



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК  
*A61K 9/70* (2006.01)  
*A61K 31/452* (2006.01)  
*A61K 47/14* (2006.01)  
*A61K 47/34* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)  
*A61J 1/00* (2006.01)

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2010148799/15, 26.05.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
26.05.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
30.05.2008 JP 2008-143438

(43) Дата публикации заявки: 10.07.2012 Бюл. № 19

(45) Опубликовано: 20.05.2013 Бюл. № 14

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: EP 1437130 A1, 2004.07.14. WO 2008021113  
A2, 2008.02.21. EP 0635262 A2, 1995.01.25.  
EP 0529546 A1, 1993.03.03. RU 2117490 C1,  
1998.08.20.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 30.12.2010(86) Заявка РСТ:  
JP 2009/059588 (26.05.2009)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2009/145177 (03.12.2009)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364

(72) Автор(ы):

**СЕКИЯ Дзунити (JP),  
ХАНАТАНИ Акинори (JP),  
САКАМОТО Сатико (JP),  
МАРУЯМА Сумийо (JP),  
АКЕМИ Хитоси (JP)**

(73) Патентообладатель(и):

**НИТТО ДЕНКО КОРПОРЕЙШН (JP)****(54) СОДЕРЖАЩИЙ ДОНЕПЕЗИЛ АДГЕЗИВНЫЙ ПРЕПАРАТ И УПАКОВКА ДЛЯ НЕГО**

(57) Реферат:

Изобретение представляет собой адгезивный препарат, состоящий из нанесенного по меньшей мере на одну поверхность основы адгезивного слоя, состоящего из донепезила и акрилового адгезива, причем содержание воды в

адгезивном слое составляет 1000-8000 частей/млн. Посредством изобретения достигается улучшение высвобождения донепезила из адгезивного слоя, а также предотвращается изменение цвета адгезивного слоя с течением времени. 2 н. и 5 з.п.ф-лы, 23 пр., 4 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 9/70* (2006.01)  
*A61K 31/452* (2006.01)  
*A61K 47/14* (2006.01)  
*A61K 47/34* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)  
*A61J 1/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2010148799/15, 26.05.2009**

(24) Effective date for property rights:  
**26.05.2009**

Priority:

(30) Convention priority:  
**30.05.2008 JP 2008-143438**

(43) Application published: **10.07.2012 Bull. 19**

(45) Date of publication: **20.05.2013 Bull. 14**

(85) Commencement of national phase: **30.12.2010**

(86) PCT application:  
**JP 2009/059588 (26.05.2009)**

(87) PCT publication:  
**WO 2009/145177 (03.12.2009)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, str.3, OOO  
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",  
pat.pov. A.V.Mitsu, reg.№ 364**

(72) Inventor(s):

**SEKIJa Dzuniti (JP),  
KhANATANI Akinori (JP),  
SAKAMOTO Satiko (JP),  
MARUJaMA Sumijo (JP),  
AKEMI Khitosi (JP)**

(73) Proprietor(s):

**NITTO DENKO KORPOREJShN (JP)**

(54) **DONEPEZIL-CONTAINING ADHESIVE MEDICATION AND PACKAGE FOR IT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.  
SUBSTANCE: invention represents adhesive medication, consisting of applied on at least one base surface adhesive layer, which consists of donepezil and acrylic adhesive agent, water content

in active layer constituting 1000-8000 fractions/mln.

EFFECT: improved release of donepezil from adhesive layer is achieved and change of adhesive layer colour with the course of time is prevented.

2 cl, 23 ex, 4 tbl

RU 2 481 826 C2

RU 2 481 826 C2

Область техники, к которой относится изобретение  
Настоящее изобретение относится к адгезивному препарату, содержащему донепезил, и его упаковке.

#### Уровень техники

5 Донепезил является основным лекарственным средством, которое обладает ингибирующим действием в отношении холинэстеразы и используется для лечения болезни Альцгеймера. Большинство страдающих болезнью Альцгеймера пациентов являются пожилыми людьми, и во многих случаях пожилые пациенты испытывают  
10 трудности с глотанием лекарственных препаратов, предназначенных для перорального приема. Кроме того, также существует много случаев, когда пациентам, у которых прогрессирует болезнь Альцгеймера, трудно брать лекарственные препараты, предназначенные для перорального приема. В таких случаях целесообразно использовать чрескожное, парентеральное введение донепезила.

15 Содержащие донепезил адгезивные препараты, имеющие содержащий донепезил адгезивный слой, нанесенный на основу, раскрыты, например, в выложенной заявке на патент Японии No. H11-315016 (Патентный Документ 1), заявках PCT WO 2003/032960 (Патентный Документ 2) и WO 2006/082728 (Патентный Документ 3) в  
20 качестве примеров осуществления такого чрескожного, парентерального введения донепезила.

Однако на основании полученных авторами настоящего изобретения результатов исследований было обнаружено, что при длительном хранении вышеуказанные адгезивные препараты, содержащие донепезил, подвергаются изменению цвета адгезивного слоя (такому как изменение тона, насыщенности или яркости). Даже если  
25 такое изменение цвета адгезивного слоя заключается только в незначительном изменении и совершенно не оказывает никакого отрицательного влияния на эффективность адгезивного препарата, оно вызывает у пациентов ощущение низкого  
30 качества этого препарата и заставляет их колебаться при принятии решения об его использовании. Более того, известные из уровня техники, содержащие донепезил адгезивные препараты, как описано выше, в свежизготовленном состоянии обычно на вид имеют цвет от белого до светло-желтого (светло-коричневого), который крайне  
35 подвержен изменению цвета адгезивного слоя, которое легко распознается пациентами. Таким образом, несмотря на то что существует потребность в создании технологии по предотвращению изменения цвета адгезивного слоя, содержащего донепезил, с течением времени, его механизм до сих пор не изучен надлежащим образом.

40 С другой стороны, в области техники адгезивных препаратов известно, что при длительном хранении происходит изменение цвета адгезивного слоя, и известны технологии по его предотвращению, такие как те, которые раскрыты в патенте Японии No. 3124069 (Патентный Документ 4), выложенной заявке на патент Японии No. H11-047233 (Патентный Документ 5), японском переводе заявки PCT No. 2006-523637 (Патентный Документ 6) и японском переводе заявки PCT No. 2003-530442 (Патентный Документ 7). Однако в этих публикациях отсутствует любое указание на  
45 связанное со временем изменение цвета содержащего донепезил адгезивного препарата, или рекомендация, применимая к содержащему донепезил адгезивному препарату.

50 В то же время в выложенной заявке на патент Японии No. H3-034923 (Патентный Документ 8) раскрыт адгезивный препарат, содержащий эстрадиол, в котором содержание воды в адгезивном слое препарата предлагается сделать 1,0% по массе или

меньше с целью усиления впитывания эстрадиола через кожу и повышения долговременной стабильности. Кроме того, в заявке РСТ WO 1998/030210 (Патентный Документ 9) раскрыт адгезивный препарат, содержащий изосорбида нитрат, в котором содержание воды в адгезивной композиции предлагается сделать 0,5% по массе или меньше с целью усиления впитывания изосорбида нитрата через кожу. Однако во всех этих публикациях совершенно отсутствует любое упоминание о связанном со временем изменении цвета содержащего донепезил адгезивного препарата, или рекомендация, применимая к содержащему донепезил адгезивному препарату.

[Патентный Документ 1] Выложенная заявка на патент Японии No. H11-315016

[Патентный Документ 2] заявка РСТ WO 2003/032960

[Патентный Документ 3] заявка РСТ WO 2006/082728

[Патентный Документ 4] Патент Японии No. 3124069

[Патентный Документ 5] Выложенная заявка на патент Японии No. H11-047233

[Патентный Документ 6] Японский перевод заявки РСТ No. 2006-523637

[Патентный Документ 7] Японский перевод заявки РСТ No. 2003-530442

[Патентный Документ 8] Выложенная заявка на патент Японии No. H3-034923

[Патентный Документ 9] Заявка РСТ WO 1998/030210

### **Раскрытие изобретения**

#### **Проблемы, решаемые изобретением**

Целью настоящего изобретения является создание содержащего донепезил адгезивного препарата, который предотвращает изменение цвета адгезивного слоя с течением времени, и упаковки для него. Кроме того, целью настоящего изобретения является создание содержащего донепезил адгезивного препарата, который обладает улучшенным высвобождением донепезила из адгезивного слоя, и упаковки для него.

#### **Средства для решения проблем**

В результате проведения обширных исследований механизма изменения с течением времени цвета адгезивного слоя содержащего донепезил адгезивного препарата авторы настоящего изобретения обнаружили, что в адгезивном препарате, содержащем акриловый адгезив и донепезил, существует статистически значимая корреляция между изменением цвета с течением времени и содержанием воды в адгезивном слое и что изменение с течением времени цвета адгезивного слоя и ухудшение высвобождения донепезила из адгезивного слоя можно предотвратить путем поддержания надлежащего содержания воды в адгезивном слое, посредством чего осуществляется настоящее изобретение.

