 불충분해질 가능성이 있다.
- [0047] 점착제층에 있어서의 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르의 함유량은 적절하게 설정할 수 있고 특별히 한정하는 것은 아니지만, 점착제층의 총 중량에 대한 고형분 환산으로 0.01 내지 0.75 질량%인 것이 바람직하고, 보다 바람직하게는 0.02 내지 0.5 질량%, 가장 바람직하게는 0.02 내지 0.10 질량%이다. 또한, 점착제층에 있어서의 메타중아황산 금속염의 함유량은, 적절하게 설정할 수 있고 특별히 한정하는 것은 아니지만, 점착제층의 총 중량에 대한 고형분 환산으로 0.1 내지 1.0 질량%인 것이 바람직하고, 보다 바람직하게는 0.2 내지 0.8 질량%이다.
- [0048] 본 발명의 점착 제제에 있어서, 점착제층 중에 안정화제를 배합할 수도 있다. 여기서 "안정화제"란, 도네페질을 포함하는 점착제층 중 및 점착제층 형성에 사용되는 재료의 조합물 중에서, 도네페질의 친척 물질의 생성을 억제(또는 상기 친척 물질의 생성량을 감소)할 수 있는 작용을 갖는 화합물을 의미한다. 안정화제의 구체예로는, 예를 들면 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르(적합하게는, 나트륨염, 팔미트산에스테르), 이소아스코르브산 또는 그의 금속염(적합하게는, 나트륨염), 에틸렌디아민사아세트산 또는 그의 금속염(적합하게는, 칼슘나트륨염, 사나트륨염), 시스테인, 아세틸시스테인, 2-메르캅토벤즈이미다졸, 3(2)-t-부틸-4-히드록시아니솔, 2,6-디-t-부틸-4-메틸페놀, 테트라키스[3-(3',5'-디-t-부틸-4'-히드록시페닐)프로피온산]펜타에리트리톨, 3-메르캅토-1,2-프로판디올, 아세트산토코페롤, 루틴, 쿠에르세틴, 히드로퀴논, 히드록시메탄술폰산 금속염(적합하게는, 나트륨염), 메타중아황산 금속염(예를 들면, 나트륨염), 아황산 금속염(적합하게는, 나트륨염) 및 티오황산 금속염(적합하게는, 나트륨염)을 들 수 있고, 이들은 1종 또는 2종 이상을 조합하여 이용된다.
- [0049] 상기 안정화제에 있어서, 금속염으로는, 예를 들면 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 마그네슘염 등을 들 수 있다. 에스테르로는, 팔미트산에스테르, 스테아르산에스테르, 미리스트산에스테르 등을 들 수 있다.
- [0050] 안정화제의 중량 비율은 점착제층의 물성에 악영향을 제공하지 않는 한, 특별히 한정되지 않는다. 안정화제의 비율의 상한값의 바람직한 예는, 점착제층의 총 중량(즉, 점착 제제에 있어서의 점착제층의 총 중량)에 기초하여, 그의 총량으로서 5 중량%를 초과하면 점착제층의 점착성 등의 물성이 저하될 가능성이 있고, 0.0005 중량%를 하회하면 충분한 안정화 효과가 얻어지지 않을 가능성이 있다. 따라서, 상한값의 바람직한 예는 5 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.7 중량%, 0.5 중량%, 0.3 중량%이고, 하한값의 바람직한 예는 0.0005 중량%, 0.001 중량%, 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.03 중량%, 0.05 중량%, 0.1 중량%, 0.2 중량%이다.
- [0051] 보다 구체적으로는, 점착제층의 총 중량(점착 제제에 있어서의 점착제층의 총 중량)에 기초하고, 그의 총량으로

서 0.0005 내지 5 중량%가 바람직하며, 또한 0.001 내지 3 중량%가 바람직하고, 또한 0.01 내지 1 중량%가 바람직하고, 또한 0.01 내지 0.91 중량%가 바람직하고, 또한 0.01 내지 0.7 중량%가 바람직하고, 또한 0.02 내지 0.7 중량%가 바람직하고, 또한 0.02 내지 0.5 중량%가 바람직하고, 가장 바람직하게는 0.03 내지 0.3 중량%이다.

[0052] 본 발명에 있어서, 접착 제제의 착색을 억제하기 위해서는, 상기 점착제층 중에 상기 점착제와 상기 도네페질과 상기 첨가제를 포함시키는 것이 접착 제제의 제조 공정에 포함되는 것이 바람직하다. 상기 첨가제는 본 발명의 효과를 발휘한 후, 접착 제제의 보관 중에 분해·소실할 수도 있지만, 이 경우도 본 발명의 범위 내이다.

[0053] 본 발명에서 말하는 도네페질의 친척 물질이란, 도네페질을 포함하는 점착제층 중에서 비교적 다량으로 발견되는 도네페질 유래의 물질(도네페질에 관련하여 생성되는 물질; 도네페질을 함유하지 않는 점착제층에서는 인정되지 않는 물질)의 것이다. 도네페질의 친척 물질의 구체예로는, 후술하는 실시예에 기재된 분석 조건으로 본 발명의 접착 제제를 분석한 경우에, 체류 시간 12.8 분에서 검출되는 친척 물질(이하, "친척 물질 1"이라 함) 및 체류 시간 3.9 분에서 검출되는 친척 물질(이하, "친척 물질 2"라 함)을 들 수 있다. 본 발명은 특정한 2종의 첨가제를 배합함으로써, 이러한 특정한 친척 물질 1 및 친척 물질 2의 생성을 억제하고, 추가로 다른 친척 물질의 생성도 억제하여, 결과적으로 친척 물질의 총 생성량을 감소시킬 수 있다는 점에서 한층 더 유용성을 나타낸다.

[0054] 본 발명에 있어서, 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르(이하, 이들을 통칭하여 "아스코르브산류"라고도 함)와, 메타중아황산 금속염을 조합함으로써, 아스코르브산류의 사용량을 감량할 수 있고, 친척 물질 1, 친척 물질 2 및 총 친척 물질의 생성량을 상승적으로 감소시킬 수 있다는 점에서 유리하다.

