明　細　書

発明の名称 ： 貼付剤

技術分野

[0001] 本発明はリバスチグミンを含む貼付剤に関し、詳細には、リバスチグミン含有層とアクリル系粘着剤層の二層を含みて構成されるアルツハイマー病治療用貼付剤に関する。

背景技術

[0002] リバスチグミンはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の一つであり、アルツハイマー型認知症の治療薬（抗認知症薬）として使用されている。

これら抗認知症薬は、薬剤や疾患の状況に応じて、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、顆粒剤等の経口による投与の他、注射投与、直腸投与が検討されており、近年では経皮投与、すなわち貼付剤を用いた提案もなされている。

[0003] リバスチグミンは比較的酸化の影響を受け易いとされ、時間の経過と共に分解生成物が増加する虞があることが指摘されている。このため、リバスチグミンを含有する貼付剤において抗酸化剤を配合させる手法が提案されている（特許文献１、特許文献２等）。特許文献２には、リバスチグミンを含む貯蔵層とシリコーン粘着剤を貼り合わせた製剤が報告されているが、シリコーン粘着剤は、粘着剤自体のコストが高く、また剥離ライナーも特殊な加工を施す必要があるため、コストが高くなるという問題がある。

また、特許文献１、特許文献２に提案されている貼付剤ではカルボキシル基を含有するアクリル系粘着剤が用いられているが、この使用がリバスチグミンの酸化に少なからず影響を与えるとして、アクリル系粘着剤としてカルボキシル基やヒドロキシ基を持たない粘着剤を用いることにより、リバスチグミンの経時安定性に優れた貼付剤とすることができるという報告がなされている（特許文献３）。

[0004] 一方、リバスチグミンの皮膚透過性の向上や粘着剤層の皮膚刺激性の低減の観点から、ヒドロキシ基を有するアクリルーゴムハイブリッド粘着剤を用

いた貼付剤（特許文献４）や、製造工程における活性物質（薬剤）の揮散による損失を減らす目的でクエン酸等の不揮発性物質をヒドロキシ基等を含有するアクリル系粘着剤層に含有させた貼付剤（特許文献５）が提案されている。但し、これら文献には、リバスチグミンの安定性について議論がなされていない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特表２００２－５００１７８号公報

特許文献2：特表２００９－５１７４６８号公報

特許文献3：国際公開第２０１１／０７６６２１号パンフレット

特許文献4：米国特許出願公開第２０１１／００６６１２０号明細書

特許文献5：欧州特許第２１７２１９４号明細書

特許文献6：特表平９－５０３７５６号公報

非特許文献1：JYTTE ROED-PERERSEN et al. ：Contact dermatitis from antioxidants HIDDEN SENSITIZERS IN TOPICAL MEDICATIONS AND FOODS, British journal of Dermatology (1976)94,233.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 上述したように、リバスチグミンの酸化による経時不安定性を解消する観点から、抗酸化剤の配合やカルボキシル基及びヒドロキシ基を持たない粘着剤の使用が提案されている。従って、ヒドロキシ基含有アクリル系粘着剤を用いた貼付剤においては、リバスチグミンの皮膚透過性の向上を図るとともに、酸化安定性の観点からは不利と見られる粘着剤層を採用することから、リバスチグミンの安定性に関する新たな改善が必要といえる。また、抗酸化剤を添加すると、皮膚刺激が起こる可能性があることから（非特許文献１）、抗酸化剤を含有しない貼付剤が望まれていた。

[0007] また、従来のリバスチグミン含有貼付剤は、薬剤・粘着剤含有層の形成を

溶展塗工法（塗工により薬剤・粘着剤含有層を形成した後、加熱乾燥工程を含む製造方法）によって行うことが主流とされている。しかし溶展塗工法は、特許文献５に記載するように薬剤の揮散を抑制する添加剤を添加したり、また塗工後に６０℃以上の乾燥温度で乾燥させたり（特許文献４及び特許文献５等）、あるいは製造時に薬剤が揮散することを想定して粘着剤層に薬剤を予め一定量増量して配合する“増しこみ”がなされたりするなど、貼付剤の製造過程における“加熱”の与える影響（酸化等）に配慮した製造方法であるといえるものではない。よって、リバスチグミンの経時安定性の向上を図る上で、貼付剤の製造方法についても改善の余地があった。

[0008] 本発明者らは、リバスチグミンを含有する貼付剤において、所望の粘着性能が十分に得られるのは勿論のこと、抗酸化剤を使用せずともリバスチグミンの経時安定性に優れ、且つ製造が容易であり製造コストの低減も図れる貼付剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、前記課題を解決するために鋭意研究を行い、抗酸化剤を使用せずとも、リバスチグミンの経時安定性に優れる貼付剤の構成を検討した。また、リバスチグミンの安定性を損なう虞のある加熱工程をできるだけ避け、所謂“軟膏塗工”により作製可能な貼付剤の構成を模索した。そしてその結果、本発明者らは、薬物含有層と粘着剤含有層とを分離した構成、すなわち、支持体上にリバスチグミン含有層と特定のアクリル系粘着剤を有する粘着剤層との二層を構築するという構成を考案し、本構成が上記課題を解決できることを見出し、本発明を完成した。

[0010] すなわち本発明は支持体、該支持体上に設けられたリバスチグミン含有層、該リバスチグミン含有層上に設けられた粘着剤層及び剥離ライナーからなるアルツハイマー病治療用貼付剤、又は、支持体、該支持体上に設けられた粘着剤層、該粘着剤層上に設けられたリバスチグミン含有層及び剥離ライナーからなるアルツハイマー病治療用貼付剤であって、前記リバスチグミン含有層は、リバスチグミン及び（メタ）アクリル酸アルキルエステル樹脂を含

有し、前記粘着剤層は、ヒドロキシ基を有する（メタ）アクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤からなり、但し前記リバスチグミン含有層及び粘着剤層は、いずれも抗酸化剤を含有していない、貼付剤に関する。

[0011] そして本発明によれば、さらに以下の実施態様が提供される。

１．前記リバスチグミン含有層が、リバスチグミンを含有する溶液を用いて、１℃以上６０℃未満の条件下で形成されてなる層である、前記アルツハイマー病治療用貼付剤。

２．前記リバスチグミン含有層が、該層の全質量に対して２０乃至９５質量％のリバスチグミンを含有する、前記アルツハイマー病治療用貼付剤。

３．前記リバスチグミン含有層が、１０乃至８０μｍの厚みを有する層であり、前記粘着剤層が、１０乃至１００μｍの厚みを有する層である、前記アルツハイマー病治療用貼付剤。

[0012] また本発明は、アルツハイマー病治療用貼付剤を製造する方法であって、

ｉ）支持体上に、リバスチグミンを含有する溶液を塗工し、リバスチグミン含有層を形成するリバスチグミン層形成工程、剥離ライナー上に、アクリル系粘着剤を含有する溶液を塗工し、粘着剤層を形成する粘着剤層形成工程、及び該支持体上に形成されたリバスチグミン含有層と、該剥離ライナー上に形成された粘着剤層とを貼り合わせる貼付剤形成工程を含むか、或いは、

ｉｉ）支持体上に、アクリル系粘着剤を含有する溶液を塗工し、粘着剤層を形成する粘着剤層形成工程、剥離ライナー上に、リバスチグミンを含有する溶液を塗工し、リバスチグミン含有層を形成するリバスチグミン層形成工程、及び該支持体上に形成された粘着剤層と、該剥離ライナー上に形成されたリバスチグミン含有層とを貼り合わせる貼付剤形成工程を含むか、或いは、

ｉｉｉ）支持体上に、アクリル系粘着剤を含有する溶液を塗工し、粘着剤層を形成する粘着剤層形成工程、該粘着剤層上に、リバスチグミンを含有する溶液を塗工し、リバスチグミン含有層を形成するリバスチグミン層形成工程、及び該支持体上の粘着剤層上に形成されたリバスチグミン含有層と、剥離ライナーとを貼り合わせる貼付剤形成工程を含み、

前記リバスチグミンを含有する溶液は、リバスチグミン及び（メタ）アクリル酸アルキルエステル樹脂を含有し、前記アクリル系粘着剤を含有する溶液は、ヒドロキシ基を有する（メタ）アクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤を含有し、前記リバスチグミンを含有する溶液及びアクリル系粘着剤を含有する溶液は、いずれも抗酸化剤を含有していない、方法に関する。