Конкретно, настоящее изобретение относится к следующим изобретениям (1)-(7):

(1) содержащий донепезил адгезивный препарат, включающий основу и адгезивный слой, нанесенный, по меньшей мере, на одну сторону основы, адгезивный слой, содержащий донепезил и акриловый адгезив, в котором содержание воды в адгезивном слое составляет 1000 частей/млн (ppm) или более;

(2) содержащий донепезил адгезивный препарат, описанный выше в (1), в котором содержание воды в адгезивном слое составляет 8000 частей/млн или менее;

(3) содержащий донепезил адгезивный препарат, описанный выше в (1), в котором содержание воды в адгезивном слое составляет 7000 частей/млн или менее;

(4) упаковка, включающая содержащий донепезил адгезивный препарат, имеющий основу и адгезивный слой, нанесенный, по меньшей мере, на одну сторону основы, адгезивный слой, содержащий донепезил и акриловый адгезив; и влагонепроницаемый карман, в которой адгезивный препарат помещен во влагонепроницаемый карман и

содержание воды в адгезивном слое поддерживается на уровне 1000 частей/млн или более;

(5) упаковка, описанная выше в (4), в которой содержание воды в адгезивном слое поддерживается на уровне 8000 частей/млн или менее;

(6) упаковка, описанная выше в (4), в которой содержание воды в адгезивном слое поддерживается на уровне 7000 частей/млн или менее; и

(7) упаковка, описанная выше в любом из (4)-(6), в которой адгезивный препарат и сиккатив помещены во влагонепроницаемый карман.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к следующим изобретениям (8)-(14):

(8) упаковка, включающая содержащий донепезил адгезивный препарат, имеющий основу и адгезивный слой, нанесенный, по меньшей мере, на одну сторону основы, адгезивный слой, содержащий донепезил и акриловый адгезив; и влагонепроницаемый карман, в которой содержащий донепезил адгезивный препарат помещен во влагонепроницаемый карман и содержание воды в адгезивном слое поддерживается на уровне 1000 частей/млн или более;

(9) упаковка, включающая содержащий донепезил адгезивный препарат, имеющий основу и адгезивный слой, нанесенный, по меньшей мере, на одну сторону основы, адгезивный слой, содержащий донепезил и акриловый адгезив; и влагонепроницаемый карман; и сиккатив, в котором содержащий донепезил адгезивный препарат и сиккатив помещены во влагонепроницаемый карман и содержание воды в адгезивном слое поддерживается на уровне 1000 частей/млн или более;

(10) упаковка, описанная выше в (8) или (9), в которой содержание воды в адгезивном слое составляет 8000 частей/млн или менее;

(11) упаковка, описанная выше в (8) или (9), в которой содержание воды в адгезивном слое составляет 7000 частей/млн или менее;

(12) способ предотвращения изменения цвета адгезивного слоя с течением времени, включающий: поддержание содержания воды в адгезивном слое содержащего донепезил адгезивного препарата, имеющего адгезивный слой, содержащий донепезил и акриловый адгезив, нанесенный, по меньшей мере, на одну сторону основы, на уровне 1000 частей/млн или более;

(13) способ предотвращения ухудшения высвобождения донепезила из адгезивного слоя, включающий: поддержание содержания воды в адгезивном слое содержащего донепезил адгезивного препарата, имеющего адгезивный слой, содержащий донепезил и акриловый адгезив, нанесенный, по меньшей мере, на одну сторону основы, на уровне 8000 частей/млн или менее; и

(14) способ предотвращения ухудшения высвобождения донепезила из адгезивного слоя, включающий: поддержание содержания воды в адгезивном слое содержащего донепезил адгезивного препарата, имеющего адгезивный слой, содержащий донепезил и акриловый адгезив, нанесенный, по меньшей мере, на одну сторону основы, на уровне 7000 частей/млн или менее.

#### **Полезный эффект от реализации изобретения**

Так как в соответствии с настоящим изобретением изменение с течением времени цвета адгезивного слоя может быть предотвращено, то может быть получен содержащий донепезил адгезивный препарат, обладающий повышенной долговременной стабильностью и надежностью. Кроме того, в более предпочтительном аспекте высвобождение донепезила из адгезивного слоя является улучшенным, и его ухудшение с течением времени может быть предотвращено. Таким

образом, доступность лекарственного средства эффективно повышается, и в результате этого также повышаются качество жизни и экономичность производства.

### **Описание вариантов осуществления изобретения**

Ниже приводится объяснение изобретения с использованием предпочтительных вариантов его осуществления.

В настоящем варианте осуществления изобретения содержащий донепезил адгезивный препарат имеет основу и адгезивный слой, нанесенный, по меньшей мере, на одну сторону основы.

### **Основа**

Несмотря на то что не существует особых ограничений для материала или формы основы, при условии, что она способна прочно удерживать на себе адгезивный слой, материал, который не позволяет донепезилу адгезивного слоя проникать через основу, что приводит к снижению процентного содержания донепезила в препарате (а именно, материал, который является непроницаемым для донепезила), является предпочтительным.

Конкретные примеры основы включают, в качестве неограничивающих примеров, простые пленки, сделанные из таких материалов, как полиэфир (такой как полиэтилентерефталат (ПЭТ)), нейлон, поливинилхлорид, полиэтилен, полипропилен, сополимер этилена и винилацетата, политетрафторэтилен или иономерная смола, металлическую фольгу и многослойные пленки, сформированные из одного или двух или более типов таких простых пленок.

Для улучшения сцепления с адгезивным слоем (адгезионных свойств) в качестве основы также могут быть использованы пористая пленка или слоистый материал, состоящий из пористой пленки и другой пленки или металлической фольги.

Конкретные примеры пористых пленок включают бумагу, тканый материал, нетканый материал (такой как полиэфирный нетканый материал или полиэтилентерефталатный нетканый материал), простые пленки, сделанные из полиэфира, нейлона, Сарана (название продукта), полиэтилена, полипропилена, сополимера этилена и винилацетата, поливинилхлорида, сополимера этилена с этилакрилатом или политетрафторэтилена, металлическую фольгу или полиэтилентерефталат, и многослойные пленки, сформированные из одного или двух или более типов таких простых пленок, которые были подвергнуты механическому перфорированию. Для обеспечения гибкости основы предпочтительным является использование бумаги, тканого материала, нетканого материала (такого как полиэфирный нетканый материал или полиэтилентерефталатный нетканый материал).

В случае использования такой пористой пленки, несмотря на то, что не существует особых ограничений для ее толщины, как правило, эта толщина составляет предпочтительно около 10-500 мкм, и в случае тонких адгезивных препаратов, наподобие пластыря или липкой ленты, эта толщина составляет предпочтительно около 1-200 мкм. Кроме того, в случае использования тканого материала или нетканого материала их плотность составляет предпочтительно от 5 до 30 г/м<sup>2</sup> для улучшения прочности сцепления.

Общая толщина основы, несмотря на то, что для нее не существует особых ограничений, составляет предпочтительно от 2 до 200 мкм и более предпочтительно от 10 до 50 мкм. Если общая толщина основы составляет менее 2 мкм, снижается удобство ее использования, например пригодность к длительной эксплуатации, тогда как, если общая толщина основы превышает 200 мкм, ухудшаются ее гибкость и способность принимать необходимую форму, что может стать причиной чувства

неудобства (ощущения жесткости) при использовании.

Для улучшения сцепления между основой и адгезивным слоем основу предпочтительно изготавливать из многослойной пленки, состоящей из непористой и пористой пленок, полученных из вышеуказанных материалов, и адгезивный слой  
5 наносить на сторону, выполненную из пористой пленки.

#### **Адгезивный слой**

Адгезивный слой содержит, по меньшей мере, донепезил и акриловый адгезив. Адгезивный слой наносится, по меньшей мере, на одну сторону вышеуказанной  
10 основы и также может быть нанесен, например, на обе стороны основы.

Термин донепезил обозначает в настоящем изобретении понятие, которое охватывает не только  $(\pm)$ -2-[(1-бензилпиперидин-4-ил) метил]-5,6-диметоксииндан-1-он (свободная форма), но также его фармакологически приемлемые соли и сложные эфиры. То есть, содержащийся в адгезивном слое донепезил может быть донепезилом  
15 (свободной формой), его фармакологически приемлемой солью или его сложным эфиром. Для усиления впитывания через кожу адгезивный слой предпочтительно содержит донепезил в свободной форме. Кроме того, далее в описании донепезил и донепезила гидрохлорид обобщенно именуется «донепезил», если специально не  
20 указано иное.

Несмотря на то что для содержания донепезила в адгезивном слое не существует особых ограничений, предпочтительно, чтобы оно находилось в диапазоне от 1 до 30% по массе и более предпочтительно в диапазоне от 3 до 20% по массе, принимая за  
25 основу общую массу адгезивного слоя. Если содержание донепезила составляет менее 1% по массе, то нельзя ожидать высвобождения эффективного для лечения количества донепезила, тогда как, если содержание донепезила превышает 30% по массе, то кроме достижения терапевтическим эффектом своего предела, это может быть также экономически невыгодно.