[0055] 본 발명의 접착 제제에 있어서, 점착제층에 포함되는 점착제로는 특별히 한정되지 않으며, 예를 들면 아크릴계 점착제; 실리콘 고무, 폴리이소프렌 고무, 폴리이소부틸렌 고무, 스티렌-부타디엔 고무, 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체 고무, 스티렌-부타디엔-스티렌 블록 공중합체 고무 등의 고무계 점착제; 실리콘계 점착제; 폴리비닐알코올, 폴리비닐알킬에테르, 폴리아세트산비닐 등의 비닐계 고분자 점착제 등을 들 수 있다.

[0056] 고무계 점착제는 반응성이 높은 관능기를 갖지 않는 경우가 많고, 거기에 함유되는 도네페질은 비교적 안정적으로 존재하며, 친척 물질의 생성률도 비교적 낮다. 이러한 고무계 점착제로는 폴리이소부틸렌, 스티렌·디엔·스티렌 블록 공중합체 [예를 들면, 스티렌·부타디엔·스티렌 블록 공중합체(SBS), 스티렌·이소프렌·스티렌 블록 공중합체(SIS) 등] 등이 바람직하게 사용되고, 이들은 1종 또는 2종 이상 혼합하여 이용할 수도 있다.

[0057] 아크릴계 점착제는 공중합시키는 단량체의 종류나 비율에 의해서, 점착 특성이나 약물 용해도 등을 제어할 수 있는 등 자유도가 비교적 높은 반면, 도네페질과 반응성을 갖는 관능기를 그의 중합체쇄에 갖고 있는 경우가 있고, 또한 점착제 중에 잔존하는 단량체나 중합 개시제가 도네페질과 반응하는 경우가 있기 때문에, 도네페질의 유효량이 감소할 염려가 있다. 따라서, 본 발명은 아크릴계 점착제를 이용한 접착 제제에 있어서 특히 유리하게 실시된다.

[0058] 본 발명에 있어서의 아크릴계 점착제로는, (메트)아크릴산알킬에스테르를 포함하는 아크릴계 점착제를 들 수 있고, 바람직하게는 (메트)아크릴산알킬에스테르를 주성분(주된 구성 단위)으로 하는 아크릴계 점착제이다. 주성분인 (메트)아크릴산알킬에스테르(제1 단량체 성분)와, 가교 반응에 관여할 수 있는 관능기를 갖는 비닐 단량체(제2 단량체 성분)와의 공중합체나, 또는 이들 이외의 다른 단량체(제3 단량체 성분)가 추가로 공중합한 공중합체가, 가교 처리의 용이성, 인간의 피부에의 점접착, 약물 용해의 조작성 등의 관점에서 특히 바람직하다.

[0059] 상기 (메트)아크릴산알킬에스테르(제1 단량체 성분)의 예로는, 알킬기의 탄소수가 1 내지 18인 직쇄상, 분지쇄상 또는 환상 알킬기(예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 시클로헥실, 헵틸, 옥틸, 2-에틸헥실, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 트리데실 등)인 (메트)아크릴산알킬에스테르 등을 들 수 있고, 알킬기의 탄소수가 4 내지 18인 직쇄상, 분지쇄상 또는 환상 알킬기(예를 들면, 부틸, 펜틸, 헥실, 시클로헥실, 헵틸, 옥틸, 2-에틸헥실, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 트리데실 등)인 (메트)아크릴산알킬에스테르가 바람직하다. 또한, 상온에서 점착성을 부여하기 위해서, 중합체의 유리 전이 온도를 저하시키는 단량체 성분의 사용이 더욱 바람직하기 때문에, 알킬기의 탄소수가 4 내지 8인 직쇄상, 분지쇄상 또는 환상 알킬기(예를 들면, 부틸, 펜틸, 헥실, 시클로헥실, 헵틸, 옥틸, 2-에틸헥실 등, 바람직하게는 부틸, 2-에틸헥실, 시클로헥실, 특히 바람직하게는 2-에틸헥실)인 (메트)아크릴산알킬에스테르가 보다 바람직하다. 구체적으로는 아크릴산부틸, 아크릴산2-에틸헥실, 메타크릴산2-에틸헥실, 아크릴산시클로헥실, 메타크릴산시클로헥실 등이 보다 바람직하고, 그 중에서도 아크릴산2-에틸헥실이 가장 바람직하다. 이들 (메트)아크릴산알킬에스테르(제1 단량체 성분)는 1종 또는 2종 이상을 조합

하여 사용할 수 있다.