[0013] そして本発明によれば、さらに以下の実施態様が提供される。

４．前記リバスチグミン含有層形成工程が、１℃以上６０℃未満の温度条件下でリバスチグミンを含有する溶液を支持体上に塗工する工程からなる、前記の方法。

５．前記粘着剤層形成工程後、且つ、貼付剤形成工程前に、粘着剤層を放冷又は強制冷却する冷却工程を更に含む、前記の方法。

６．前記冷却工程の前後に、更に熟成工程を含む、前記の方法。

[0014] 更に本発明は、前記記載のアルツハイマー病治療用貼付剤、又は前記方法によって製造されたアルツハイマー病治療用貼付剤を、多層フィルム又は多層シートの積層体からなる包装体内に密封してなるアルツハイマー病治療用貼付剤製品であって、以下の態様を有する貼付剤製品にも関する。

６．該包装体の最内層がポリアクリロニトリルを主成分として含有する層である、前記貼付剤製品。

７．該包装体は酸素吸収剤を含む層を含有するフィルム又はシートを有するか、又は包装体内部に酸素吸収剤を別個に同封する、前記貼付剤製品。

８．該包装体内の雰囲気は窒素で置換され充満してなる、前記貼付剤製品。

[0015] 更に本発明は、ポリエステルフィルムの支持体、該支持体上に設けられたリバスチグミン含有層、該リバスチグミン含有層上に設けられた粘着剤層及び剥離ライナーからなるアルツハイマー病治療用貼付剤であって、

前記リバスチグミン含有層は、リバスチグミン及び（メタ）アクリル酸アルキルエステル樹脂を含有し、

前記粘着剤層は、ヒドロキシ基を有する（メタ）アクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤を含み、

但し前記リバスチグミン含有層及び粘着剤層は、いずれも抗酸化剤及びカルボキシル基を有する（メタ）アクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤を含まず、

貼付剤の製造日から苛酷条件下（６０℃）で２週間保管後のリバスチグミンの分解物の合計量がリバスチグミンの量に対して０．５０質量％未満である、貼付剤にも関する。

発明の効果

[0016] 本発明は、支持体上に、リバスチグミン含有層とアクリル系粘着剤を有する粘着剤層の二層を構築するという構成により、抗酸化剤を使用せずとも、また、粘着剤としてリバスチグミンの酸化に影響を与える虞があるとされるヒドロキシ基含有アクリル系粘着剤を使用した場合においても、貼付剤製造後におけるリバスチグミン分解物の生成が抑制され、リバスチグミンの経時安定性に優れ、且つ、貼付剤として必要な粘着性をも備える、実用性能に優れた貼付剤を提供することができる。

また、リバスチグミン含有層に（メタ）アクリル酸アルキルエステル樹脂を含有させることにより、支持体への接着性並びに皮膚への貼付性に優れたリバスチグミン含有層を形成でき、また、粘着剤としてヒドロキシ基を有する（メタ）アクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤を使用することにより、皮膚への貼付性並びに支持体への接着性に優れた粘着剤層を形成可能である。

さらに、特定の温度以下で形成したリバスチグミン含有層を用いることにより、温度によるリバスチグミンの酸化の影響を排除した貼付剤を提供することができる。

[0017] また本発明の製造方法によれば、リバスチグミン含有層を形成するにあたり、加熱撹拌工程や加熱乾燥工程などを必要とせず、貼付剤製造時にリバスチグミンの酸化に影響を与え得る高温加熱工程をできるだけ排除した貼付剤を製造することができる。

そしてこのため、得られる貼付剤は、貼付剤製造時の加熱によるリバスチ

グミン分解物の生成が抑制され、リバスチグミンの安定性に優れる貼付剤を製造することができる。

また本発明の貼付剤によれば、薬剤を予め一定量増量して配合する“増しこみ”をする必要がなく、且つ抗酸化剤を添加しないことからもコストの削減を図ることができる。

発明を実施するための形態

[0018] 本発明のアルツハイマー病治療用貼付剤は、支持体、リバスチグミン含有層、粘着剤層及び剥離ライナーから構成され、該リバスチグミン含有層及び該粘着剤層のいずれにおいても抗酸化剤を一切含有しない点を特徴とする。

本発明の貼付剤の構造は、具体的には、該支持体上に設けられたリバスチグミン含有層、該リバスチグミン含有層上に設けられた粘着剤層及び剥離ライナーからなるか、又は、支持体、該支持体上に設けられた粘着剤層、該粘着剤層上に設けられたリバスチグミン含有層及び剥離ライナーからなる。

[0019] ［リバスチグミン含有層］

本発明の貼付剤において、リバスチグミン含有層には、リバスチグミン及び（メタ）アクリル酸アルキルエステル樹脂が含まれる。

[0020] 本発明で用いるリバスチグミン（（Ｓ）－Ｎ－エチル－３－［１－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－メチル－フェニル－カルバメート）は遊離塩基形又は酸付加塩形のいずれであってもよい。

リバスチグミンの含有量は、特に制限されるものではないが、リバスチグミン含有層の総質量を基準として、例えば２０～９５質量％、好ましくは３０～９０質量％、より好ましくは３５～９０質量％である。

また、リバスチグミン含有層と後述する粘着剤層の全質量を基準とするリバスチグミンの配合量は、例えば１０～４０質量％、好ましくは１０～３５質量％、より好ましくは１０～２５質量％である。

[0021] 上記リバスチグミン含有層に含まれる（メタ）アクリル酸アルキルエステル樹脂は、増粘剤としての役割を担い、（メタ）アクリル酸アルキルエステル共重合体や、（メタ）アクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤が

含まれる。

[0022] （メタ）アクリル酸アルキルエステル共重合体の具体例としては、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体、メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸メチル共重合体などが挙げられる。（メタ）アクリル酸アルキルエステル共重合体の重量平均分子量としては、特に制限されるものではないが、１０，０００～３００，０００、好ましくは１００，０００～２００，０００である。

これらは市販品を適宜使用でき、例えば、オイドラギット（登録商標、エボニック　ローム　ＧｍｂＨ社製）製品を好適に使用可能であり、具体的には、オイドラギットＥ１００、同ＥＰＯ、同Ｌ１００、同Ｌ１００－５５、同Ｓ１００、同ＲＬ１００、同ＲＬＰＯ、同ＲＳ１００、同ＲＳＰＯ、プラストイドＢが挙げられる。

これらオイドラギット製品の中でも、リバスチグミンとの混和性及び支持体への接着性の観点から、特にオイドラギットＥＰＯが好ましい。

[0023] （メタ）アクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤としては、具体的には、一種もしくは二種以上の（メタ）アクリル酸のアルキルエステルを単量体の主成分とし、任意に一種もしくは二種以上の共重合可能な単量体（例えば、２－エチルヘキシルアクリレート、ビニルピロリドン、酢酸ビニル、メトキシエチルアクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、アクリル酸など）を共重合して得られる重合体が好ましい。ここで、上記（メタ）アクリル酸アルキルエステルとしては、例えば、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸イソプロピル、アクリル酸ｎ－ブチル、アクリル酸ｔ－ブチル、アクリル酸イソアミル、アクリル酸２－エチルヘキシル、アクリル酸ｎ－オクチル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸イソノニル、アクリル酸デシル、アクリル酸ドデシル等のアクリル酸アルキルエステル；メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸ｎ－ブチル、メタクリ

ル酸イソブチル、メタクリル酸ｔ－ブチル、メタクリル酸イソアミル、メタクリル酸２－エチルヘキシル、メタクリル酸ｎ－オクチル、メタクリル酸イソオクチル、メタクリル酸イソノニル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸ドデシル等のメタクリル酸アルキルエステルを挙げることができる。これらの（メタ）アクリル酸アルキルエステルは、それぞれ単独で、または２種以上を組み合わせて使用することができ、例えば、アクリル酸ｎ－ブチル及びメタクリル酸メチル等を組み合わせて使用することができる。（メタ）アクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤に用いる（メタ）アクリル酸エステルの重量平均分子量としては、特に制限されるものではないが、１００，０００～１，０００，０００である。

なお上記（メタ）アクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤において、ヒドロキシ基を含有し且つカルボキシル基を含有する成分は実質的に含まれないことが好ましく、仮にヒドロキシ基を含有し且つカルボキシル基を含有する成分が含まれている場合においても、該成分は該アクリル系粘着剤の全質量に対して５質量％以下であることが好ましい。