Под акриловым адгезивом, содержащимся в адгезивном слое, подразумевается такой адгезив, который содержит сложный алкиловый эфир (мет)акриловой кислоты. Термин «(мет)акриловый» означает в настоящем изобретении как акриловый, так и метакриловый. Акриловый адгезив предпочтительно является сополимером,  
30 существенным компонентом которого является мономер, имеющий полярную группу (такую как карбоксильную группу), например (мет)акриловая кислота, и, более предпочтительно, основным компонентом (основной составляющей молекулой)  
35 которого является сложный алкиловый эфир (мет)акриловой кислоты.

С целью облегчения реакции сшивки, улучшения прилипания к коже человека или растворимости лекарственного средства и тому подобного акриловый адгезив  
40 предпочтительно является сополимером сложного алкилового эфира (мет)акриловой кислоты (первый мономерный компонент) и винильного мономера, имеющего функциональную группу, способную участвовать в реакции сшивки (второй мономерный компонент), или сополимером, полученным путем дальнейшей  
45 сополимеризации этого полимера с еще одним другим мономером (третий мономерный компонент). Когда сополимер получают таким способом, то адгезионные свойства, растворимость лекарственного средства и тому подобное могут регулироваться в зависимости от типа и соотношения сополимеризуемых  
50 мономеров, что делает возможным увеличить количество модификаций получаемого сополимера.

Конкретные примеры сложного алкилового эфира (мет)акриловой кислоты (первого мономерного компонента) включают сложные алкиловые эфиры

(мет)акриловой кислоты, в которых алкильная группа является линейной, разветвленной или циклической алкильной группой, имеющей от 1 до 18 атомов углерода (например, метильная, этильная, пропильная, бутильная, пентильная, гексильная, циклогексильная, гептильная, октильная, 2-этилгексильная, нонильная, децильная, ундецильная, додецильная или тридецильная группа). Среди них предпочтительными являются сложные алкиловые эфиры (мет)акриловой кислоты, в которых алкильная группа является линейной, разветвленной или циклической алкильной группой, имеющей от 4 до 18 атомов углерода (например, бутильная, пентильная, гексильная, циклогексильная, гептильная, октильная, 2-этилгексильная, нонильная, децильная, ундецильная или тридецильная группа). Кроме того, для обеспечения адгезионных свойств при комнатной температуре более предпочтительным является использование мономерного компонента, который понижает температуру стеклования полимера, примеры таких мономерных компонентов включают сложные алкиловые эфиры (мет)акриловой кислоты, в которых алкильная группа является линейной, разветвленной или циклической алкильной группой, имеющей от 4 до 18 атомов углерода (например, бутильная, пентильная, гексильная, циклогексильная, гептильная, октильная или 2-этилгексильная группа, более предпочтительно бутильная, 2-этилгексильная или циклогексильная группа и особенно предпочтительно 2-этилгексильная группа). Среди них бутилакрилат, 2-этилгексилакрилат, 2-этилгексилметакрилат, циклогексилакрилат и циклогексилметакрилат являются особенно предпочтительными, тогда как 2-этилгексилакрилат является наиболее предпочтительным. При этом можно использовать как только один тип первого мономерного компонента, так и комбинацию из двух или более типов.

В вышеуказанном винильном мономере, имеющем функциональную группу, способную участвовать в реакции сшивки (второй мономерный компонент), примеры функциональных групп, способных участвовать в реакции сшивки, включают гидроксильную группу, карбоксильную группу и винильную группу, и среди них гидроксильные группы и карбоксильные группы являются предпочтительными. Конкретные примеры второго мономерного компонента включают сложный гидроксиэтиловый эфир (мет)акриловой кислоты, сложный гидроксипропиловый эфир (мет)акриловой кислоты, (мет)акриловую кислоту, итаконовую кислоту, малеиновую кислоту, малеиновый ангидрид, мезаконовую кислоту, цитраконовую кислоту и глутаконовую кислоту. Среди них акриловая кислота, метакриловая кислота, сложный гидроксиэтиловый эфир акриловой кислоты (и особенно сложный 2-гидроксиэтиловый эфир акриловой кислоты) являются предпочтительными с точки зрения пригодности, и акриловая кислота является наиболее предпочтительной. При этом можно использовать как только один тип второго мономерного компонента, так и комбинацию из двух или более типов.

Вышеуказанный другой мономер (третий мономерный компонент) используется главным образом для того, чтобы регулировать когезионную силу адгезивного слоя или чтобы регулировать растворимость и/или высвобождение донепезила.

Конкретные примеры этого третьего мономерного компонента включают сложные виниловые эфиры, такие как винилацетат или винилпропионат, простые виниловые эфиры, такие как простой метилвиниловый эфир или простой этилвиниловый эфир, виниламиды, такие как N-винил-2-пирролидон или N-винилкапролактан, сложные алкоксиэфиры (мет)акриловой кислоты, такие как сложный метоксиэтиловый эфир (мет)акриловой кислоты, сложный этоксиэтиловый эфир (мет)акриловой кислоты или



сложный тетрагидрофуриловый эфир (мет)акриловой кислоты, содержащие гидроксильную группу мономеры, такие как гидроксипропил(мет)акрилат или  $\alpha$ -гидроксиметилакрилат (который не служит сайтом сшивки, поскольку он используется в качестве третьего мономерного компонента), производные (мет)акриловой кислоты, имеющие амидную группу, такие как (мет)акриламид, диметил(мет)акриламид, N-бутил(мет)акриламид или N-оксиметил(мет)акриламид, сложные аминокислотные эфиры (мет)акриловой кислоты, такие как сложный аминокислотный эфир (мет)акриловой кислоты, сложный диметиламиноэтиловый эфир (мет)акриловой кислоты или сложный трет-бутиламиноэтиловый эфир (мет)акриловой кислоты, сложные алкоксиалкиленгликолевые эфиры (мет)акриловой кислоты, такие как сложный метоксиэтиленгликолевый эфир (мет)акриловой кислоты, сложный метоксидиэтиленгликолевый эфир (мет)акриловой кислоты, сложный метоксиполиэтиленгликолевый эфир (мет)акриловой кислоты или сложный метоксиполипропиленгликолевый эфир (мет)акриловой кислоты, (мет)акрилонитрилы, мономеры, содержащие сульфокислоту, такие как стиролсульфокислота, аллилсульфокислота, сульфопропил(мет)акрилат, акрилоил-оксинафталин-сульфокислота или акриламид-метилсульфокислота, и мономеры, содержащие винильную группу, такие как винилпиперидон, винилпиримидин, винилпиперазин, винилпиррол, винилимидазол, винилоксазол или винилморфолин. Среди них сложные виниловые эфиры и виниламиды являются предпочтительными, в частности винилацетат является предпочтительным сложным виниловым эфиром, и N-винил-2-пирролидон является предпочтительным виниламидом. При этом можно использовать как только один тип третьего мономерного компонента, так и комбинацию из двух или более типов.

Среди перечисленного акриловый адгезив предпочтительно является сополимером сложного 2-этилгексилового эфира акриловой кислоты, акриловой кислоты и N-винил-2-пирролидона, сополимером сложного 2-этилгексилового эфира акриловой кислоты, сложного 2-гидроксиэтилового эфира акриловой кислоты и винилацетата или сополимером сложного 2-этилгексилового эфира акриловой кислоты и акриловой кислоты, и более предпочтительно он является сополимером сложного 2-этилгексилового эфира акриловой кислоты, акриловой кислоты и N-винил-2-пирролидона.

В случае, когда акриловый адгезив является сополимером сложного алкилового эфира (мет)акриловой кислоты (первого мономерного компонента) и винильного мономера, имеющего функциональную группу, способную участвовать в реакции сшивки (второго мономерного компонента), массовое отношение сложного алкилового эфира (мет)акриловой кислоты (первого мономерного компонента) к винильному мономеру, имеющему функциональную группу, способную участвовать в реакции сшивки (второму мономерному компоненту), составляет предпочтительно 99-85:1-15 и более предпочтительно 99-90:1-10.

Кроме того, в случае, когда акриловый адгезив является сополимером сложного алкилового эфира (мет)акриловой кислоты (первого мономерного компонента), винильного мономера, имеющего функциональную группу, способную участвовать в реакции сшивки (второго мономерного компонента), и еще одного другого мономера (третьего мономерного компонента), массовое отношение сложного алкилового эфира (мет)акриловой кислоты (первого мономерного компонента) к винильному мономеру, имеющему функциональную группу, способную участвовать в реакции сшивки (второму мономерному компоненту), и к еще одному другому мономеру

(третьему мономерному компоненту) составляет предпочтительно 40-94:1-15:5-50 и более предпочтительно 50-89:1-10:10-40.

Обычно температура стеклования акрилового адгезива, несмотря на то, что она 5  
меняется в зависимости от химического состава полимера, составляет  
предпочтительно от -100 до -10°C и предпочтительно от -90 до -20°C с точки зрения  
адгезионных свойств адгезивного препарата.