- [0060] 한편, 상기한 가교 반응에 관여할 수 있는 관능기를 갖는 비닐 단량체(제2 단량체 성분)에 있어서, 가교 반응에 관여할 수 있는 관능기로는 수산기, 카르복실기, 비닐기 등을 들 수 있고, 수산기 및 카르복실기가 바람직하다. 해당 단량체(제2 단량체 성분)의 구체예로는, (메트)아크릴산히드록시에틸에스테르, (메트)아크릴산히드록시프로필에스테르, (메트)아크릴산, 이타콘산, 말레산, 무수 말레산, 메사콘산, 시트라콘산, 글루타콘산 등을 들 수 있다. 이들 중에서, 입수의 용이성의 관점에서 아크릴산, 메타크릴산, 아크릴산히드록시에틸에스테르(특히, 아크릴산2-히드록시에틸)가 바람직하고, 아크릴산이 가장 바람직하다. 이들 단량체(제2 단량체 성분)는 1종 또는 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있다.
- [0061] 또한, 상기 다른 단량체(제3 단량체 성분)는, 주로 점착제층의 응집력 조정이나 도네페질의 용해성·방출성의 조정 등을 위해 사용된다. 해당 단량체(제3 단량체 성분)로는, 예를 들면 아세트산비닐, 프로피온산비닐 등의 비닐에스테르류; 메틸비닐에테르, 에틸비닐에테르 등의 비닐에테르류; N-비닐-2-피롤리돈, N-비닐카프로락탐 등의 비닐아미드류; (메트)아크릴산메톡시에틸에스테르, (메트)아크릴산에톡시에틸에스테르, (메트)아크릴산테트라히드로푸르푸릴에스테르 등의 (메트)아크릴산알콕시에스테르; 히드록시프로필(메트)아크릴레이트, α -히드록시메틸아크릴레이트 등의 히드록실기 함유 단량체(제3 단량체 성분)로서의 사용이기 때문에 가교점으로 하지 않음); (메트)아크릴아미드, 디메틸(메트)아크릴아미드, N-부틸(메트)아크릴아미드, N-메틸올(메트)아크릴아미드 등의 아미드기를 갖는 (메트)아크릴산 유도체; (메트)아크릴산아미노에틸에스테르, (메트)아크릴산디메틸아미노에틸에스테르, (메트)아크릴산 t-부틸아미노에틸에스테르 등의 (메트)아크릴산아미노알킬에스테르; (메트)아크릴산메톡시에틸렌글리콜에스테르, (메트)아크릴산메톡시디에틸렌글리콜에스테르, (메트)아크릴산메톡시폴리에틸렌글리콜에스테르, (메트)아크릴산메톡시폴리프로필렌글리콜에스테르 등의 (메트)아크릴산알콕시알킬렌글리콜에스테르; (메트)아크릴로니트릴; 스티렌술폰산, 알릴술폰산, 술포프로필(메트)아크릴레이트, (메트)아크릴로일옥시나프탈렌술폰산, 아크릴아미드메틸술폰산 등의 술폰산을 갖는 단량체; 비닐피페리돈, 비닐피리미딘, 비닐피페라진, 비닐피롤, 비닐이미다졸, 비닐옥사졸, 비닐모르폴린 등의 비닐기 함유 단량체 등을 들 수 있다. 이들 중에서도, 비닐에스테르류, 비닐아미드류가 바람직하고, 비닐에스테르류는 아세트산비닐이 바람직하며, 비닐아미드류는 N-비닐-2-피롤리돈이 바람직하다. 이들 단량체(제3 단량체 성분)는 1종 또는 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있다.
- [0062] 해당 아크릴계 점착제는 (메트)아크릴산알킬에스테르(제1 단량체 성분)와, 가교 반응에 관여할 수 있는 관능기를 갖는 비닐 단량체(제2 단량체 성분)와의 공중합체인 경우, (메트)아크릴산알킬에스테르와, 가교 반응에 관여할 수 있는 관능기를 갖는 비닐 단량체는, (메트)아크릴산알킬에스테르:가교 반응에 관여할 수 있는 관능기를 갖는 비닐 단량체=99 내지 85:1 내지 15의 중량비로 배합하여 공중합시키는 것이 바람직하고, 99 내지 90:1 내지 10의 중량비가 보다 바람직하다.
- [0063] 또한, 해당 아크릴계 점착제가 (메트)아크릴산알킬에스테르(제1 단량체 성분)와, 가교 반응에 관여할 수 있는 관능기를 갖는 비닐 단량체(제2 단량체 성분)와, 이들 이외의 다른 단량체(제3 단량체 성분)와의 공중합체인 경우, (메트)아크릴산알킬에스테르와, 가교 반응에 관여할 수 있는 관능기를 갖는 비닐 단량체와, 이들 이외의 다른 단량체는, (메트)아크릴산알킬에스테르:가교 반응에 관여할 수 있는 관능기를 갖는 비닐 단량체:이들 이외의 다른 단량체=40 내지 94:1 내지 15:5 내지 50의 중량비로 배합하여 공중합시키는 것이 바람직하고, 50 내지 89:1 내지 10:10 내지 40의 중량비가 보다 바람직하다.
- [0064] 중합 반응은 자체 공지된 방법으로 행할 수 있고 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면 상기한 단량체를 중합 개시제(예를 들면, 과산화벤조일, 아조비스이소부티로니트릴 등)를 첨가하여, 용매(예를 들면, 아세트산에틸 등) 중에서 50 내지 70 °C에서 5 내지 48 시간 동안 반응시키는 방법을 들 수 있다.
- [0065] 본 발명에 있어서의 특히 바람직한 아크릴계 점착제로는, 예를 들면 아크릴산2-에틸헥실에스테르/아크릴산/N-비닐-2-피롤리돈의 공중합체, 아크릴산2-에틸헥실에스테르/아크릴산2-히드록시에틸에스테르/아세트산비닐의 공중합체, 아크릴산2-에틸헥실에스테르/아크릴산의 공중합체 등이고, 보다 바람직하게는 아크릴산2-에틸헥실에스테르/아크릴산/N-비닐-2-피롤리돈의 공중합체이다.
- [0066] 또한, 본 발명에 있어서의 아크릴계 점착제의 유리 전이 온도는 공중합 조성에 의해서도 다르지만, 점착 제제로서의 점착성의 관점에서, 통상 -100 내지 -10 °C인 것이 바람직하고, 보다 바람직하게는 -90 내지 -20 °C이다.
- [0067] 본 발명의 점착 제제에 있어서, 점착제층에 대한 소프트감의 부여, 점착 제제를 피부로부터 박리할 때의 피부

접착력에 기인하는 고통이나 피부 자극성의 경감 등의 관점에서, 점착제층에 액상 성분을 함유시킬 수 있다. 점착제층과의 상용성의 관점에서 유기 액상 성분이 바람직하다. 유기 액상 성분을 포함하는 본 발명의 점착 제제에 있어서, 유기 액상 성분의 종류에 따라서는 도네페질과 화학 반응하는 등에 의해 도네페질의 안정성이 저하될 가능성이 있다. 따라서, 이러한 안정성 저하를 효율적으로 억제할 수 있다는 점에서, 본 발명은 유기 액상 성분을 포함하는 점착 제제에 있어서 특히 유리하게 실시된다.