[0024] （メタ）アクリル酸アルキルエステル樹脂の含有量は、特に制限されるものではないが、（メタ）アクリル酸アルキルエステル共重合体の場合には、リバスチグミン含有層の総質量を基準として、例えば５～２５質量％、好ましくは５～２０質量％、より好ましくは５～１５質量％である。（メタ）アクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤の場合には、リバスチグミン含有層の総質量を基準として、例えば２０～９０質量％、好ましくは３０～８５質量％、より好ましくは４０～８０質量％である。

また、リバスチグミン含有層と後述する粘着剤層の全質量を基準とする（メタ）アクリル酸アルキルエステル樹脂の配合量は、（メタ）アクリル酸アルキルエステル共重合体の場合には、例えば０．５～５．０質量％、好ましくは１．０～４．０質量％、より好ましくは１．０～３．０質量％である。（メタ）アクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤の場合には、例えば４０～９０質量％、好ましくは５０～９０質量％、より好ましくは６０～

９０質量％である。

[0025] 本発明において、上記リバスチグミン含有層は、所望により、軟化剤（可塑剤）、無機充填剤等のその他添加剤を更に含有していても良い。

その他添加剤が含まれる場合、その配合量は、リバスチグミン含有層の総質量を基準として、例えば０～３０質量％、好ましくは０～２０質量％である。また、リバスチグミン含有層と後述する粘着剤層の全質量を基準とするその他添加剤の配合量は、例えば０～２０質量％、好ましくは０～１０質量％である。

[0026] ［粘着剤層］

本発明の貼付剤に用いられる粘着剤層は、ヒドロキシ基を有する（メタ）アクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤からなる。

[0027] 上記アクリル系粘着剤としては、具体的には、一種もしくは二種以上の（メタ）アクリル酸のヒドロキシアルキルエステルを含み、任意に一種もしくは二種以上の共重合可能な単量体（例えば、２－エチルヘキシルアクリレート、ビニルピロリドン、酢酸ビニル、メトキシエチルアクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、アクリル酸など）を共重合して得られる重合体が好ましい。

ここで、上記（メタ）アクリル酸ヒドロキシアルキルエステルとしては、例えば、アルキル基の炭素原子数が２～１８のヒドロキシ基含有一級～三級アルコールと、アクリル酸もしくはメタアクリル酸から得られるエステルが挙げられ、その具体例としては、アクリル酸２－ヒドロキシエチル、アクリル酸２－ヒドロキシプロピル、アクリル酸３－ヒドロキシプロピル、アクリル酸４－ヒドロキシブチル、メタクリル酸２－ヒドロキシエチル、メタクリル酸２－ヒドロキシプロピル、メタクリル酸３－ヒドロキシプロピル及びメタクリル酸４－ヒドロキシブチルなどを挙げることができる。

また、上記ヒドロキシ基を有するアクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤としては、市販品として、ＤＵＲＯ－ＴＡＫ（登録商標） ８７－２０２Ａ、同８７－２０８Ａ、同８７－２５１０、同８７－２０８Ａ、同８

７－２２８７、同８７－４２８７、同８７－２５１６、同８７－２５２５（ヘンケル社）等を好適に用いることができる。

なおアクリル系粘着剤として、カルボキシル基を含有するアクリル系粘着剤を実質的に含まないことが好ましく、仮に含まれている場合においても粘着剤層の全質量に対して５質量％以下であることが望ましい。

本発明において、前述のリバスチグミン含有層と該粘着剤層の全質量に占める粘着剤層の質量割合は、例えば４０～９５質量％、好ましくは５０～９０質量％、より好ましくは６０～９０質量％である。

[0028] 本発明において、上記粘着剤層は、所望により、他の薬物、粘着付与剤、架橋剤、軟化剤（可塑剤）、吸収促進剤、多価アルコール類、シリコーン油類、無機充填剤、紫外線吸収剤等のその他添加剤を更に含有していても良い。

粘着付与剤としては、例えば、テルペン系、テルペンフェノール系、クマロンインデン系、スチレン系、ロジン系、キシレン系、フェノール系、石油系などの粘着付与剤を挙げることができる。

各種架橋剤は、アクリル系粘着剤の凝集力を増大させる目的で、粘着剤層に更に添加することができる。架橋剤としては、多官能イソシアネート化合物、多官能エポキシ化合物及び多価金属塩などが挙げられる。具体的にはポリイソシアネート［例えば、コロネート（登録商標）ＨＬ（ヘキサメチレンジイソシアネートＨＤＩ-ＴＭＰアダクト、日本ポリウレタン工業（株）製）］が好ましい。また、充填剤としては、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、珪酸塩、酸化亜鉛、酸化チタン、硫酸マグネシウム、硫酸カルシウム等を配合することが出来る。

吸収促進剤としては、ｄ－リモネン等のテルペン油、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレート、セバシン酸ジエチル等の脂肪酸エステル、エイゾン、プロチオデカン、オレイン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸等の脂肪酸またはその誘導体が挙げられる。

これら添加剤の配合は任意であるが、粘着剤層と前述のリバスチグミン含

有層の全質量を基準とするその他添加剤の配合量は、例えば０～４０質量％、好ましくは０～３０質量％である。

[0029] ［支持体］

本発明の貼付剤に用いる支持体としては、フィルム、不織布、和紙、綿布、編布、織布、不織布とフィルムのラミネート複合体等の柔軟性を有する支持体が挙げられる。これらの支持体は、皮膚に密着することができ、かつ、皮膚の動きに追随することができる程度の柔軟な材質、そして長時間貼付後において皮膚のかぶれ等の発生を抑制できる材質が好ましい。これらの支持体の材質としては、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、ポリスチレン、ナイロン、コットン、アセテートレーヨン、レーヨン、レーヨン／ポリエチレンテレフタレート複合体、ポリアクリロニトリル、ポリビニルアルコール、アクリル系ポリウレタン、エステル系ポリウレタン、エーテル系ポリウレタン、スチレンーイソプレンースチレン共重合体、スチレンーブタジエンースチレン共重合体、スチレンーエチレンープロピレンースチレン共重合体、スチレンーブタジエンゴム、エチレン－酢酸ビニル共重合体、セロハン等を必須成分とするものが挙げられる。

支持体としては、薬物が吸着されず、かつ、支持体側から薬物（リバスチグミン）が放出されないものが好ましい。よって、薬物の吸着・放出を抑制し、薬物の経皮吸収性が向上し、かつ皮膚かぶれ等の発生を抑制するためには、支持体に上記の素材の層が１層以上含まれ、また、特定の数値範囲の透湿度を有することが好ましい。具体的には、支持体の透湿度（ＪＩＳＺ０２０８、４０℃、９０％ＲＨにおいて測定される）は３００ｇ／m^2・２４ｈｒ以下、特に５０ｇ／m^2・２４ｈｒ以下のものが好ましい。支持体の透湿度を上記範囲内とすることにより、リバスチグミンの皮膚透過性が増大し、また皮膚かぶれ等の発生を抑制できる適切な透湿性を確保できる。

また、貼付時に貼付剤が目立たないようにする、すなわち、貼付下の皮膚の色調を透けて出しやすいという点では、透明性に優れたプラスチックフィ

ルムの形態を採用することが好ましい。布類などの支持体は、着色剤により肌色などの色調に着色することにより、貼付時に肌の色との相違を少なくできる。

支持体の厚みは、通常５μｍから１ｍｍ程度である。支持体が布類である場合、その厚みは、好ましくは５０μｍ～１ｍｍ、より好ましくは１００～８００μｍ、更に好ましくは２００～７００μｍである。支持体がプラスチックフィルムである場合、その厚みは、好ましくは１０～３００μｍ、より好ましくは１２～２００μｍ、更に好ましくは１５～１５０μｍである。支持体の厚みが５μｍ～３０μｍ程度とごく薄い場合は、支持体上に形成された粘着剤層又はリバスチグミン含有層とは反対の面上に、剥離可能なキャリアフィルム層を設けると、貼付剤としての取り扱い性が向上するので好ましい。但し５μｍよりも支持体の厚みが小さいと、貼付剤の強度や取り扱い性が低下して、皮膚への貼付が困難になり、他の部材等との接触によって破れたり、入浴等の水との接触によって短時間で皮膚から剥離したりすることがある。また、支持体の厚みが大きすぎる（１ｍｍより超える）と、貼付剤が、皮膚の動きに追随しにくくなり、貼付剤の辺縁部に剥がれるきっかけを形成しやすくなるため、短時間で皮膚から剥離したり、貼付中の違和感が増えたりする虞がある。支持体がフィルムである場合は、粘着剤と支持体の投錨性を向上することを目的に、支持体の片面又は両面にサンドブラスト処理、コロナ処理等の処理を行なっても良い。また、包材から取り出しやすくするために支持体の片面又は両面にサンドブラスト以外の方法で凹凸を設けても良い。