Несмотря на то что для содержания акрилового адгезива в адгезивном слое не  
10  
существует особых ограничений, предпочтительно оно находится в диапазоне от 10  
до 90% по массе, более предпочтительно в диапазоне от 20 до 80% по массе и еще  
более предпочтительно в диапазоне от 30 до 70% по массе, принимая за основу общую  
массу адгезивного слоя.

Акриловый адгезив может быть получен с использованием подходящих известных  
15  
стандартных приемов в соответствии с обычными способами. Несмотря на то что не  
существует особых ограничений для способа, применяемого для полимеризации  
акрилового адгезива, пример способа полимеризации состоит из добавления  
инициатора полимеризации (такого как пероксид бензоила или  
азобисизобутиронитрил) к каждому из вышеуказанных мономеров в растворителе  
20  
(таком как этилацетат) и последующего обеспечения протекания реакции в течение 5-  
48 часов при 50-70°C.

Кроме вышеуказанного акрилового адгезива, адгезивный слой может также  
содержать другие адгезивы. Примеры других адгезивов включают, в качестве  
25  
неограничивающих примеров, адгезивы на основе каучука, такие как силиконовый  
каучук, полиизопреновый каучук, полиизобутиленовый каучук, бутадиенстирольный  
каучук, стирол-изопрен-стирольный блоксополимерный каучук или стирол-бутадиен-  
стирольный блоксополимерный каучук, силиконовые адгезивы и адгезивы на основе  
виниловых полимеров, такие как поливиниловый спирт, простые поливинилалкиловые  
30  
эфирные или поливинилацетат. Предпочтительные примеры адгезивов на основе  
каучука включают полиизобутилен и стирол-диен-стирольный блоксополимер (такой  
как стирол-бутадиен-стирольный блоксополимер (СБС) или стирол-изопрен-  
стирольный блоксополимер (СИС)). Можно использовать как только один тип этого  
другого адгезива, так и комбинацию из двух или более типов.

Для создания ощущения мягкости при использовании и уменьшения боли и  
35  
раздражения кожи, возникающих при отделении препарата от кожи из-за действия  
силы адгезии, адгезивный слой также может содержать жидкий компонент. Жидкий  
компонент может быть включен для улучшения впитывания донепезила через кожу и  
40  
повышения его стабильности при хранении или для повышения растворимости  
донепезила в адгезиве. Несмотря на то что не существует особых ограничений для  
жидкого компонента, при условии, что при комнатной температуре он представляет  
собой жидкость, он предпочтительно обладает пластифицирующим действием и  
совместим с вышеуказанным адгезивным полимером, входящим в состав адгезива.

Жидкий компонент является предпочтительно органическим жидким компонентом  
45  
с точки зрения совместимости с адгезивным слоем. Конкретные примеры  
органического жидкого компонента включают сложные алкиловые эфиры жирных  
кислот (такие как сложные эфиры низших первичных спиртов, имеющих от 1 до 4  
50  
атомов углерода, и насыщенных или ненасыщенных жирных кислот, имеющих от 12  
до 16 атомов углерода), насыщенные или ненасыщенные жирные кислоты, имеющие  
от 8 до 10 атомов углерода (такие как каприловая кислота (октановая кислота, C8),  
пеларгоновая кислота (нонановая кислота, C9), каприновая кислота (декановая

кислота, С10) или лауриновая кислота (С12)), гликоли, такие как этиленгликоль, диэтиленгликоль, триэтиленгликоль, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль или полипропиленгликоль, масла, такие как оливковое масло, касторовое масло, сквален или ланолин, органические растворители, такие как этилацетат, этиловый спирт, 5 диметилдецилсульфоксид, децилметилсульфоксид, диметилсульфоксид, диметилформамид, диметилацетамид, диметиллауриламид, додецилпирролидон, изосорбит или олеиловый спирт, жидкие поверхностно-активные вещества, пластификаторы, такие как диизопропиладипат, сложные эфиры фталевой кислоты 10 или диэтилсебацинат, и углеводороды, такие как жидкий парафин. Кроме того, другие примеры включают этоксилированный стеариловый спирт, сложные эфиры глицерина (те, которые остаются жидкими при комнатной температуре), изотридециловый мирилат, N-метилпирролидон, этилолеат, олеиновую кислоту, диизопропиладипат, октилпальмитат, 1,3-пропандиол и глицерин. Среди них сложные 15 алкиловые эфиры жирных кислот, насыщенные жирные кислоты, углеводороды и органические растворители являются предпочтительными с точки зрения стабильности препарата и тому подобного, при этом сложные алкиловые эфиры жирных кислот являются более предпочтительными. Можно использовать как только один тип этого органического жидкого компонента, так и комбинацию из двух или 20 более типов.

С точки зрения совместимости с адгезивным слоем и тому подобного органический жидкий компонент является предпочтительно сложным алкиловым эфиром жирной кислоты и более предпочтительно сложным эфиром низшего первичного спирта, 25 имеющего от 1 до 4 атомов углерода, и насыщенной или ненасыщенной жирной кислоты, имеющей от 12 до 16 атомов углерода. В настоящем изобретении насыщенная или ненасыщенная жирная кислота, имеющая от 12 до 16 атомов углерода, является предпочтительно насыщенной жирной кислотой, и низший 30 первичный спирт, имеющий от 1 до 4 атомов углерода, может быть линейным или разветвленным. Предпочтительные примеры жирных кислот, имеющих от 12 до 16 атомов углерода, включают лауриновую кислоту (С12), миристиновую кислоту (С14) и пальмитиновую кислоту (С16), тогда как предпочтительные примеры низших первичных спиртов, имеющих от 1 до 4 атомов углерода, включают изопропиловый 35 спирт, этиловый спирт, метиловый спирт и пропиловый спирт. Особенно предпочтительные примеры сложных алкиловых эфиров жирных кислот включают изопропилмирилат, этиллаурат и изопропилпальмитат.

Кроме того, в случае использования сложного алкилового эфира жирной кислоты, 40 для улучшения впитывания донепезила через кожу жирная кислота, имеющая от 8 до 10 атомов углерода, и/или глицерин могут быть использованы в комбинации со сложным алкиловым эфиром жирной кислоты.

Несмотря на то что для содержания жидкого компонента в адгезивном слое не существует особых ограничений, предпочтительно оно составляет от 10 до 80% по 45 массе, более предпочтительно от 20 до 70% по массе и еще более предпочтительно от 30 до 60% по массе, принимая за основу общую массу адгезивного слоя. Если входящее в состав препарата количество жидкого компонента составляет менее 10% по массе, то удовлетворительное ощущение мягкости не может быть достигнуто из-за 50 недостаточной пластификации адгезивного слоя, вследствие чего не достигается соответствующий эффект уменьшения раздражения кожи, и наоборот если входящее в состав препарата количество жидкого компонента превышает 80% по массе, то когезионная сила адгезивного слоя не может удержать в адгезивном слое жидкий

компонент, что является причиной появления цветowych дефектов на поверхности адгезивного слоя, а также является причиной того, что сила адгезии становится чрезмерно слабой, вследствие чего увеличивается вероятность отклеивания препарата от поверхности кожи во время использования.

Адгезивный слой также может содержать хлорид металла. В результате содержания в адгезивном слое хлорида металла происходит уменьшение ослабления когезионной силы адгезивного слоя, когда адгезивный препарат прикреплен к коже человека, а также уменьшается вероятность когезионного разрушения при отклеивании препарата.

Конкретные примеры хлорида металла включают, в качестве неограничивающих примеров, хлориды щелочных металлов, такие как хлориды натрия или калия, хлориды щелочноземельных металлов, такие как хлориды кальция, магния или алюминия, хлорид олова и хлорид железа. С точки зрения наилучшей безопасности и способности предотвращать ослабление когезионной силы адгезивного слоя хлорид натрия, хлорид кальция, хлорид алюминия, хлорид олова и хлорид железа являются предпочтительными, хлорид натрия и хлорид кальция являются более предпочтительными и хлорид натрия является особенно предпочтительным. Можно использовать как только один из этих типов хлорида металла, так и комбинацию из двух или более типов.

Несмотря на то что для содержания хлорида металла в адгезивном слое не существует особых ограничений, предпочтительно, чтобы оно находилось в диапазоне от 0,1 до 20% по массе, более предпочтительно от 0,5 до 15% по массе и наиболее предпочтительно от 1 до 10% по массе, принимая за основу общую массу адгезивного слоя. Если входящее в состав препарата количество хлорида металла составляет менее 0,1% по массе, то эффект предотвращения ослабления когезионной силы адгезивного слоя может быть недостаточным, и наоборот, если входящее в состав препарата количество хлорида металла превышает 20% по массе, то, хотя эффект предотвращения достигается, хлорид металла не может быть равномерно распределен в адгезиве (адгезивном полимере), что является причиной плохого внешнего вида препарата.