[0068] 해당 유기 액상 성분으로는, 그것 자체가 실온에서 액상이고, 가소화 작용을 나타내며, 상기한 점착제를 구성하는 점착성 중합체와 상용하는 것이면 특별히 제한없이 사용할 수 있지만, 도네페질의 경피 흡수성, 보존 안정성을 향상시키는 것이 바람직하다. 또한, 점착제 층에의 도네페질의 용해성 등을 더욱 높이는 목적으로도 배합할 수 있다. 이러한 유기 액상 성분으로는, 지방산 알킬에스테르 [예를 들면, 탄소수 1 내지 4의 저급 1가 알코올과 탄소수 12 내지 16의 포화 또는 불포화의 지방산과의 에스테르 등]; 탄소수 8 내지 10의 포화 또는 불포화의 지방산 [예를 들면, 카프릴산(옥탄산, C8), 펠라르곤산(노난산, C9), 카프르산(데칸산, C10), 라우르산(C12) 등]; 에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜, 트리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜 등의 글리콜류; 올리브유, 피마자유, 스쿠알렌, 라놀린 등의 유지류; 아세트산에틸, 에틸알코올, 디메틸테실술폭시드, 데실메틸술폭시드, 디메틸술폭시드, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸라우릴아미드, 도데실피롤리돈, 이소소르비톨, 올레일알코올 등의 유기 용제; 액상의 계면활성제; 디이소프로필아디페이트, 프탈산에스테르, 디에틸세바케이트 등의 가소제류; 유동 과라핀 등의 탄화수소류 등을 들 수 있다. 또한, 에톡시화 스테아릴알코올, 글리세린에스테르(실온에서 액상인 것), 미리스트산이소트리데실, N-메틸피롤리돈, 올레산에틸, 올레산, 아디프산다이소프로필, 팔미트산옥틸, 1,3-프로판디올, 글리세린 등도 들 수 있다. 이들 중에서도, 제제의 안정성 등의 관점에서 지방산 알킬에스테르, 포화 지방산, 탄화수소류, 유기 용제가 바람직하고, 보다 바람직하게는 지방산 알킬에스테르이다. 이들 유기 액상 성분은 어느 하나를 단독으로 또는 2종 이상의 조합으로 사용한다.

[0069] 또한, 점착제에 아크릴계 점착제를 사용하는 경우, 유기 액상 성분은 상기 중에서도, 아크릴계 점착제와의 상용성 등의 관점에서 지방산 알킬에스테르가 바람직하고, 보다 바람직하게는 탄소수 1 내지 4의 저급 1가 알코올과 탄소수 12 내지 16의 포화 또는 불포화의 지방산과의 에스테르이다. 여기서 탄소수 12 내지 16의 포화 또는 불포화의 지방산은 포화 지방산이 바람직하고, 또한 탄소수 1 내지 4의 저급 1가 알코올은 직쇄일 수도 분지쇄일 수도 있다. 탄소수 12 내지 16의 지방산의 바람직한 예로는, 라우르산(C12), 미리스트산(C14), 팔미트산(C16) 등을 들 수 있으며, 탄소수 1 내지 4의 저급 1가 알코올의 바람직한 예로는, 이소프로필알코올, 에틸알코올, 메틸알코올, 프로필알코올 등을 들 수 있다. 특히 바람직한 지방산 알킬에스테르의 구체예로는, 미리스트산이소프로필, 라우르산에틸, 팔미트산이소프로필 등을 들 수 있다.

[0070] 또한, 지방산 알킬에스테르를 사용하는 경우, 도네페질의 경피 흡수성 향상의 관점에서, 지방산 알킬에스테르와 함께 탄소수 8 내지 10의 지방산 및/또는 글리세린을 병용할 수도 있다.

[0071] 본 발명에 있어서, 유기 액상 성분의 배합량은 상기 점착제 100 중량부당, 바람직하게는 10 내지 160 중량부이고, 보다 바람직하게는 40 내지 150 중량부이다. 배합량이 10 중량부 미만일 때, 점착제층의 가소화가 불충분하기 때문에 양호한 소프트감이 얻어지지 않거나, 피부 자극성의 감소 효과가 충분히 얻어지지 않는 경우가 있고, 반대로 160 중량부를 초과할 때, 점착제가 갖는 응집력에 의해서도 유기 액상 성분을 점착제 층에 유지할 수 없으며, 점착제층 표면에 블룸링(blooming)하여 점착력이 지나치게 약해져, 점착 사용 중에 피부면으로부터 제제가 탈락할 가능성이 높아진다.

[0072] 본 발명의 점착 제제에서는, 점착제층에는 상기한 바와 같이 공지된 화학적 가교 처리(가교제를 이용한 가교 처리 등)나 물리적 가교 처리(γ 선과 같은 전자선 조사나 자외선 조사에 의한 가교 처리 등) 등으로 가교 처리를 실시할 수 있지만, 해당 가교 처리는 해당 분야에서 일반적으로 행해지고 있는 수법에 의해 행할 수 있다. 본 발명의 점착 제제에 있어서, 화학적 또는 물리적 가교 처리에 의해서는, 제제의 제조 공정 중 또는 보관 중 도네페질의 안정성이 저하될(친척 물질의 생성량이 증가함) 가능성이 있다. 따라서, 본 발명은 점착제층에 가교 처리가 실시된 점착 제제에 있어서 특히 유리하게 실시된다. 또한, 가교 처리는 도네페질에 악영향을 미치지 어렵다는 관점에서, 가교제를 이용한 화학적 가교 처리가 바람직하다.

[0073] 가교제를 이용한 화학적 가교 처리를 실시하는 경우, 가교제에는 도네페질에 의해서 가교의 형성이 저해되지 않는 가교제이면 특별히 제한되지 않지만, 예를 들면 과산화물(예를 들면, 과산화벤조일(BPO) 등), 금속 산화물(예를 들면, 메타규산알루미늄산마그네슘 등), 다관능성 이소시아네이트 화합물, 유기 금속 화합물(예를 들면, 지르코늄 및 아연알라니네이트, 아세트산아연, 글리신아모늄아연, 티탄 화합물 등), 금속 알코올레이트(예를

들면, 테트라에틸티타네이트, 테트라이소프로필티타네이트, 알루미늄이소프로필레이트, 알루미늄 sec-부티레이트 등) 및 금속 킬레이트 화합물(예를 들면, 디프로폭시비스(아세틸아세토네이트)티탄, 테트라옥틸렌글리콜티탄, 알루미늄이소프로필레이트, 에틸아세토아세테이트알루미늄디이소프로필레이트, 알루미늄트리스(에틸아세토아세테이트), 알루미늄트리스(아세틸아세토네이트) 등)을 들 수 있다. 이들 중에서도, 도네페질의 존재하에서 효율적으로 가교를 형성할 수 있다는 관점에서, 과산화물, 금속 산화물, 유기 금속 화합물, 금속 알코올레이트, 금속 킬레이트 화합물이 바람직하고, 보다 바람직하게는 금속 알코올레이트, 금속 킬레이트 화합물이며, 적절한 가교 밀도의 가교 구조가 얻어지기 쉽다는 관점에서, 가장 바람직하게는 금속 킬레이트 화합물이다. 또한, 금속 킬레이트 화합물 중에서도 에틸아세토아세테이트알루미늄디이소프로필레이트가 특히 바람직하다. 이들 가교제는 1종 또는 2종 이상을 조합하여 이용할 수도 있다.