これら透湿性、透明性また厚み等の条件を満たす支持体として、ポリエステルフィルムが好ましく、特にポリエチレンテレフタレートフィルムが好ましい。

[0030] ［剥離ライナー］

また本発明の貼付剤に用いる剥離ライナーとしては、粘着剤中の薬物等が吸収・吸着しにくい材質であることが好ましく、たとえば、片面又は両面に

シリコーン処理したポリエステルフィルム、シリコーン処理したポリエチレンラミネート上質紙、シリコーン処理したグラシン紙などが挙げられる。剥離ライナーは、包材から取り出しやすいように凹凸を設けることも可能である。剥離ライナーの形状は角を丸くした矩形、円形等とすることができ、その大きさは、リバスチグミン含有層、粘着剤層が設けられた支持体の大きさと同形状か、やや大きめとする。

[0031] [貼付剤の製造方法]

本発明のアルツハイマー病治療用貼付剤は、以下のｉ）又はｉｉ）に挙げる工程にて製造することができる。

ｉ）支持体上に、リバスチグミンを含有する溶液を塗工し、リバスチグミン含有層を形成するリバスチグミン層形成工程、剥離ライナー上に、アクリル系粘着剤を含有する溶液を塗工し、粘着剤層を形成する粘着剤層形成工程、及び該支持体上に形成されたリバスチグミン含有層と、該剥離ライナー上に形成された粘着剤層とを貼り合わせる貼付剤形成工程。

ｉｉ）支持体上に、アクリル系粘着剤を含有する溶液を塗工し、粘着剤層を形成する粘着剤層形成工程、剥離ライナー上に、リバスチグミンを含有する溶液を塗工し、リバスチグミン含有層を形成するリバスチグミン層形成工程、及び該支持体上に形成された粘着剤層と、該剥離ライナー上に形成されたリバスチグミン含有層とを貼り合わせる貼付剤形成工程。

或いは、本発明の貼付剤は、例えば以下のｉｉｉ）に挙げる工程にて製造することもできる。

ｉｉｉ）支持体上に、アクリル系粘着剤を含有する溶液を塗工し、粘着剤層を形成する粘着剤層形成工程、該粘着剤層上に、リバスチグミンを含有する溶液を塗工し、リバスチグミン含有層を形成するリバスチグミン層形成工程、及び該支持体上の粘着剤層上に形成されたリバスチグミン含有層と、剥離ライナーとを貼り合わせる貼付剤形成工程。

[0032] 前記リバスチグミンを含有する溶液は、リバスチグミン及び（メタ）アクリル酸アルキルエステル樹脂を含有する溶液であり、（メタ）アクリル酸ア

ルキルエステル樹脂は前述に挙げた（メタ）アクリル酸アルキルエステル共重合体及び（メタ）アクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤を挙げることができ、さらに軟化剤（可塑剤）、無機充填剤等のその他添加剤を含有することができる。

前記アクリル系粘着剤を含有する溶液は、ヒドロキシ基を有する（メタ）アクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤を含有し、該粘着剤としては前述に挙げた各種粘着剤が挙げられ、さらに他の薬物、粘着付与剤、架橋剤、軟化剤（可塑剤）、吸収促進剤、多価アルコール類、シリコーン油類、無機充填剤、紫外線吸収剤等のその他添加剤を更に含有していても良い。

また、前記リバスチグミンを含有する溶液及びアクリル系粘着剤を含有する溶液は、支持体や剥離ライナー上等への塗工時の操作性を考慮し、適宜溶剤等を含んでいても良い。該溶剤としては、ヒドロキシ基を有する（メタ）アクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤、リバスチグミン、（メタ）アクリル酸アルキルエステル樹脂を溶解できるものであれば特に限定されるものではない。

なお前記リバスチグミンを含有する溶液及びアクリル系粘着剤を含有する溶液は、いずれも抗酸化剤を含有していない。

[0033] 本発明の貼付剤の製造方法は、例えば上記ｉ）の場合、以下の手順で実施される。

前述のヒドロキシ基を有する（メタ）アクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤と、所望により薬以外の他成分並びに該粘着剤を溶解する溶剤（酢酸エチル、エタノール、ヘキサン等）を最大温度が室温乃至４０℃程度の温度で撹拌混合し、各成分が均一となった粘着剤溶液を調製する。これを、塗工機にて、剥離ライナーまたは支持体上に溶剤乾燥後の厚さが１０乃至１００μｍとなるように展延した後、６０℃乃至１２０℃の温度にて乾燥させ、粘着剤層を形成する。

別に、リバスチグミンと（メタ）アクリル酸アルキルエステル樹脂、所望により他成分を最大温度が室温乃至１℃以上６０℃未満の温度で混合し、各

成分が均一となったリバスチグミン含有溶液を調製する。これを、塗工機にて、剥離ライナー又は支持体上に１０乃至８０μｍの厚さに展延し、リバスチグミン含有層を形成する。（メタ）アクリル酸アルキルエステル樹脂として、アクリル粘着剤を用いる場合には、剥離ライナー又は支持体上に展延後、溶剤を乾燥させる工程を含んでも良い。

最後に、剥離ライナー又は支持体上に形成した粘着剤層と、支持体又は上に形成したリバスチグミン含有層を対向させ貼り合わせ、裁断することにより、アクリル系粘着剤を含有する粘着剤層とリバスチグミン含有層の二層を有する貼付剤を作製する。

[0034] 本発明の貼付剤において、前述のリバスチグミン層形成工程は、有効成分であるリバスチグミンの安定性の観点から、通常の貼付剤で採用されている加熱混練（撹拌）工程が含まれるカレンダー法やホットメルト法、或いは、塗工後に加熱乾燥工程が含まれる溶展塗工法ではなく、混合や乾燥工程においてできるだけ加熱を抑えて操作する、所謂“軟膏塗工法”により形成することが好ましい。

本明細書において“軟膏塗工法”とは、低温で、例えば１℃以上６０℃未満の温度で、好ましくは２０℃乃至３４℃、さらに好ましくは２６℃乃至３４℃の温度条件下で層形成を行う方法であり、すなわち本発明においてリバスチグミン含有層を上記温度条件下で、塗布或いはラミネートによる積層により形成する方法を指す。なお、より低い温度で塗工できることから、リバスチグミン含有層の（メタ）アクリル酸アルキルエステル樹脂として重量平均分子量が３００，０００以下の（メタ）アクリル酸アルキルエステル共重合体が好ましい。

[0035] 本発明の貼付剤において、前記粘着剤層形成工程は従来の粘着剤層の形成方法、例えば、溶展塗工法、エマルション法、ホットメルト法、電子線硬化法などの何れの方法でも実施することができる。すなわち本発明において、前記粘着剤層形成工程は、高温（例えば６０℃乃至１８０℃）下で、粘着剤等の練合・撹拌・硬化・乾燥し、粘着剤層を支持体又は剥離ライナー上に形

成する工程を指す。

[0036] 本発明の貼付剤の製造方法は、上記粘着剤層形成工程後、且つ、貼付剤形成工程前に粘着剤層を放冷又は強制冷却する冷却工程がさらに含まれることが好ましい。言いかえると、粘着剤層が形成された直後、そのままリバスチグミン層と接触させる貼付剤形成工程を実施せず、粘着剤層を冷却後に貼付剤形成工程を実施することが好ましい。

これは、粘着剤層形成工程は高温下で実施されるため、粘着剤層形成直後の粘着剤層は非常に高い温度を有しており、これをそのままリバスチグミン含有層と接触させてしまうと、リバスチグミン層が熱せられて該層の温度が上昇し、リバスチグミンの安定性に影響を与える虞があるためである。

したがって本発明においては、上記リバスチグミン層形成工程と上記粘着剤層形成工程が一体のシステムで実施されない、すなわち、これらの工程が同時には進行せず、別々に実施される（非一体システム）ことが好ましい。

[0037] 上記非一体システムの具体的な手順の一例を以下に示す。

まず、粘着剤層形成工程を、例えば溶展塗工法にて実施する場合、粘着剤をトルエン、ヘキサン、酢酸エチル、エタノール等の溶剤で希釈して支持体又は剥離ライナー上に展延し、高温（例えば１２０℃）下で溶剤を蒸発させ、支持体又は剥離ライナー上に粘着剤層を形成する。この製造により得られた粘着剤層と支持体又は粘着剤層と剥離ライナーを含む複数の層をバルクテープと定義する。本バルクテープは、後述するように温度低下のために一定時間放置されることを想定して、粘着剤層の乾燥や汚染防止のために、支持体又は剥離ライナー上に設けられた粘着剤層上に、貼付剤形成工程時には剥がされることとなる剥離シートをラミネートしてもよい。該剥離シートは、前述の剥離ライナーに挙げた材質のものを挙げることができる。