Хлорид металла может быть образован в процессе формирования адгезивного слоя путем нейтрализации донепезила гидрохлорида содержащим металл неорганическим основанием, при смешивании их в растворителе и дальнейшем перемешивании. В результате раствор лекарственного средства, содержащий хлорид металла, может быть получен без добавления хлорида металла, и при использовании такого раствора лекарственного средства, содержащего хлорид металла, обеспечивается присутствие хлорида металла вместе с донепезилом в готовом адгезивном слое. Примеры таких содержащих металл неорганических оснований включают, в качестве неограничивающих примеров, неорганические основания щелочных металлов или щелочноземельных металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, гидроксид магния, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия, карбонат натрия или карбонат калия. С точки зрения уменьшения вероятности образования побочных продуктов гидроксида щелочных металлов или щелочноземельных металлов являются предпочтительными, гидроксид натрия, гидроксид кальция и гидроксид магния являются более предпочтительными, и гидроксид натрия является особенно предпочтительным. Кроме того, после образования хлорида металла путем нейтрализации донепезила гидрохлорида содержащим металл неорганическим основанием хлорид металла может быть

дополнительно добавлен в получившийся в итоге раствор, содержащий лекарственное средство (донепезил).

Адгезивный слой при необходимости также может содержать сшивающий агент. Конкретные примеры сшивающих агентов включают, в качестве неограничивающих примеров, пероксиды (такие как пероксид бензоила), оксиды металлов (такие как алюмометасиликат магния), полифункциональные изоцианатные соединения, металлорганические соединения (такие как аланинат циркония, аланинат цинка, ацетат цинка, двойная глициновокислая соль цинка и аммония или соединения титана), алкоголяты металлов (такие как тетраэтилтитанат, тетраизопропилтитанат, изопропилат алюминия или втор-бутрират алюминия) и металло-хелатные соединения (такие как дипропоксид-бис(ацетилацетонат)титана, тетраоктиленгликоль титанат, изопропилат алюминия, диизопропилат этилацетоацетата алюминия, трис(этилацетоацетат)алюминия или трис(ацетилацетонат)алюминия). Среди них пероксиды, оксиды металлов, металлорганические соединения, алкоголяты металлов и металло-хелатные соединения являются предпочтительными с точки зрения способности эффективно образовывать шивки в присутствии донепезила, тогда как алкоголяты металлов и металло-хелатные соединения являются более предпочтительными. С точки зрения облегчения получения сшитых структур, имеющих подходящую плотность шивки, металло-хелатные соединения, такие как диизопропилат этилацетоацетата алюминия, являются особенно предпочтительными. Можно использовать как только один из этих типов сшивающего агента, так и комбинацию из двух или более типов.

Несмотря на то что для содержания сшивающего агента в адгезивном слое не существует особых ограничений, и его количество, входящее в состав препарата, меняется в зависимости от типа сшивающего агента и используемого адгезива, как правило, входящее в состав препарата количество сшивающего агента составляет предпочтительно от 0,1 до 1,0 массовых частей, более предпочтительно от 0,1 до 0,6 массовых частей и еще более предпочтительно от 0,2 до 0,5 массовых частей, принимая за основу 100 массовых частей адгезива. Если входящее в состав препарата количество сшивающего агента составляет менее 0,1 массовых частей, то число сайтов шивки становится очень небольшим, что делает невозможным придание адгезивному слою необходимой когезионной силы, в результате чего возникает риск того, что на коже будут находиться остатки адгезива и риск сильного раздражения кожи, из-за когезионного разрушения, возникающего при отклеивании препарата от кожи, если же входящее в состав препарата количество сшивающего агента превышает 1,0 массовую часть, то, хотя когезионная сила будет достаточно большой, необходимая сила адгезии может быть не получена, и также существует риск раздражения кожи, обусловленного присутствием остаточных количеств непрореагировавшего сшивающего агента.

Адгезивный слой при необходимости также может содержать добавки, такие как антиоксиданты, различные типы красителей, различные типы наполнителей, стабилизаторы, вещества, способствующие растворению лекарственного средства, или вещества, замедляющие растворение лекарственного средства. Примеры таких стабилизаторов или антиоксидантов включают, в качестве неограничивающих примеров, аскорбиновую кислоту, ее соли металлов или ее сложные эфиры, изоаскорбиновую кислоту или ее соли металлов, этилендиаминтетраацетат или его соли металлов, цистеин, ацетилцистеин, 2-меркаптобензимидазол, 2(3)-трет-бутил-4-гидроксианизол, 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол, пентаэритрит-тетраakis[3-(3',5',-ди-

трет-бутил-4'-гидроксифенил)пропионат], 3-меркапто-1,2-пропандиол, токоферол, токоферола ацетат, лютеин, кверцетин, гидрохинон, гидроксиметансульфинаты металлов, фосфорноватистую кислоту, метабисульфиты металлов, бисульфит натрия, сульфиты металлов и тиосульфаты металлов. При этом можно использовать как  
5 только один из типов этих химических соединений, так и комбинацию из двух или более типов. Общее содержание этих стабилизаторов и антиоксидантов предпочтительно находится в диапазоне от 0,0005 до 5% по массе, более предпочтительно в диапазоне от 0,001 до 3% по массе и еще более предпочтительно в  
10 диапазоне от 0,01 до 1% по массе, принимая за основу общую массу адгезивного слоя.

Толщина адгезивного слоя, несмотря на то, что для нее не существует особых ограничений, составляет предпочтительно от 20 до 300 мкм, более предпочтительно от 30 до 300 мкм и еще более предпочтительно от 50 до 300 мкм. Если толщина адгезивного слоя составляет менее 20 мкм, то, как правило, трудно получить  
15 необходимую силу адгезии и обеспечить содержание эффективного количества донепезила, если же толщина адгезивного слоя превышает 300 мкм, то, как правило, становится трудно наносить адгезивный слой.

Для того чтобы предотвратить изменение цвета с течением времени и повысить долговременную стабильность и надежность, содержание воды в адгезивном слое предпочтительно составляет 1000 частей/млн или более. В настоящем изобретении содержание воды в адгезивном слое означает массовую долю воды, содержащейся в адгезивном слое, определенную методом кулонометрического титрования по Карлу Фишеру, и в настоящем описании означает значение, определенное при условиях  
25 измерения, описанных в последующих примерах.

В настоящем варианте осуществления изобретения содержащий донепезил адгезивный препарат имеет адгезивный слой, содержащий в качестве своего основного компонента акриловый адгезив, и содержащийся в этом адгезивном  
30 препарате акриловый адгезив играет роль компонента, позволяющего легко поддерживать содержание воды в адгезивном слое на уровне 1000 частей/млн или более. Хотя причина этого не ясна, но высказываются предположения, что, так как акриловые адгезивы имеют в своей основной структуре полярные -COO- группы, они обладают более высоким сродством к воде, чем, например, адгезивные слои,  
35 содержащие в качестве своего основного компонента адгезив на основе каучука. На основании полученных авторами настоящего изобретения результатов исследований недавно было обнаружено, что изменения в содержании воды в таком адгезивном слое связаны с изменением цвета с течением времени, и было подтверждено, что  
40 изменение цвета адгезивного слоя с течением времени может быть предотвращено путем поддержания содержания воды в адгезивном слое на уровне 1000 частей/млн или более. Кроме того, несмотря на то что функциональные группы ранее описанного винильного мономера, имеющего функциональную группу, способную участвовать в реакции сшивки (второго мономерного компонента), или другого мономера (третьего  
45 мономерного компонента) могут вызывать изменение цвета адгезивного слоя в результате реакции с другими компонентами адгезивного слоя и тому подобного, акриловый адгезив является особенно эффективным с точки зрения своей способности легко предотвращать такое изменение цвета адгезивного слоя в случае использования адгезива, содержащего такой акриловый адгезив.  
50

Несмотря на то что не существует особых ограничений для верхнего предела содержания воды в адгезивном слое, для получения адгезивного препарата, обладающего улучшенным высвобождением донепезила из адгезивного слоя,

предпочтительно, чтобы оно находилось на уровне 8000 частей/млн или менее и более предпочтительно на уровне 7000 частей/млн или менее. Несмотря на то что не наблюдается однозначной тенденции высвобождения донепезила из адгезивного слоя, когда содержание воды в адгезивном слое находится в определенном диапазоне, высококачественный адгезивный препарат с высокой скоростью высвобождения донепезила неожиданно удалось получить при поддержании содержания воды в адгезивном слое на уровне 8000 частей/млн или менее. Кроме того, несмотря на то, что причина ухудшения высвобождения донепезила из адгезивного слоя с течением времени остается невыясненной, такое постепенное ухудшение неожиданно удалось предотвратить и получить адгезивный препарат, обладающий улучшенным высвобождением донепезила даже после длительного хранения, путем поддержания содержания воды в адгезивном слое на уровне 7000 частей/млн или менее.