[0074] 가교제의 배합량은, 가교제나 점착제의 종류에 따라 다르지만, 일반적으로 점착제 100 중량부에 대하여 0.1 내지 0.6 중량부이고, 바람직하게는 0.15 내지 0.5 중량부이다. 0.1 중량부보다 적으면 가교점이 지나치게 적어 점착제층에 충분한 응집력을 부여할 수 없으며, 박리시에 응집 파괴에 기인하는 점착제 잔여물이나 강한 피부 자극이 발생할 우려가 있고, 0.6 중량부보다 많으면 응집력은 크지만 충분한 피부 점착력이 얻어지지 않게 되는 경우가 있다. 또한, 미반응된 가교제의 잔류에 의해서 피부 자극이 일어날 우려가 있다.

[0075] 화학적 가교 처리는, 예를 들면 가교제의 첨가 후, 가교 반응 온도 이상으로 가열하여 보관하는 공정, 즉 숙성 공정을 거침으로써 실시할 수 있고, 이 때의 가열 온도는 가교제의 종류에 따라서 적절하게 선택되지만, 바람직하게는 60 내지 90 °C이고, 보다 바람직하게는 60 내지 80 °C이다. 가열 시간으로는, 바람직하게는 12 내지 96 시간이고, 보다 바람직하게는 24 내지 72 시간이다.

[0076] 본 발명의 점착 제제에서는, 가교 처리된 점착제층이 도네페질과 함께 금속 염화물을 함유할 수 있다. 점착제층이 금속 염화물을 포함함으로써, 점착 제제를 인간 피부에 점착한 상태에서, 점착제층의 응집력의 저하가 감소되고, 점착제층을 박리할 때의 응집 파괴가 발생하기 어려운 것이 된다.

[0077] 이러한 금속 염화물로는 특별히 한정되지 않지만, 나트륨, 칼륨 등의 알칼리 금속의 염화물; 칼슘, 마그네슘 등의 알칼리 토금속의 염화물; 염화알루미늄, 염화제1주석, 염화제2철 등을 들 수 있다. 안전성 및 점착제층의 응집력 저하 억제능이 우수하다는 점에서, 염화나트륨, 염화칼슘, 염화알루미늄, 염화제1주석, 염화제2철이 바람직하고, 염화나트륨, 염화칼슘이 보다 바람직하며, 특히 바람직하게는 염화나트륨이다. 이들은 어느 하나를 단독으로 사용할 수도 2종 이상을 병용할 수도 있다. 금속 염화물의 배합량으로는 점착제 100 중량부당, 바람직하게는 0.1 내지 20 중량부, 보다 바람직하게는 1 내지 15 중량부, 가장 바람직하게는 3 내지 10 중량부이다. 이 배합량이 0.1 중량부 미만인 경우, 점착제층의 응집력 저하를 억제하는 효과가 불충분해지는 경우가 있고, 반대로 20 중량부를 초과한 경우, 억제 효과는 있지만 점착제(점착성 중합체) 중에 균일하게 분산할 수 없으며, 제제가 외관 불량을 야기하는 경우가 있다.

[0078] 본 발명에 있어서, 금속 염화물은 점착제층의 형성 과정에서, 염산도네페질을 금속을 함유하는 무기 염기로 중화하여 발생시킬 수도 있고, 이러한 금속을 함유하는 무기 염기로는 수산화나트륨, 수산화칼슘, 수산화칼슘, 수산화마그네슘, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼슘, 탄산나트륨, 탄산칼슘 등의 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 무기 염기 등을 들 수 있으며, 부생성물을 발생시키기 어렵다는 관점에서 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 수산화물이 바람직하고, 보다 바람직하게는 수산화나트륨, 수산화칼슘, 수산화마그네슘이며, 수산화나트륨이 특히 바람직하다.

[0079] 본 발명의 점착 제제에 있어서, 점착제층의 두께는 20 내지 300 μm가 바람직하고, 30 내지 300 μm가 보다 바람직하며, 50 내지 300 μm가 가장 바람직하다. 점착제층의 두께가 20 μm 미만이면 충분한 점착력을 얻는 것, 유효량의 도네페질을 함유시키는 것이 곤란해질 우려가 있고, 점착제층의 두께가 300 μm를 초과하면 도공 곤란의 우려가 있다.

[0080] 본 발명의 점착 제제는 지지체와 점착제층을 포함하고, 바람직하게는 박리 라이너를 구비한다. 즉, 본 발명의 점착 제제는 상술한 점착제층을 지지체의 적어도 한쪽면에 적층한 구조를 갖고, 점착제층의 점착면(점착제층의 지지체에 적층한 면과 반대의 면)은, 사용 직전까지 박리 라이너로 피복하여 보호되어 있는 것이 바람직하다. 또한, 실리콘계, 불소계, 왁스 등의 배면 처리제를 지지체 상에 도포하고, 박리 라이너를 이용하지 않고 롤상의 형태로 할 수도 있다.

[0081] 지지체는 특별히 한정되지는 않지만, 점착제층 중 도네페질이 지지체 내를 통과하여 그의 배면에서 소실되어 비율이 저하되지 않는 것(즉, 도네페질에 대하여 불투과성을 갖는 재료)이 바람직하고, 또한 후술하는 바와 같

이 점착제층 중에 유기 액상 성분을 함유시키는 양태의 경우는, 도네페질과 유기 액상 성분이 지지체 내를 통과하여 배면에서 소실되어 이들의 비율이 저하되지 않는 것(즉, 유기 액상 성분 및 도네페질에 대하여 불투과성을 갖는 재료)이 바람직하다.

[0082] 구체적으로는, 폴리에스테르(예를 들면, 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET) 등), 나일론, 폴리염화비닐, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌-아세트산비닐 공중합체, 폴리테트라플루오로에틸렌, 이오노머 수지 등의 단독 필름, 금속박, 또는 이들로부터 선택되는 2종 이상의 필름을 적층한 라미네이트 필름 등을 들 수 있다. 이들 중에서, 지지체로서 점착제층과의 점착성(투묘성)을 향상시키기 위해서 지지체를 상기 재질을 포함하는 무공성 필름과 하기의 다공성 필름과의 라미네이트 필름으로 하고, 다공성 필름층에 점착제층을 형성하는 것이 바람직하다.