バルクテープ作製後、バルクテープを冷却しその温度を低下させる冷却工程を粘着剤層形成工程後に設け、バルクテープの温度を室温程度にまで低下させる。上記冷却工程に用いられる温度制御（冷却）手段としては、バルクテープに低温の水冷式ロールを接触させる方法、低温の空気の風をバルクテ

ープにあてる方法、或いは、バルクテープをロール状に巻き取った後、室温で一定時間放置（放冷）する方法などが挙げられる。また冷却工程の前後に、一定条件（４０℃乃至５０℃、１日～２週間）で熟成期間を経る熟成工程を含んでもよい。熟成工程を経ることにより、バルクテープの凝集性を高め、粘着力の安定性を図ることができる。

上述のようにして室温程度にまで温度を低下させ、可能であれば数日室温で静置させたバルクテープを用いて、低温（好ましくは２０℃乃至３４℃、さらに好ましくは２６℃乃至３４℃）に設定できる空調設備のある別の作業環境で、リバスチグミン層形成工程並びに貼付剤形成工程を行なう。なお、貼付剤形成工程において、前述の温度制御手段を用いて、バルクテープの温度を例えば１０℃乃至４０℃、好ましくは２０℃乃至３４℃、さらに好ましくは２６℃乃至３４℃に調節しても良い。各工程の温度は、接触型の温度計や非接触型の室温計や赤外線サーモセンサなどの方法で確認可能である。

このように、バルクテープの温度、並びにリバスチグミン層形成工程並びに貼付剤形成工程の温度を調整することで、バルクテープとリバスチグミン層のラミネートが速やかに行なわれ、２層が一体化しやすくなる。ただし室温以下（２０℃未満）でラミネートを実施した場合、製造した貼付剤を皮膚に適用した際にこれら２層が層間分離を起こす虞があり、粘着剤層が皮膚側に残留しやすくなることが懸念されるため注意を有する。

また、粘着剤層形成工程の実施とリバスチグミン層形成工程の実施を同時とせず、粘着剤層形成工程の一定時間経過後に貼付剤形成工程を実施することにより、それぞれの作業環境の温度が容易に制御しやすくなるだけでなく、工程異常時のリスクを分散・低減することもできる。

[0038] なお、粘着剤層とリバスチグミン含有層を接触させることにより、該リバスチグミン含有層から、有効成分であるリバスチグミンが粘着剤層側にも浸透・拡散し、リバスチグミン層と粘着剤層に有効成分がほぼ均等に含有されてなる、２層の層構造が形成された貼付剤が得られる。たとえば１０～１００μｍの粘着剤層に対して塗布又は貼り合わせによりリバスチグミン含有層

を接触させて貼付剤を製造した後、前述の低温条件（１℃以上５０℃未満）で１日～２週間程度の熟成期間を経ることにより、リバスチグミンが粘着剤層中にも均一に拡散・浸透した貼付剤を得ることができる。

[0039] なお、上述の如く作製された本発明の貼付剤は、密封性や遮光性の高い包装材料で作製した包装体内に収容し、使用の直前まで保存することが好ましい。

前記の包装体に用いられる密封性や遮光性の高い包装材料は、一般的に貼付剤の包装に用いられる材料を用いることができる。密封性の高い包装材料としては、例えば、ポリエチレンフィルム、ポリプロピレンフィルム、ポリメチルペンテンフィルム等のポリオレフィン系樹脂フィルム；ポリ塩化ビニルフィルム、ポリ塩化ビニリデンフィルム、ポリビニルアルコールフィルム、ポリスチレンフィルム、ポリアクリロニトリルフィルム、アイオノマーフィルム等のビニル系樹脂フィルム；ポリエチレンテレフタレートフィルム等のポリエステル系樹脂フィルム；ナイロンフィルム等のポリアミド系樹脂フィルム；セロファン等のセルロース系樹脂フィルム；ポリカーボネート樹脂フィルム、およびこれらの積層フィルムが上げられる。また密封性に加え、遮光性を高めるのであれば、上述の樹脂フィルム及びそれらの積層フィルム等とアルミニウムの積層フィルムや、上述の樹脂フィルムにおいて黒色顔料等を添加した顔料添加樹脂フィルム等の包装材料が挙げられ、これら樹脂フィルム、積層フィルム等は種々組み合わせて積層体として用いることができる。

前記の積層体により製造された包装体に貼付剤を収容し、ヒートシール等の公知の方法により密封し、保存することができる。

[0040] 特に、包装体の最内層がリバスチグミンに対して非吸着性である層であることが好ましく、例えば、ポリアクリロニトリルを最内層とすることが好ましい。

また包装体は、リバスチグミンの安定性の面から、酸素吸着剤を含む層を含有するフィルム又はシートを有することが好ましい。酸素吸収剤としては

、特に制限を受けるものではないが、酸化セシウム、酸化亜鉛、二酸化チタン、酸化鉄等の無機酸化物のほか、鉄、炭化鉄等の鉄粉とハロゲン化金属塩などの電解質からなる混合物、亜硫酸塩、チオ硫酸塩、第一鉄塩などの還元性の無機塩、ヒドロキノン、カテコール、レゾルシン、ピロガロール等のポリフェノール類、グルコースなどの還元性糖類、アスコルビン酸、エルソルビン酸などの還元性の高アルコール等の還元剤を主たる有効成分とする任意の組成物、又は、不飽和脂肪酸化合物や不飽和基を有する鎖状炭化水素重合物等の不飽和有機化合物やポリアミド並びにポリオレフィン等の熱可塑性重合物を主剤とし、遷移金属塩等の酸素吸収促進物質を含む組成物、又はそれらの混合系が挙げられる。酸素吸収剤を含有する包材としては、例えばオキシガード（登録商標）（東洋製罐（株）製）、オキシキャッチ（登録商標）（共同印刷（株）製）が挙げられる。また酸素吸収剤は、包装体内（包装材料内）に含有させるだけでなく、包装体内部に別個に同封する形態にて存在させてもよい。

さらに、包装体に貼付剤を収容した後、包装体内の雰囲気を真空ガス包装機等で窒素置換及び充満させることがリバスチグミンの安定性の面から特に好ましい。

[0041] こうして得られた本発明の貼付剤は、リバスチグミンの経時安定性に非常に優れるという効果を有する。例えば、本発明の貼付剤は、製造直後におけるリバスチグミンの分解物の合計量がリバスチグミンの量に対して０．２質量％未満であり、苛酷条件下（６０℃）で２週間保管後の分解物の合計量がリバスチグミンの量に対して０．５０質量％未満、好ましくは０．３５質量％未満である。

実施例

[0042] 以下に実施例を挙げて、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

[0043] ＜貼付剤の作製（１）＞

［実施例１：軟膏塗工法による貼付剤の作製（１）］

アクリル系粘着剤としてＤＵＲＯ－ＴＡＫ（登録商標）８７－２５１６（ヒドロキシ基含有、ヘンケル社）４０質量％と、酢酸エチル６０％とを室温にて混合し、アクリル系粘着剤溶液（数値（％）は粘着剤溶液の全質量に基づく）を調製した。次いでこの溶液を、シリコーン離型処理した厚さ７５μｍのＰＥＴフィルム（フィルムバイナ（登録商標）７５Ｅ－００１０　Ｎｏ．２３、藤森工業（株）製）上に、乾燥後の厚みが８０μｍとなるように塗工し、６０～１００℃で乾燥させ、粘着剤層を形成した。

リバスチグミンを９０質量％、オイドラギット（登録商標）ＥＰＯ（エボニック　デグサ社）を１０質量％となるようにそれぞれ秤量し、これらをガラス瓶に入れ、室温で溶解し、リバスチグミン溶液を得た（数値（％）はリバスチグミン溶液の全質量に基づく）。得られたリバスチグミン溶液を、支持体として厚み２５μｍのＰＥＴフィルム（ルミラー（登録商標）Ｓ１０、東レ（株）製）上に２０μｍの厚さに塗工し、リバスチグミン含有層を形成した。

前記シリコーン離型処理したＰＥＴフィルム上に形成した粘着剤層と、前記ＰＥＴフィルム上に形成したリバスチグミン含有層を対向させ貼り合わせ、アクリル系粘着剤を含有する粘着剤層とリバスチグミン含有層の二層を有する貼付剤を作製した。