Несмотря на то что не существует особых ограничений для способа, используемого для того, чтобы установить содержание воды в адгезивном слое в вышеуказанном диапазоне, известный способ может быть соответствующим образом выбран для этой цели. Содержание влаги в адгезивном слое колеблется в зависимости от относительной влажности окружающей среды (воздуха) и с течением времени приближается к равновесному влагосодержанию при данной температуре и влажности. То есть, если относительная влажность окружающей среды (воздуха) высока, содержание воды в адгезивном слое возрастает в результате абсорбции и/или адсорбции влаги адгезивным слоем. И наоборот, если относительная влажность окружающей среды (воздуха) является низкой, то, кроме того, что прекращается абсорбция влаги адгезивным слоем, происходит высвобождение влаги из адгезивного слоя, что приводит к уменьшению содержания воды в адгезивном слое. Таким образом, содержание воды в адгезивном слое можно контролировать путем регулирования температуры и/или относительной влажности окружающей среды (воздуха). Кроме того, регулировка температуры и/или относительной влажности окружающей среды (воздуха) может быть соответствующим образом проведена с помощью известного оборудования для кондиционирования воздуха.

Например, при производстве содержащего донепезил адгезивного препарата путем поддержания температуры воздуха  $20 \pm 10^\circ\text{C}$  и относительной влажности воздуха  $30 \pm 10\% \text{RH}$  во время операций вырезания и упаковки препарата и выдерживания препарата при этих условиях окружающей среды в течение периода времени от 30 минут до 48 часов, можно обеспечить содержание воды в адгезивном слое на уровне примерно 1000 частей/млн или более, предпочтительно от примерно 1000 до 8000 частей/млн, более предпочтительно от примерно 1000 до 7000 частей/млн и наиболее предпочтительно от примерно 2000 до 5000 частей/млн.

#### **Антиадгезионный покровный материал**

Для предохранения клейкой стороны адгезивного слоя непосредственно до начала использования адгезивный препарат имеет на адгезивном слое антиадгезионный покровный материал. То есть, содержащий донепезил адгезивный препарат предпочтительно выполнен таким образом, чтобы адгезивный слой был нанесен, по меньшей мере, на одну сторону основы, и антиадгезионный покровный материал был нанесен на клейкую сторону адгезивного слоя (сторону, противоположную стороне, прилегающей к основе).

Известный антиадгезионный покровный материал может быть соответствующим образом выбран для использования в качестве антиадгезионного покровного материала. Конкретные примеры антиадгезионных покровных материалов включают,

в качестве неограничивающих примеров, полимерные пленки, обладающие высокой антиадгезионной способностью, антиадгезионные покровные материалы, у которых антиадгезионный слой, выполненный из антиадгезионного агента, нанесен на поверхность материала-основы антиадгезионного покровного материала, и  
5 антиадгезионные покровные материалы, у которых полимерная пленка, обладающая высокой антиадгезионной способностью, как описано выше, нанесена в качестве антиадгезионного слоя на поверхность материала-основы антиадгезионного покровного материала. Антиадгезионный слой может быть сформирован, например,  
10 путем нанесения в виде жидкой фазы (покрытия) или наслаивания вышеуказанного антиадгезионного агента или материала из вышеуказанной полимерной пленки, обладающей высокой антиадгезионной способностью, на вышеуказанный материал-основу антиадгезионного покровного материала. Кроме того, антиадгезионная сторона антиадгезионного покровного материала может быть сформирована как  
15 только на одной стороне, так и на обеих сторонах материала-основы антиадгезионного покровного материала.

Примеры материала-основы антиадгезионного покровного материала включают, в качестве неограничивающих примеров, полимерные пленки, такие как  
20 полиэтилентерефталатная (ПЭТ) пленка, полиамидная пленка, полипропиленовая пленка, полиэтиленовая пленка, поликарбонатная пленка или полиэфирная (за исключением ПЭТ) пленка, металлизированные полимерные пленки, где металл напыляется на эти полимерные пленки, бумагу, такую как японская бумага, обычная бумага, крафт-бумага, пергамин или бумага, не содержащая древесной массы,  
25 материал-основу, изготовленный из волокнистого материала, такого как нетканый материал или тканый материал, и, металлическую фольгу.

Для антиадгезионного агента не существует особых ограничений, и его примеры включают полимеры, содержащие длинноцепочечные алкильные группы,  
30 кремнийорганические полимеры (антиадгезионного агенты на основе силикона) и фторсодержащие полимеры (антиадгезионного агенты на основе фторсодержащих полимеров).

Конкретные примеры полимерных пленок, обладающих высокой антиадгезионной способностью, как таковых включают, в качестве неограничивающих примеров,  
35 полиэтиленовые (в том числе из полиэтилена низкой плотности и линейного полиэтилена низкой плотности), полипропиленовые и этилен- $\alpha$ -олефиновые сополимеры (блоксополимеры или статистические сополимеры), включая сополимеры этилена и пропилена, а также полиолефиновые пленки полиолефиновых смол,  
40 состоящие из их смесей, и тефлоновые пленки.

Общая толщина антиадгезионного покровного материала, несмотря на то, что для нее не существует особых ограничений, обычно составляет предпочтительно 200 мкм или менее и более предпочтительно от 25 до 100 мкм.

Кроме того, покрывающий агент, такой как кремнийорганический полимер,  
45 фторсодержащий полимер или воск, может быть нанесен на обратную сторону основы содержащего донепезил адгезивного препарата без использования антиадгезионного покровного материала, и он может быть свернут в форме рулона.

### **Способ получения**

Несмотря на то что для способа получения содержащего донепезил адгезивного препарата не существует особых ограничений, его примером является простой способ,  
50 состоящий из операций приготовления смеси, содержащей, по меньшей мере, донепезил и акриловый адгезив, и нанесения этой смеси на основу путем покрытия.



Более конкретно, содержащий донепезил адгезивный препарат может быть получен путем приготовления смеси (раствора или суспензии) путем растворения или суспендирования донепезила, акрилового адгезива и при необходимости хлорида металла, стабилизатора или сшивающего агента и тому подобного, в растворителе, нанесенная полученной таким образом смеси на, по меньшей мере, одну сторону

основы путем покрытия и последующей сушки, и, после формирования таким образом на поверхности основы адгезивного слоя, наложение на него ранее описанного предохраняющего антиадгезионного покровного материала, если это необходимо. Кроме того, содержащий донепезил адгезивный препарат также может быть получен путем формирования адгезивного слоя на поверхности предохраняющего антиадгезионного покровного материала путем нанесения вышеуказанной смеси на, по меньшей мере, одну сторону антиадгезионного покровного материала путем

покрытия и последующей сушки, после чего проводят прикрепление основы к адгезивному слою антиадгезионного покровного материала. Примеры растворителей, используемых для приготовления вышеуказанной смеси, включают, в качестве неограничивающих примеров, этилацетат, толуол, гексан, 2-пропанол, метанол, этанол и воду. Кроме того, эти растворители также могут быть использованы для регулирования вязкости после добавления сшивающего агента.

В отношении адгезивного слоя при необходимости также может быть проведена процедура сшивки. Процедура сшивки адгезивного слоя является известной, ее примеры включают химическую сшивку (такую как сшивку с использованием сшивающего агента) и физическую сшивку (такую как сшивка под действием гамма излучения или других электронных лучей или под действием ультрафиолетового излучения), и она может быть осуществлена при помощи способов, обычно используемых в данной области техники. При этом для уменьшения вероятности отрицательного влияния процедуры сшивки на донепезил сшивка адгезивного слоя предпочтительно является химической сшивкой.

В случае выполнения процедуры химической сшивки с использованием сшивающего агента в адгезивный слой предпочтительно вводится функциональная группа, способная участвовать в реакции сшивки, такая как гидроксильная группа, карбоксильная группа или винильная группа. Введение функциональной группы, способной участвовать в реакции сшивки, само по себе может осуществляться известным способом. Например, введение в адгезивный слой может осуществляться путем добавления мономера, имеющего карбоксильную группу, такого как акриловая кислота или малеиновая кислота, и его сополимеризации во время синтеза акрилового адгезива. Кроме того, процедура химической сшивки адгезивного слоя также может проводиться способом, вызывающим межмолекулярную и внутримолекулярную сшивку во время реакции полимеризации, путем добавления мономера, имеющего две или более винильные группы, такого как дивинилбензол или диметакрилат этиленгликоля, и его сополимеризации во время синтеза акрилового адгезива.

В случае выполнения процедуры химической сшивки с использованием сшивающего агента предпочтительно выполнять операцию, в процессе которой адгезивный слой нагревают и выдерживают при температуре, равной или большей, чем температура реакции сшивки, эта операция называется процедурой выдерживания (стадией выдерживания). Температурный режим и время выдерживания на данном этапе надлежащим образом выбирают в соответствии с типом сшивающего агента и тому подобным, и, несмотря на то, что для них не существует особых ограничений, выдерживание обычно проводят в течение примерно 12-96 часов при

температуре примерно от 60 до 90°C и предпочтительно в течение примерно 24-72 часов при температуре примерно от 60 до 80°C.