[0083] 해당 다공성 필름으로는, 점착제층과의 투묘성이 향상되는 것이면 특별히 한정되지 않으며, 예를 들면 종이, 직포, 부직포(예를 들면, 폴리에스테르(예를 들면, 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET) 등) 부직포 등), 상기한 필름(예를 들면, 폴리에스테르, 나일론, 사란(상품명), 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌-아세트산비닐 공중합체, 폴리염화비닐, 에틸렌-아크릴산에틸 공중합체, 폴리테트라플루오로에틸렌, 금속박, 폴리에틸렌테레프탈레이트 등의 단독 필름 및 이들의 1종 또는 2종 이상의 필름을 적층한 라미네이트 필름 등)에 기계적으로 천공 처리한 필름 등을 들 수 있고, 특히 종이, 직포, 부직포(예를 들면, 폴리에스테르 부직포, 폴리에틸렌테레프탈레이트 부직포 등)가 지지체의 유연성의 관점에서 바람직하다. 다공성 필름의 두께는 투묘성 향상 및 점착제층의 유연성을 고려하면 통상 10 내지 500 μm , 플라스틱 타입이나 점착 테이프 타입과 같은 얇은 점착 제제의 경우는 통상 1 내지 200 μm 정도이다. 직포나 부직포의 경우는, 이들의 중량을 5 내지 30 g/m^2 로 하는 것이 투묘력의 향상의 관점에서 바람직하다.

[0084] 본 발명의 점착 제제의 지지체의 두께는 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 2 내지 200 μm , 보다 바람직하게는 10 내지 50 μm 이다. 2 μm 미만이면 자기 지지성 등의 취급성이 저하되는 경향이 되고, 200 μm 를 초과하면 위화감(뻣뻣한 감)을 일으켜 추종성이 저하되는 경향이 된다.

[0085] 박리 라이너로는 특별히 제한되지 않고, 공지된 박리 라이너를 사용할 수 있다. 구체적으로는, 박리 라이너로는 박리 처리제를 포함하는 박리 처리제층이 박리 라이너용 기재의 표면에 형성된 박리 라이너나, 그것 자체가 박리성이 높은 플라스틱 필름, 박리 라이너용 기재의 표면에 상기 박리성이 높은 플라스틱 필름 소재에 의한 박리층을 형성한 구성의 박리 라이너 등을 들 수 있다. 박리 라이너의 박리면은 기재의 한쪽면만일 수도 있고, 양면일 수도 있다.

[0086] 이러한 박리 라이너에 있어서, 박리 처리제로는 특별히 제한되지 않고, 예를 들면 장쇄 알킬기 함유 중합체, 실리콘 중합체(실리콘계 박리제), 불소계 중합체(불소계 박리제) 등의 박리제를 들 수 있다. 박리 라이너용 기재로는, 예를 들면 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET) 필름, 폴리이미드 필름, 폴리프로필렌 필름, 폴리에틸렌 필름, 폴리카르보네이트 필름, 폴리에스테르(PET는 제외함) 필름 등의 플라스틱 필름이나 이들 필름에 금속을 증착한 금속 증착 플라스틱 필름; 화지, 양지, 크래프트지, 글라스지, 상질지 등의 종이류; 부직포, 천 등의 섬유질 재료에 의한 기재; 금속박 등을 들 수 있다.

[0087] 또한, 그것 자체가 박리성이 높은 플라스틱 필름으로는, 예를 들면 폴리에틸렌(저밀도 폴리에틸렌, 선상 저밀도 폴리에틸렌 등), 폴리프로필렌, 에틸렌-프로필렌 공중합체 등의 에틸렌- α -올레핀 공중합체(블록 공중합체 또는 랜덤 공중합체) 이외에, 이들의 혼합물을 포함하는 폴리올레핀계 수지에 의한 폴리올레핀계 필름; 테플론(등록 상표)계 필름 등을 사용할 수 있다.

[0088] 또한, 상기 박리 라이너용 기재의 표면에 형성되는 박리층은, 상기 박리성이 높은 플라스틱 필름 소재를 상기 박리 라이너용 기재 상에 라미네이트 또는 코팅함으로써 형성할 수 있다.

[0089] 박리 라이너의 두께(전체 두께)로는 특별히 한정되는 것은 아니지만, 통상 200 μm 이하, 바람직하게는 25 내지 100 μm 이다.

[0090] 본 발명에 있어서 점착 제제의 제조 방법은 특별히 한정되지 않지만, 한 실시 양태로서, 본 발명의 점착 제제는 점착제와, 도네페질과, 상기 2종의 첨가제를 적어도 포함하는 조합물을 성막하여 도네페질을 포함하는 점착제층을 형성함으로써 제조된다. 즉, 본 발명은 또한 지지체의 적어도 한쪽면에 설치하는 도네페질을 함유하는 점착제층을 점착제와, 도네페질과, 상기 2종의 첨가제를 포함하는 조합물의 성막에 의해서 형성하는 도네페질 함유 점착 제제의 제조 방법에 관한 것이다. 또한, 상기 2종의 첨가제를 점착제의 존재하에 도네페질과 공존시키는 것을 포함하는, 점착 제제 중 도네페질의 안정화 방법에 관한 것이다. 또한, 상기 2종의 첨가제를 점착제의 존재하에 도네페질과 공존시키는 것을 포함하는 도네페질 함유 점착 제제의 착색 억제 방법에 관한 것이다.