作製した製剤は、最内層がポリアクリロニトリルを主成分とするアルミ包材に密封し、真空ガス包装機を用いて包材内の窒素置換を行った。

[0044] ［比較例１：軟膏塗工法による貼付剤の作製（２）］

アクリル系粘着剤としてＤＵＲＯ－ＴＡＫ（登録商標）８７－２５１６（ヘンケル社）に替えてＤＵＲＯ－ＴＡＫ（登録商標）８７－２１９４（カルボキシル基含有、ヘンケル社）を使用し、乾燥後の粘着剤層の厚みを６０μｍとした以外は、実施例１と同様の方法で貼付剤を作製した。

[0045] ［比較例２：軟膏塗工法による貼付剤の作製（３）］

アクリル系粘着剤としてＤＵＲＯ－ＴＡＫ（登録商標）８７－２５１６（ヘンケル社）単独使用に替えてＤＵＲＯ－ＴＡＫ（登録商標）８７－２５１

６（ヒドロキシ基含有、ヘンケル社）とＤＵＲＯ－ＴＡＫ（登録商標）８７－２１９４（カルボキシル基含有、ヘンケル社）を当量ずつ併用し、乾燥後の粘着剤層の厚みを６０μｍとした以外は、実施例１と同様の方法で貼付剤を作製した。

[0046] ［比較例３：溶展塗工法による貼付剤の作製（１）］　アクリル系粘着剤としてＤＵＲＯ－ＴＡＫ（登録商標）８７－２５１６（ヒドロキシ基含有、ヘンケル社）７５．０質量％、オイドラギット（登録商標）ＥＰＯ２．５質量％、リバスチグミン２２．５質量％の配合処方（数値（％）は粘着剤層の全質量に基づく）で、固形分濃度が３５～４０％となるように酢酸エチルで希釈し、室温（約２５℃）にて撹拌し、均一な粘着剤溶液を調製した。

次いで、該粘着剤溶液をシリコーン離型処理した厚さ７５μｍのＰＥＴフィルム（フィルムバイナ（登録商標）７５Ｅ－００１０　Ｎｏ．２３、藤森工業（株）製）上に、乾燥後の厚みが８０μｍとなるような厚さに展延して塗工し、６０～１００℃にて乾燥させ、粘着剤層を形成した。この粘着剤層の上に、支持体として厚み２５μｍのＰＥＴフィルム（ルミラー（登録商標）Ｓ１０、東レ（株）製）をラミネートし、貼付剤を作製した。本貼付剤は、支持体と剥離ライナーの間に、アクリル系粘着剤とリバスチグミンとを含有する粘着剤層一層を有する形態である。

作製した製剤は、最内層がポリアクリロニトリルを主成分とするアルミ包材に密封し、真空ガス包装機を用いて包材内の窒素置換を行った。

[0047] ［比較例４：溶展塗工法による貼付剤の作製（２）］

アクリル系粘着剤としてＤＵＲＯ－ＴＡＫ（登録商標）８７－２５１６（ヘンケル社）に替えてＤＵＲＯ－ＴＡＫ（登録商標）８７－２１９４（カルボキシル基含有、ヘンケル社）を使用した以外は、比較例３と同様の方法で貼付剤を作製した。本貼付剤は、支持体と剥離ライナーの間に、アクリル系粘着剤とリバスチグミンとを含有する粘着剤層一層を有する形態である。

[0048] ［比較例５：溶展塗工法による貼付剤の作製（３）］

アクリル系粘着剤としてＤＵＲＯ－ＴＡＫ（登録商標）８７－２５１６（

社）単独使用に替えてＤＵＲＯ－ＴＡＫ（登録商標）８７－２５１６（ヒドロキシ基含有、ヘンケル社）とＤｕｒｏｔａｋ８７－２１９４（カルボキシル基含有、ヘンケル社）を当量ずつ併用した以外は、比較例３と同様の方法で貼付剤を作製した。本貼付剤は、支持体と剥離ライナーの間に、アクリル系粘着剤とリバスチグミンとを含有する粘着剤層一層を有する形態である。

[0049] ＜貼付剤の安定性評価（１）＞

（１）貼付剤製造直後の分解物混在量

実施例１及び比較例１乃至比較例５で作製した貼付剤につき、製造直後に下記手順にて分解物混在量の合計量（質量%）を測定した。

得られた結果を表１に示す。

［分解物混在量　測定手順］

分解物混在量の測定方法は、以下の通りとした。すなわち、貼付剤の剥離ライナーを剥離した後、テトラヒドロフランが入った密封可能なガラス容器中に貼付剤を浸漬して、粘着剤を溶解させた後、精製水を加えた溶液について、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）法によって分析を行った。分解物の混在量は、下記式に基づき、リバスチグミンのピーク面積に対する分解物ピーク面積として算出し、各分解物の総和として分解物合計量（%）を算出した。

分解物混在量（%）＝［分解物ピーク面積／リバスチグミンピーク面積］×１００

[0050] [表1]

表１

粘着剤	OH 基含有		COOH 基含有		OH 基/COOH 基含有	
塗工法	軟膏塗工	溶展塗工	軟膏塗工	溶展塗工	軟膏塗工	溶展塗工
貼付剤 No.	実施例1	比較例3	比較例1	比較例4	比較例2	比較例5
分解物合計量※	0.191	0.783	0.126	0.310	0.146	0.439

※　数値はリバスチグミンに対する質量%を表す。

[0051] 表１に示すように、ヒドロキシ基含有アクリル系粘着剤、カルボキシル基含有アクリル系粘着剤、並びにヒドロキシ基／カルボキシル基含有アクリル

系粘着剤を用いたいずれの貼付剤においても、軟膏塗工法により作製した貼付剤（実施例１、比較例１及び比較例２）が、溶展塗工法により作製した貼付剤（比較例３、比較例４及び比較例５）に比べて分解物の混在量が非常に少ないという結果が得られた。

[0052] （２）貼付剤の苛酷経時後の分解物合計量の変化（１）

実施例１及び比較例１、比較例３及び比較例４で作製した貼付剤につき、苛酷条件下（６０℃）で１週間及び２週間経過後の分解物合計量を前述の［分解物混在量　測定手順］に従い測定した。

得られた結果を表２及び表３に示す。

[0053] [表2]

表２

粘着剤	OH基含有 アクリル系粘着剤					
貼付剤No./塗工法	実施例1 / 軟膏塗工			比較例3 / 溶展塗工		
時間経過	製造直後	1週間後	2週間後	製造直後	1週間後	2週間後
分解物合計量※	0.191	0.280	0.345	0.783	0.946	1.104
変化量(傾き)※※	0.0772			0.1607		

※　数値はリバスチグミンに対する質量%を表す。
※※　時間経過に対する分解物合計量のプロットより求めた近似直線の傾き

[表3]

表３

粘着剤	COOH基含有 アクリル系粘着剤					
貼付剤No./塗工法	比較例1 / 軟膏塗工			比較例4 / 溶展塗工		
時間経過	製造直後	1週間後	2週間後	製造直後	1週間後	2週間後
分解物合計量※	0.126	0.454	0.682	0.310	0.776	1.388
変化量(傾き)※※	0.2780			0.5389		

※　数値はリバスチグミンに対する質量%を表す。
※※　時間経過に対する分解物合計量のプロットより求めた近似直線の傾き

[0054] 表２及び表３に示すように、ヒドロキシ基含有アクリル系粘着剤、並びにカルボキシル基含有アクリル系粘着剤を用いたいずれの貼付剤においても、軟膏塗工法により作製した貼付剤（実施例１及び比較例１）が、溶展塗工法

により作製した貼付剤（比較例３及び比較例４）に比べて２週間経過後の分解物の混在量が非常に少ないという結果が得られた。

また、軟膏塗工法により作製した貼付剤において、ヒドロキシ基含有アクリル系粘着剤を用いた貼付剤（実施例１）が、カルボキシル基含有アクリル系粘着剤を用いた貼付剤（比較例１）と比べて２週間後の分解物の量が少ないという結果が得られた。

さらに、分解物合計の混在量の時間変化量を、時間経過に対する分解物合計量のプロットより求めた近似直線の傾きとして比較すると、ヒドロキシ含有アクリル系粘着剤を用い、軟膏塗工法により作製した貼付剤が最も傾きが小さく、即ち、最も分解物合計量の時間変化量が小さく、安定性が高いとする結果が得られた。