#### **Содержащий донепезил адгезивный препарат**

В настоящем варианте осуществления изобретения содержащий донепезил адгезивный препарат может быть использован в качестве лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера. Кроме того, другие применения включают, в качестве неограничивающих примеров, предупреждение цереброваскулярной деменции и головных болей при мигрени.

Дозировка для взрослого человека и способ применения содержащего донепезил адгезивного препарата, несмотря на то, что они меняются в зависимости от возраста пациента, массы тела, симптомов и тому подобного, предпочтительно состоят из наложения адгезивного препарата, содержащего от 2 до 150 мг донепезила или донепезила гидрохлорида, на участок кожи размером от 5 до 120 см<sup>2</sup> на период от 1 до 7 дней.

При этом не существует особых ограничений для формы содержащего донепезил адгезивного препарата, при условии, что она обеспечивает возможность прикрепления препарата к коже. А именно, форма выполнения адгезивного препарата включает, например, ленту, лист, матрицу, емкость или пленку с контролируемым высвобождением.

#### **Упаковка, в которую помещен содержащий донепезил адгезивный препарат**

В настоящем варианте осуществления изобретения упаковка поддерживает содержание воды в адгезивном слое на уровне примерно 1000 частей/млн или более, предпочтительно на уровне примерно от 1000 до 8000 частей/млн и более предпочтительно на уровне примерно от 1000 до 7000 частей/млн, путем помещения вышеуказанного содержащего донепезил адгезивного препарата во влагонепроницаемый карман.

Влагонепроницаемый карман поддерживает влажность внутри кармана на постоянном уровне путем предотвращения проникновения влаги и может быть соответствующим образом выбран из числа таких карманов, часто и широко применяемых для этой цели. Ниже, в качестве конкретного примера влагонепроницаемого кармана, приводится описание многослойной пленки, имеющей состав слоев, состоящий из (А) слоя, который обеспечивает механическую прочность, (В) слоя, который задерживает влагу, и (С) слоя герметизирующего материала.

Конкретные примеры слоя, который обеспечивает механическую прочность (А), включают слои, состоящие из полиэтилена высокой плотности, полипропилена, полиамида, винилхлорида. Толщина слоя, который обеспечивает механическую прочность (А), составляет предпочтительно примерно от 10 до 100 мкм.

Конкретные примеры слоя, который задерживает влагу (В), включают металлическую фольгу, такую как алюминиевая фольга. Толщина слоя, который задерживает влагу (В), составляет предпочтительно примерно от 5 до 90 мкм.

Конкретные примеры слоя герметизирующего материала (С) включают слои, состоящие из полиакрилонитрильных смол, таких как сополимер метилакрилата, бутадиена и акрилонитрила, полиэтилена низкой плотности, сополимера этилена и винилацетата и сополимера этилена и винилового спирта. Поскольку полиакрилонитрильные смолы являются слабыми адсорбентами донепезила, они эффективны для стабилизации содержания донепезила в препарате. Толщина слоя герметизирующего материала (С) составляет предпочтительно примерно от 10 до 100 мкм. Такая толщина является особенно предпочтительной для поддержания

содержащего донепезил адгезивного препарата в стабильном состоянии.

В предпочтительном аспекте влагонепроницаемого кармана слой, который обеспечивает механическую прочность (А), слой, который задерживает влагу (В), и слой герметизирующего материала (С) образуют многослойную пленку, состоящую из ПЭТ пленки, алюминиевой фольги и полиакрилонитрильной пленки, и использование алюминиевой фольги с толщиной 6 мкм или более обнаруживает желаемый влагоизоляционный эффект. Помещение содержащего донепезил адгезивного препарата в такой влагонепроницаемый карман с находящейся внутри пленкой из полиакрилонитрильной смолы делает возможным поддержание того содержания воды в адгезивном слое, которое имеется непосредственно после изготовления на практически постоянном уровне даже после длительного хранения.

Помещение содержащего донепезил адгезивного препарата, в котором содержание воды было установлено на уровне примерно 1000 частей/млн или более, предпочтительно на уровне примерно от 1000 до 8000 частей/млн и более предпочтительно на уровне примерно от 1000 до 7000 частей/млн, в вышеуказанный влагонепроницаемый карман дает возможность поддерживать содержание воды в адгезивном слое на примерно постоянном уровне в течение длительного периода времени.

Кроме того, вложение во влагонепроницаемый карман сиккатива, такого как сульфат магния, оксид кремния или цеолит, делает возможным поддержание содержания воды в адгезивном слое на уровне, более низком, чем тот, который был до помещения препарата во влагонепроницаемый карман. Например, помещение содержащего донепезил адгезивного препарата, в котором содержание воды было установлено на уровне примерно 1000 частей/млн или более, во влагонепроницаемый карман вместе с сиккативом дает возможность поддерживать содержание воды в адгезивном слое на уровне от 1000 до 8000 частей/млн. Однако, поскольку изменение цвета адгезивного слоя может произойти, если содержание влаги в адгезивном слое во влагонепроницаемом кармане становится слишком низким, количество используемого сиккатива предпочтительно регулировать надлежащим образом в соответствии с эксплуатационными характеристиками этого сиккатива.

### **Примеры**

Несмотря на то что ниже приводится более подробное объяснение настоящего изобретения посредством его примеров и сравнительных примеров, настоящее изобретение не ограничивается ими и может быть соответствующим образом изменено в объеме, который не изменяет его сути. Кроме того, в последующем описании термины «части» и «процент (%)» относятся к «массовым частям» и «проценту (%) по массе», соответственно, если специально не указано иное.

Ниже описываются способы, используемые для измерения различных физических свойств в примерах и сравнительных примерах, а также пример способа изготовления покрытого слоистого материала, используемого в примерах и сравнительных примерах.

### **Скорость высвобождения донепезила**

Скорость высвобождения донепезила (%; отношение массы элюированного донепезила к общей массе донепезила, содержащегося в испытательном образце) измерялась в следующих условиях в соответствии со способом 2 (лопастной способ), описанным в тесте на растворимость в фармакопее Японии (общие тесты, процессы и аппараты).

Стандартный раствор: 0,05М натрий-ацетатный буферный раствор pH 4,0

(готовится путем растворения 54,44 г трехводного ацетата натрия в 3000 мл дистиллированной воды, добавления уксусной кислоты для доведения значения рН до 3,95-4,04 и добавления дистиллированной воды до конечного объема 8000 мл)

Объем стандартного раствора: 900 мл

Температура: 32°C

Скорость вращения лопастей: 50 об/мин

Время элюирования: 4 часа

Условия ВЭЖХ:

Колонка: Intersil™ ODS-2 (GL Science)(4,6 мм внутренний диаметр ×15 см, 5 мкл)

Подвижная фаза: 10 мМ водный раствор 1-декансульфоната натрия/ацетонитрил/70% хлорная кислота=650/350/1 (объемное отношение)(концентрация водного раствора 1-декансульфоната натрия выбирается таким образом, чтобы во всей подвижной фазе она составляла 10 мМ)

Температура колонки: 35°C

Детектирующая длина волны: УФ (271 нм)

Вводимый объем пробы: 50 мкл

Скорость потока: 1,4 мл/мин

Время удерживания: 11,0 мин

#### **Содержание воды в адгезивном слое**

Неупакованные содержащие донепезил адгезивные препараты непосредственно после изготовления (в условиях контролируемой температуры и влажности) немедленно помещали во внешнюю среду с контролируемой температурой  $23\pm 2^\circ\text{C}$  и относительной влажностью  $40\pm 5\% \text{ RH}$  и затем нарезали на куски размером  $7,5 \text{ см}^2$  для получения испытательных образцов. Далее с испытательных образцов удаляли антиадгезионный покровный материал и испытательные образцы помещали в аппарат для выпаривания влаги. При этом данные операции выполняли в течение 1 минуты после изготовления (в условиях контролируемой температуры и влажности).

В то же время упакованные содержащие донепезил адгезивные препараты открывали во внешней среде с контролируемой температурой  $23\pm 2^\circ\text{C}$  и относительной влажностью  $40\pm 5\% \text{ RH}$  и извлеченные содержащие донепезил адгезивные препараты нарезали на куски размером  $7,5 \text{ см}^2$  для получения испытательных образцов. Далее с испытательных образцов удаляли антиадгезионный покровный материал и испытательные образцы помещали в аппарат для выпаривания влаги. При этом данные операции выполняли в течение 1 минуты после открытия упаковки.

Испытательные образцы нагревали в аппарате для выпаривания влаги при  $140^\circ\text{C}$ , образующуюся при этом влагу помещали в титровальную колбу, используя в качестве несущей среды азот, и измеряли содержание воды в адгезивном слое (частей/млн; отношение массы воды к общей массе адгезивного слоя) методом кулонометрического титрования по Карлу Фишеру.