- [0091] 이 실시 양태에서는, 점착제층 형성용의 조합물 중에서 도네페질에 상기 2종의 첨가제가 배합되기 때문에, 도네페질 함유 점착 제제의 착색이 억제됨과 동시에, 점착제층의 형성에 사용하는 조합물의 제조시부터 도네페질의 안정화가 도모되고, 친척 물질의 생성이 충분히 억제된다.
- [0092] 구체적으로는, 예를 들면 점착제, 도네페질, 상기 2종의 첨가제 및 안정화제 등을 용매에 용해 또는 분산시켜 조합하고, 얻어진 용액 또는 분산액을 지지체의 적어도 한쪽면 상에 도포하고, 건조하여 성막함으로써 점착제층을 지지체의 표면 상에 형성시키고, 이어서 박리 라이너를 설치하는 방법을 들 수 있다. 또는, 예를 들면 상기 한 용액 또는 분산액을 보호용의 박리 라이너의 적어도 한쪽면 상에 도포하고, 건조하여 성막함으로써 점착제층을 박리 라이너의 표면 상에 형성시키고, 이어서 지지체를 점착제층에 접촉시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0093] 상기한 점착제 등을 용해 내지 분산시키는 용매에는, 예를 들면 아세트산에틸, 톨루엔, 헥산, 2-프로판올, 메탄올, 에탄올, 물 등을 들 수 있다. 또한, 가교제를 첨가한 후, 이들을 점도 조정을 위해 사용할 수도 있다.
- [0094] 또한, 점착제층이 가교되는 경우, 화학적 가교 처리에 있어서는, 바람직하게는 상기 용액 또는 분산액 중에 가교제가 첨가된다. 또한, 점착제층이 가교되는 경우, 성막 후의 점착제층에 가교를 촉진시키기 위해서, 바람직하게는 보관(에이징 처리(숙성 공정))이 행해진다. 이러한 에이징 처리(숙성 공정)는, 통상 상기 용액 또는 분산액을 도포, 건조하여 성막 후(점착제층 형성 후), 얻어진 점착제층을 60 내지 90 ℃(바람직하게는 60 내지 80 ℃)의 가열하에 12 내지 96 시간 정도(바람직하게는 24 내지 72 시간 정도) 둬으로써 행해진다. 그 사이 도네페질은 상기 2종의 첨가제와 공존함으로써, 안정화가 도모되고, 친척 물질의 생성이 억제된다.
- [0095] 본 발명의 점착 제제의 형상은 한정되지 않으며, 예를 들면 테이프상, 시트상, 매트릭스형, 저장기형, 막 방출 제어형 등을 포함한다. 테이프상 또는 시트상이 환경, 특히 산소의 영향을 받기 쉽기 때문에, 본 발명의 안정화 효과는 유리하다.
- [0096] 또한, 본 발명의 점착 제제의 투여량은, 사용하는 점착제나 유기 액상 성분의 종류나 양, 환자의 연령, 체중, 증상 등에 따라 다르지만, 통상 성인에 대하여 도네페질 또는 염산도네페질 2 내지 150 mg을 함유한 점착 제제를 피부 5 내지 120 cm²에 1 내지 7일 정도 점착하는 것이 바람직하다.

실시예

- [0097] 이하, 실시예를 들어 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다. 또한, 기재 중, 특기하지 않는 한 "부"는 "중량부"를 의미한다.
- [0098] 실시예 1 내지 4 및 비교예 1 내지 2
- [0099] 불활성 가스 분위기하에 아크릴산2-에틸헥실 75부, N-비닐-2-피롤리돈 22부, 아크릴산 3부 및 아조비스이소부티로니트릴 0.2부를 아세트산에틸 중 60 ℃에서 용액 중합시켜 점착제 A의 아세트산에틸 용액(점착제 고형분: 28%)을 얻었다.
- [0100] 이어서, 하기 표 2 및 표 3에 나타내는 첨가제를 포함하는 도공액을, 하기 표 1의 배합 조성을 혼합하고, 아세트산에틸로 점도 조정하여 얻었다. 이것을 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET) 박리 라이너 상에 건조 후 두께 60 μm가 되도록 도포한 후, 건조하고, 이것에 PET 지지체를 정합하여 점착 제제를 얻은 후, 70 ℃, 48 시간 동안 보관하여 실시예 1 내지 4 및 비교예 1 내지 2의 보관된 점착 제제를 얻었다.

표 1

| | |
|-------------------------|--------------|
| 점착제 A | 40 부 |
| 미리스트산 이소프로필 | 50 부 |
| 염산도네페질 | 8.3 부 |
| 수산화나트륨 | 0.8 부 |
| 에틸아세토아세테이트알루미늄디이소프로필레이트 | 0.2 부 |
| 첨가제 | 표2 또는 표3에 기재 |

- [0101]
- [0102] 참고예 1
- [0103] 염산도네페질 및 2종의 첨가제를 배합하지 않는 것 이외에는, 실시예 1과 동일하게 처리하여 참고예 1의 보관된 점착 제제(플라세보 제제)를 얻었다.
- [0104] 참고예 2
- [0105] 2종의 첨가제를 배합하지 않는 것 이외에는, 실시예 1과 동일하게 처리하여 참고예 2의 보관된 점착 제제(대조

제제)를 얻었다.

[0106] (착색의 측정)

[0107] CIE1976(L*a*b*) 표색계(L스타·a스타·b스타 표색계 JIS Z 8729)에 의해 표시되는 색채값(L*, a*, b*)을 측정하고, 참고예 1의 접착 제제(플라세보 제제)의 색채값(L*s, a*s, b*s)을 기준점으로서, 실시예 1 내지 4 및 비교예 1 내지 2의 접착 제제 및 참고예 2의 접착 제제(대조 제제)의 색채값(L*1, a*1, b*1)과의 색차(ΔE*ab1)를 하기 수학적 식 1에 따라서 산출하였다. 결과를 표 2에 나타낸다.

수학적 식 1

[0108]
$$\Delta E^*_{ab1} = [(L^*1 - L^*s)^2 + (a^*1 - a^*s)^2 + (b^*1 - b^*s)^2]^{1/2}$$

표 2

[0109]

| | 염산 도네페질의 배합 | 메타중아황산염의 함유율 | L(+)-아스코르브산의 함유율 | 70°C, 48시간 보관후의 색채값 (L*,a*,b*) | | | 참고예 1의 플라세보 제제와의 색차 ΔE*ab1 | |
|-------|-------------|--------------|------------------|--------------------------------|------|------|----------------------------|---|
| | | | | L* | a* | b* | | |
| 참고예 1 | - | - | - | 96.4 | -5.5 | 8.2 | | |
| 참고예 2 | ○ | - | - | 95.4 | -6.1 | 11.2 | 3.2 | - |
| 실시예 1 | ○ | 0.50부(0.50%) | 0.02부(0.02%) | 96.3 | -5.8 | 9.8 | 1.6 | ◎ |
| 실시예 2 | ○ | 0.50부(0.50%) | 0.05부(0.05%) | 96.5 | -5.7 | 9.5 | 1.3 | ◎ |
| 실시예 3 | ○ | 0.50부(0.50%) | 0.10부(0.10%) | 96.5 | -6.1 | 10.3 | 2.2 | ◎ |
| 실시예 4 | ○ | 0.50부(0.50%) | 0.50부(0.50%) | 94.2 | -5.8 | 19.1 | 11.1 | ○ |
| 비교예 1 | ○ | - | 1.00부(1.00%) | 89.7 | -4.0 | 26.4 | 19.5 | × |
| 비교예 2 | ○ | 1.00부(1.00%) | - | 91.6 | -5.8 | 21.7 | 14.3 | × |