[0055] ＜貼付剤の作製（２）＞

［実施例２］

粘着剤層の厚みを６０μｍとした以外は、実施例１と同様の方法で貼付剤を作製した。

[0056] ［実施例３］

アクリル粘着剤としてＤＵＲＯ－ＴＡＫ（登録商標）８７－２５１６（ヘンケル社）に替えてＤＵＲＯ－ＴＡＫ（登録商標）８７－２２８７（ヒドロキシ基含有、ヘンケル社）を使用し、粘着剤層の厚みを６０μｍとした以外は、実施例１と同様の方法で貼付剤を作製した。

[0057] ［比較例６］

アクリル粘着剤としてＤＵＲＯ－ＴＡＫ（登録商標）８７－２５１６（ヘンケル社）に替えてＭＡＳ６８３（ピロリドン環含有アクリル系粘着剤、コスメディ製薬（株））を使用し、粘着剤層の厚みを６０μｍとした以外は、実施例１と同様の方法で貼付剤を作製した。

[0058] ［比較例７：市販品］

比較例７としてリバスチグミンを含有する市販の貼付剤であるリバスタッチ（登録商標）パッチ１８ｍｇ（小野薬品工業（株）製）を用いた。

[0059] ＜貼付剤の安定性評価（２）＞

（３）貼付剤の苛酷経時後の分解物合計量の変化（２）

実施例２及び実施例３、並びに比較例６及び比較例７で作製した貼付剤につき、製造直後、並びに苛酷条件下（６０℃）で１週間及び２週間経過後の分解物合計量を前述の［分解物混在量　測定手順］に従い測定した。

得られた結果を表４及び表５に示す。

[0060] [表4]

表４

粘着剤	OH基含有 アクリル系粘着剤								
貼付剤No.	実施例1（再掲）			実施例2			実施例3		
時間経過	直後	1W	2W	直後	1W	2W	直後	1W	2W
分解物合計量※	0.191	0.280	0.345	0.145	0.324	0.288	0.142	0.218	0.229
変化量（傾き）※※	0. 0772			0. 0717			0. 0432		

※　数値はリバスチグミンに対する質量％を表す。

※※　時間経過に対する分解物合計量のプロットより求めた近似直線の傾き

[表5]

表５

粘着剤	COOH基含有アクリル系粘着剤			ピロリドン系粘着剤			市販品：リバスタッチ		
貼付剤No.	比較例1（再掲）			比較例6			比較例7		
時間経過	直後	1W	2W	直後	1W	2W	直後	1W	2W
分解物合計量※	0.126	0.454	0.682	0.550	0.722	0.722	0.169	0.322	0.376
変化量（傾き）※※	0. 2780			0. 0858			0. 1033		

※　数値はリバスチグミンに対する質量％を表す。

※※　時間経過に対する分解物合計量のプロットより求めた近似直線の傾き

[0061] 表４及び表５に示すように、ヒドロキシ基含有アクリル系粘着剤を用いた貼付剤（実施例１～実施例３）は、ヒドロキシ基含有アクリル系粘着剤以外を用いた貼付剤（比較例１及び比較例６）並びに市販の貼付剤（比較例７）と比べて２週間経過後の分解物の混在量（合計量）が少ないという結果が得られた。

また、時間経過に対する分解物合計量のプロットより求めた近似直線の傾

きとして算出した分解物合計の混在量の時間変化量においても、ヒドロキシ基含有アクリル系粘着剤を用いた貼付剤（実施例１～実施例３）が他の貼付剤と比べて傾きが小さく、安定性が高いとする結果が得られた。

[0062] ＜貼付剤の性能評価＞

実施例１及び比較例３の貼付剤を用い、下記手順にて対ガラス板保持力及びプローブタックの測定を行った。

[0063] （１）対ガラス板保持力

対ガラス板保持力の測定はＪＩＳ　Ｚ－０２３７に準じ、温度２３℃、５０％ＲＨ雰囲気下で、幅１２ｍｍの試料をガラス板に１２ｍｍ×２０ｍｍの面積となるように貼付し、２ｋｇのゴムロールで３００ｍｍ／分の速度で１往復圧着した。２０分放置後、粘着シートが垂直に垂れ下がるように吊るし、１００ｇの荷重を加えて、１５分後及び３０分後のズレ長さを測定した。得られた結果を表６に示す。

[0064] （２）プローブタック

プローブタックの測定はＪＩＳ　Ｚ－０２３７（１９９１）の参考５に準じ、ニチバンプローブタックテスターを用い、温度２３℃、５０％ＲＨ雰囲気下で、直径５ｍｍの金属性の円柱プローブの平滑な先端の面を、粘着剤の表面に０．９８Ｎ／ｃｍ^2（１００±１ｇｆ／ｃｍ^2）の荷重をかけて１．０±０．１秒間接着させ、毎秒１０±０．１ｍｍとして引き剥したときの抵抗値を測定した。得られた結果を表６に示す。

[0065] [表6]

表６

粘着剤		OH基含有アクリル系粘着剤	
塗工法		軟膏塗工	溶展塗工
貼付剤No.		実施例1	比較例3
対ガラス板保持力 (mm／12×20mm, 荷重100g)	15分後	0．9	2．1
	30分後	2．1	落下
プローブタック(N/5mmΦ)		5．54	5．10

[0066] 表６に示すように、軟膏塗工法を用いて作製した実施例１の貼付剤は、溶展塗工法を用いて作製した比較例３の貼付剤に比べ、対ガラス板保持力及びプローブタックの何れにおいても優れるとする結果が得られた。

[0067] ＜貼付剤の作製（３）＞

［実施例４］

アクリル粘着剤としてＤＵＲＯ－ＴＡＫ（登録商標）８７－２５１６（ヘンケル社）に替えてＤＵＲＯ－ＴＡＫ（登録商標）８７－２２８７（ヒドロキシ基含有、ヘンケル社）を使用し、粘着剤層の厚みを６０μｍとし、作製した製剤の包材への密封後に窒素置換を行わなかった以外は、実施例１と同様の方法で貼付剤を作製した。

[0068] ［比較例８］

アクリル粘着剤としてＤＵＲＯ－ＴＡＫ（登録商標）８７－２５１６（ヘンケル社）に替えてＭＡＳ６８３（ピロリドン環含有アクリル系粘着剤、コスメディ製薬（株））を使用し、粘着剤層の厚みを６０μｍとし、作製した製剤の包材への密封後に窒素置換を行わなかった以外は、実施例１と同様の方法で貼付剤を作製した。

[0069] ＜貼付剤の安定性評価（３）＞

（４）貼付剤の苛酷経時後の分解物合計量の変化（３）

実施例４並びに比較例８で作製した貼付剤につき、製造直後、並びに苛酷条件下（６０℃）で２週間経過後の分解物合計量を前述の［分解物混在量測定手順］に従い測定した。

得られた結果を表７に示す。

[0070]

[表7]

表７

粘着剤	OH基含有アクリル系粘着剤				ピロリドン系粘着剤				(参考)ﾘﾊﾞｽﾀｯﾁ	
貼付剤No.	実施例3(再掲)		実施例4		比較例6(再掲)		比較例8		比較例7(再掲)	
窒素置換	あり		なし		あり		なし		－	
時間経過	直後	2W	直後	2W	直後	2W	直後	2W	直後	2W
分解物合計量※	0.142	0.229	0.097	0.476	0.550	0.722	0.716	1.195	0.169	0.376
変化量(傾き)※※	0.0432		0.1895		0.0858		0.2395		0.1033	

※　数値はリバスチグミンに対する質量%を表す。
※※　時間経過に対する分解物合計量のプロットより求めた近似直線の傾き

[0071] 表７に示すように、作製した製剤を、最内層がポリアクリロニトリルを主成分とするアルミ包材に密封した後、真空ガス包装機を用いて包材内の窒素置換を行うことにより、２週間経過後の分解物の混在量（合計量）がより少なく、時間経過に対する分解物合計量のプロットより求めた近似直線の傾きとして算出した分解物合計の混在量の時間変化量が小さく、より一層安定性が高い貼付剤とすることができるという結果が得られた。

[0072] ＜貼付剤の作製（４）＞

[0073] ［実施例５］

アクリル系粘着剤としてＤＵＲＯ－ＴＡＫ（登録商標）８７－２５１６（ヘンケル社）単独使用に替えてＤＵＲＯ－ＴＡＫ（登録商標）８７－２５１６（ヒドロキシ基含有、ヘンケル社）とＤＵＲＯ－ＴＡＫ（登録商標）８７－２２８７（ヒドロキシ基含有、ヘンケル社）を当量ずつ併用し、作製した製剤を最内層がポリアクリロニトリルを主成分とするアルミ包材に替えて酸素吸収剤を含有する包材としてオキシキャッチ（登録商標）（共同印刷（株）製）を用いた以外は、実施例１と同様の方法で貼付剤を作製した。

[0074] ＜貼付剤の安定性評価（４）＞

（５）貼付剤の苛酷経時後の分解物合計量の変化（４）

実施例５で作製した貼付剤につき、製造直後、並びに苛酷条件下（６０℃）で１週間経過後の分解物合計量を前述の［分解物混在量　測定手順］に従

い測定した。

得られた結果を表８に示す。

[0075] [表8]

表８

粘着剤	OH基含有 アクリル系粘着剤		(参考)リバスタッチ	
貼付剤No.	実施例5		比較例7(再掲)	
時間経過	直後	1W	直後	1W
分解物合計量※	0.185	0.273	0.169	0.322
変化量(傾き)※※	0.0880		0.1033	

※ 数値はリバスチグミンに対する質量%を表す。

※※ 時間経過に対する分解物合計量のプロットより求めた近似直線の傾き

[0076] 表８に示すように、作製した製剤を、最内層がポリアクリロニトリルを主成分とするアルミ包材に替えて酸素吸収剤を含有する包材に密封することにより、より一層安定性が高い貼付剤とすることができるという結果が得られた。

請求の範囲

［請求項1］ 支持体、該支持体上に設けられたリバスチグミン含有層、該リバスチグミン含有層上に設けられた粘着剤層及び剥離ライナーからなるアルツハイマー病治療用貼付剤、又は、支持体、該支持体上に設けられた粘着剤層、該粘着剤層上に設けられたリバスチグミン含有層及び剥離ライナーからなるアルツハイマー病治療用貼付剤であって、

前記リバスチグミン含有層は、リバスチグミン及び（メタ）アクリル酸アルキルエステル樹脂を含有し、

前記粘着剤層は、ヒドロキシ基を有する（メタ）アクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤からなり、

但し前記リバスチグミン含有層及び粘着剤層は、いずれも抗酸化剤を含有していない、

貼付剤。

［請求項2］ 前記リバスチグミン含有層がリバスチグミンを含有する溶液を用いて、１℃以上６０℃未満の条件下で形成されてなる層である、請求項１記載のアルツハイマー病治療用貼付剤。

［請求項3］ 前記リバスチグミン含有層が、該層の全質量に対して２０乃至９５質量％のリバスチグミンを含有する、請求項１又は請求項２に記載のアルツハイマー病治療用貼付剤。

［請求項4］ 前記リバスチグミン含有層が、１０乃至８０μｍの厚みを有する層であり、前記粘着剤層が、１０乃至１００μｍの厚みを有する層である、請求項１乃至請求項３のうち何れか一項に記載のアルツハイマー病治療用貼付剤。

［請求項5］ アルツハイマー病治療用貼付剤を製造する方法であって、

支持体上に、リバスチグミンを含有する溶液を塗工し、リバスチグミン含有層を形成するリバスチグミン層形成工程、

剥離ライナー上に、アクリル系粘着剤を含有する溶液を塗工し、粘着剤層を形成する粘着剤層形成工程、及び

該支持体上に形成されたリバスチグミン含有層と、該剥離ライナー上に形成された粘着剤層とを貼り合わせる貼付剤形成工程を含み、
前記リバスチグミンを含有する溶液は、リバスチグミン及び（メタ）アクリル酸アルキルエステル樹脂を含有し、
前記アクリル系粘着剤を含有する溶液は、ヒドロキシ基を有する（メタ）アクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤を含有し、
前記リバスチグミンを含有する溶液及びアクリル系粘着剤を含有する溶液は、いずれも抗酸化剤を含有していない、
方法。

［請求項6］ アルツハイマー病治療用貼付剤を製造する方法であって、
支持体上に、アクリル系粘着剤を含有する溶液を塗工し、粘着剤層を形成する粘着剤層形成工程、
剥離ライナー上に、リバスチグミンを含有する溶液を塗工し、リバスチグミン含有層を形成するリバスチグミン層形成工程、及び
該支持体上に形成された粘着剤層と、該剥離ライナー上に形成されたリバスチグミン含有層とを貼り合わせる貼付剤形成工程を含み、
前記リバスチグミンを含有する溶液は、リバスチグミン及び（メタ）アクリル酸アルキルエステル樹脂を含有し、
前記アクリル系粘着剤を含有する溶液は、ヒドロキシ基を有する（メタ）アクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤を含有し、
前記リバスチグミンを含有する溶液及びアクリル系粘着剤を含有する溶液は、いずれも抗酸化剤を含有していない、
方法。

［請求項7］ アルツハイマー病治療用貼付剤を製造する方法であって、
支持体上に、アクリル系粘着剤を含有する溶液を塗工し、粘着剤層を形成する粘着剤層形成工程、
該粘着剤層上に、リバスチグミンを含有する溶液を塗工し、リバスチグミン含有層を形成するリバスチグミン層形成工程、及び

該支持体上の粘着剤層上に形成されたリバスチグミン含有層と、剥離ライナーとを貼り合わせる貼付剤形成工程を含み、
前記リバスチグミンを含有する溶液は、リバスチグミン及び（メタ）アクリル酸アルキルエステル樹脂を含有し、
前記アクリル系粘着剤を含有する溶液は、ヒドロキシ基を有する（メタ）アクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤を含有し、
前記リバスチグミンを含有する溶液及びアクリル系粘着剤を含有する溶液は、いずれも抗酸化剤を含有していない、
方法。

［請求項8］ 前記リバスチグミン層形成工程が、１℃以上６０℃未満の温度条件下でリバスチグミンを含有する溶液を塗工する工程からなる、請求項５乃至請求項７のうち何れか一項に記載の方法。

［請求項9］ 前記粘着剤層形成工程後、且つ、貼付剤形成工程前に、粘着剤層を放冷又は強制冷却する冷却工程を更に含む、請求項５乃至請求項８のうち何れか一項に記載の方法。

［請求項10］ 前記冷却工程の前後に、更に熟成工程を含む、請求項９に記載の方法。

［請求項11］ 請求項１乃至請求項４のうち何れか一項に記載のアルツハイマー病治療用貼付剤、又は請求項５乃至請求項１０のうち何れか一項に記載の方法によって製造されたアルツハイマー病治療用貼付剤を、多層フィルム又は多層シートの積層体からなる包装体内に密封してなるアルツハイマー病治療用貼付剤製品であって、該包装体の最内層がポリアクリロニトリルを主成分として含有する層である、貼付剤製品。

［請求項12］ 請求項１乃至請求項４のうち何れか一項に記載のアルツハイマー病治療用貼付剤、又は請求項５乃至請求項１０のうち何れか一項に記載の方法によって製造されたアルツハイマー病治療用貼付剤を、多層フィルム又は多層シートの積層体からなる包装体内に密封してなるアルツハイマー病治療用貼付剤製品であって、該包装体は酸素吸収剤を含む

層を含有するフィルム又はシートを有するか、又は包装体内部に酸素吸収剤を別個に同封する、貼付剤製品。

［請求項13］ 請求項１乃至請求項４のうち何れか一項に記載のアルツハイマー病治療用貼付剤、又は請求項５乃至請求項１０のうち何れか一項に記載の方法によって製造されたアルツハイマー病治療用貼付剤を、多層フィルム又は多層シートの積層体からなる包装体内に密封してなるアルツハイマー病治療用貼付剤製品であって、該包装体内の雰囲気は窒素で置換され充満してなる、貼付剤製品。

［請求項14］ ポリエステルフィルムの支持体、該支持体上に設けられたリバスチグミン含有層、該リバスチグミン含有層上に設けられた粘着剤層及び剥離ライナーからなるアルツハイマー病治療用貼付剤であって、

前記リバスチグミン含有層は、リバスチグミン及び（メタ）アクリル酸アルキルエステル樹脂を含有し、

前記粘着剤層は、ヒドロキシ基を有する（メタ）アクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤を含み、

但し前記リバスチグミン含有層及び粘着剤層は、いずれも抗酸化剤及びカルボキシル基を有する（メタ）アクリル酸エステルを含有するアクリル系粘着剤を含まず、

貼付剤の製造日から苛酷条件下（６０℃）で２週間保管後のリバスチグミンの分解物の合計量がリバスチグミンの量に対して０．５０質量％未満である、貼付剤。