[0110] (친척 물질의 비율의 측정)

[0111] 실시예 1 내지 4 및 비교예 1 내지 2 및 참고예 2의 접착 제제를 메탄올 추출하고, 이 추출액을 다음 조건으로 HPLC 분석하였다.

[0112] (HPLC 조건)

[0113] HPLC-칼럼: 이너트실(Inertsil)(등록상표) ODS-2(4.6 mmI.D.×15 cm, 5 μm) GL 사이언스사 제조

[0114] 칼럼 온도: 35 °C

[0115] 이동상: 1-데칸술포산나트륨 수용액/아세토니트릴/70 % 과염소산=650/350/1(부피비)

[0116] 1-데칸술포산나트륨 농도는 이동상 전체에 대하여 10 mM

[0117] 유속: 1.4 ml/분

[0118] 검출: UV(271 nm)

[0119] 체류 시간: 도네페질 11.0 분, 친척 물질 1 12.8 분, 친척 물질 2 3.9 분

[0120] 실시예 1 내지 4 및 비교예 1 내지 2 및 참고예 2의 보관된 접착 제제의 접착제층에 있어서의 도네페질의 친척 물질 1, 친척 물질 2 및 총 친척물의 HPLC 피크의 면적의, 도네페질의 HPLC 피크의 면적에 대한 면적비를 각각 도네페질의 친척 물질 1의 비율, 도네페질의 친척 물질 2의 비율 및 도네페질의 총 친척물의 비율로서 표 3에 나타낸다.

표 3

| | 메타중아황산염 | L(+)-아스코르브산 | 친척물질 1의 비율 | 친척물질 2의 비율 | 총 친척물질의 비율 |
|-------|---------------------|---------------|------------|------------|------------|
| 참고예 2 | - | - | 1.2% | 0.2% | 1.9% |
| 실시예 1 | 0.50 부(0.50%) | 0.02 부(0.02%) | nd | 0.0% | 0.4% |
| 실시예 2 | 0.50 부(0.50%) | 0.05 부(0.05%) | nd | 0.0% | 0.2% |
| 실시예 3 | 0.50 부(0.50%) | 0.10 부(0.10%) | nd | 0.0% | 0.2% |
| 실시예 4 | 0.50 부(0.50%) | 0.50 부(0.50%) | nd | 0.0% | 0.2% |
| 비교예 1 | - | 1.00 부(1.00%) | 0.5% | 0.0% | 0.6% |
| 비교예 2 | 1.00 부(1.00%) | - | nd | 1.0% | 3.6% |
| 참고예 3 | 비교예 1과 비교예 2의 산술평균값 | | 0.25% | 0.5% | 2.1% |

주) 표 중 nd는 검출되지 않음

[0121]

[0122]

표 2로부터 명백한 바와 같이, 아스코르브산류와 메타중아황산 금속염을 첨가한 실시예 1 내지 4의 접착 제제는, 비교예 1 및 비교예 2와 비교하여 참고예 1의 플라세보 제제와의 색차(ΔE^*_{ab1})가 작은 값이 되었다. 이에 따라, 이들 2종의 첨가제의 배합에 의해 도네페질 함유 접착 제제의 착색이 억제되고, 자연스러운 색조의 외관이 실현되는 것이 확인되었다.

[0123]

게다가 비교예, 참고예 및 실시예의 비교로부터 명백한 바와 같이, 실시예 1 내지 4의 접착 제제는 아스코르브산류와 메타중아황산 금속염을 첨가한 것임에도 불구하고, 의외로 참고예 1의 플라세보 제제와의 색차(ΔE^*_{ab1})가 참고예 2의 대조 제제보다 작은 값이 되었다. 이에 따라, 실시예 1 내지 4의 접착 제제는 도네페질 함유 접착 제제로서, 자연스러운 색조의 외관이 실현된 것이 확인되었다.

[0124]

특히, 실시예 1 내지 3의 접착 제제는 1.0 중량부의 메타중아황산 금속염에 대하여 0.04 내지 0.2 중량부의 아스코르브산 또는 그의 금속염 또는 에스테르를 배합함으로써, 참고예 1의 플라세보 제제와의 색차(ΔE^*_{ab1})가 매우 작은 값이 되고, 도네페질 함유 접착 제제의 착색이 보다 한층 억제되며, 극히 자연스러운 색조의 외관이 실현되는 것이 확인되었다.

[0125]

또한, 표 3으로부터 명백한 바와 같이, 아스코르브산류와 메타중아황산 금속염을 첨가한 실시예 1 내지 4의 접착 제제는, 비교예 1 및 비교예 2 및 참고예 2와 비교하여 친척 물질 1, 친척 물질 2 및 총 친척 물질의 생성량이 감소하는 것이 확인되었다. 게다가 실시예 1 내지 4의 접착 제제는 참고예 3(비교예 1 및 비교예 2의 산술평균값)과의 비교로부터, 친척 물질 1, 친척 물질 2 및 총 친척 물질의 생성량이 모두 상승적으로 감소하는 것이 확인되었다.

산업상 이용 가능성

[0126]

본 발명에 따르면, 도네페질 함유 접착 제제의 착색을 억제하여 자연스러운 색조의 외관을 실현할 수 있고, 또한 제제 중 도네페질의 특정한 친척 물질의 생성량을 확실하게 감소시킬 수 있기 때문에, 비경구 투여, 특히 경피 투여에 의한 항알츠하이머형 인지증, 항뇌혈관성 인지증, 편두통 예방 등의 의약 용도에 있어서, 광범위하고도 유효하게 이용 가능하다.