#### **Пример изготовления покрытого слоистого материала**

Сначала 75 частей 2-этилгексилакрилата, 22 части N-винил-2-пирролидона, 3 части акриловой кислоты и 0,2 части азобисизобутиронитрила полимеризовали в растворе этилацетата при  $60^\circ\text{C}$  в атмосфере инертного газа, чтобы получить раствор акрилового адгезива в этилацетате (твердая фракция адгезива 28%). Затем этот акриловый адгезив смешивали с донепезилом в соответствии с нижеприведенным составом композиции, после чего регулировали этилацетатом вязкость для получения раствора для покрытия.

## Состав композиции

Донепезил (свободное основание)	7,57% по массе
Акриловый адгезив	40,53% по массе
Изопропилмирикат	50,00% по массе
5 Хлорид натрия	1,16% по массе
Гидроксид натрия	0,01% по массе
Метабисульфит натрия	0,50% по массе
Аскорбиновая кислота	0,05% по массе
10 Диизопропилат этилацетоацетата алюминия	0,18% по массе
	(Всего: 100% по массе)

После нанесения получившегося в результате раствора для покрытия на антиадгезионный покровный материал из полиэтилентерефталата (ПЭТ), в таком количестве, чтобы толщина слоя после сушки составляла 150 мкм, раствор для  
15 покрытия сушили, чтобы получить адгезивный слой на антиадгезионном покровном материале. Далее адгезивный слой на антиадгезионном покровном материале настилали на сторону из ПЭТ нетканого материала ПЭТ основы, сделанной из многослойной пленки, состоящей из ПЭТ нетканого материала и ПЭТ пленки, после  
20 чего выдерживали в течение 48 часов при 70°C, чтобы получить покрытый трехслойный слоистый материал, состоящий из ПЭТ пленки, адгезивного слоя и ПЭТ нетканого материала-ПЭТ пленки.

**Пример 1 и Сравнительный пример 1**

После выдерживания вышеуказанного покрытого слоистого материала в течение  
25 трех или более часов во внешней среде с контролируемой температурой 23°C и относительной влажностью 30% RH из покрытого слоистого материала вырезали кусок размером 40 см<sup>2</sup>, чтобы получить содержащий донепезил адгезивный препарат Примера 1. При этом содержащий донепезил адгезивный препарат Сравнительного  
30 примера 1 получали таким же образом, за исключением того, что его выдерживали во внешней среде с контролируемой температурой 23°C и относительной влажностью 75% RH. У полученных в результате содержащих донепезил адгезивных препаратов Примера 1 и Сравнительного примера 1 непосредственно после их  
35 изготовления измеряли содержание воды в адгезивном слое и скорость высвобождения донепезила. Результаты измерений приведены в таблице 1.

Таблица 1			
	Контролируемые условия °C, %RH	Содержание воды, частей/млн	Скорость высвобождения, %
40 Пример 1	23°C, 30% RH	3034	82,3 О
Сравнительный пример 1	23°C, 75% RH	11117	77,9 х

Как видно из таблицы 1, было подтверждено, что содержание воды в адгезивном слое колеблется в зависимости от относительной влажности окружающей среды.  
45 Кроме того, было подтверждено, что на скорость высвобождения донепезила оказывает влияние содержание воды в адгезивном слое, а именно было подтверждено, что скорость высвобождения донепезила падает с увеличением содержания воды в адгезивном слое.

**Примеры 2-5 и Сравнительные примеры 2-5**

50 Содержащие донепезил адгезивные препараты Примеров 2-5 и Сравнительных примеров 2-5 были получены путем увлажнения содержащего донепезил адгезивного препарата Примера 1 в течение определенных периодов времени в камере с

постоянной температурой 40°C и относительной влажностью 75%RH. У полученных в результате содержащих донепезил адгезивных препаратов Примеров 2-5 и Сравнительных примеров 2-5 непосредственно после их получения измеряли содержание воды в адгезивном слое и скорость высвобождения донепезила из адгезивного слоя. Результаты измерений приведены в таблице 2.

	Контролируемое время увлажнения, ч	Содержание воды, частей/млн	Скорость высвобождения, %
Пример 2	0	3272	82,3 О
Пример 3	0	3219	82,6 О
Пример 4	18	7481	81,6 О
Пример 5	18	7768	81,7 О
Сравнительный пример 2	36	10208	78,7 х
Сравнительный пример 3	36	9685	79,4 х
Сравнительный пример 4	45	10963	77,3 х
Сравнительный пример 5	45	10751	77,7 х

Как видно из таблицы 2, было подтверждено, что скорость высвобождения донепезила из содержащих донепезил адгезивных препаратов Примеров 2-5, у которых содержание воды в адгезивном слое было 8000 частей/млн или менее, превышает 80%, что свидетельствует об улучшенном у них высвобождении донепезила по сравнению с содержащими донепезил адгезивными препаратами Сравнительных примеров 2-5, у которых содержание воды в адгезивном слое превышало 8000 частей/млн.

#### Примеры 6-9 и Сравнительные примеры 6-9

Содержащие донепезил адгезивные препараты Примеров 2-5 и Сравнительных примеров 2-5 были упакованы с использованием трехслойной пленки, состоящей из ПЭТ пленки (толщина 12 мкм), алюминиевой фольги (толщина 7 мкм) и пленки из полиакрилонитрильной смолы (толщина 30 мкм), находящейся на внутренней стороне. Полученные упаковки подвергали длительному хранению (40°C, два месяца), чтобы получить упаковки Примеров 6-9 и Сравнительных примеров 6-9, заключающие в себе содержащие донепезил адгезивные препараты во влагонепроницаемых карманах. Затем полученные в результате упаковки Примеров 6-9 и Сравнительных примеров 6-9 открывали, извлекали из них содержащие донепезил адгезивные препараты и измеряли у них содержание воды в адгезивном слое и скорость высвобождения донепезила из адгезивного слоя после длительного хранения. Результаты измерений приведены в таблице 3.

	Контролируемое время увлажнения, ч	Содержание воды, частей/млн	Скорость высвобождения, %
Пример 6	0	3408	83,3 О
Пример 7	0	3337	85,0 О
Пример 8	18	6840	80,6 О
Пример 9	18	6248	80,2 О
Сравнительный пример 6	36	7980	74,0 х
Сравнительный пример 7	36	7934	76,7 х
Сравнительный пример 8	45	8816	73,1 х
Сравнительный пример 9	45	9516	73,2 х

Как видно из таблицы 3, в каждой из упаковок Примеров 6-9 и Сравнительных

примеров 6-9 содержание воды в адгезивном слое содержащих донепезил адгезивных препаратов поддерживалось на примерно постоянном уровне (в диапазоне примерно  $\pm 20\%$ ).

При этом скорость высвобождения донепезила после длительного хранения из содержащих донепезил адгезивных препаратов Примеров 6-9, у которых содержание воды в адгезивном слое было 7000 частей/млн или менее, превышает 80%, что свидетельствует об улучшенном у них высвобождении донепезила по сравнению с содержащими донепезил адгезивными препаратами Сравнительных примеров 6-9, у которых содержание воды в адгезивном слое превышало 7000 частей/млн.

Кроме того, было подтверждено, что в содержащих донепезил адгезивных препаратах Примеров 6-9, у которых содержание воды в адгезивном слое было 7000 частей/млн или менее, ухудшение высвобождения донепезила с течением времени было предотвращено по сравнению с содержащими донепезил адгезивными препаратами Сравнительных примеров 6-9.

#### Справочный пример 1, Примеры 10 и 11 и Сравнительный пример 10

Ранее описанный покрытый слоистый материал обрабатывали таким же образом, как в Примере 1, чтобы поучить содержащий донепезил адгезивный препарат Справочного примера 1 с содержанием воды в адгезивном слое 3195 частей/млн.

Затем, используя ту же трехслойную пленку, что и в Примере 6, помещали в нее содержащий донепезил адгезивный препарат Справочного примера 1 вместе с 5 г сиккатива сульфата магния, после чего подвергали его длительному хранению ( $40^\circ\text{C}$ , один месяц), чтобы получить упаковку Примера 10, в которой содержащий донепезил адгезивный препарат находился во влагонепроницаемом кармане. После этого полученную в результате упаковку Примера 10 открывали, извлекали из нее содержащий донепезил адгезивный препарат и измеряли у него содержание воды в адгезивном слое после длительного хранения, которое составило 2580 частей/млн.

Затем упаковку Примера 11 получали таким же образом, как в Примере 10, за исключением того, что при этом не использовали сиккатив. Когда содержание воды в адгезивном слое после длительного хранения было измерено таким же образом, как в Примере 10, оно составило 3333 частей/млн.

Кроме того, упаковку Сравнительного примера 10 получали таким же образом, как в Примере 10, за исключением того, что при этом в качестве сиккатива использовали 5 г цеолита. Когда содержание воды в адгезивном слое после длительного хранения было измерено таким же образом, как в Примере 10, оно составило 415 частей/млн.

Затем значения цвета ( $L^*$ ,  $a^*$ ,  $b^*$ ) в цветовой системе координат ( $L^*a^*b^*$ ), предложенной МКО в 1976 году (L-звездочка, a-звездочка, b-звездочка цветовая система координат, Японский промышленный стандарт Z8729), были измерены для каждого содержащего донепезил адгезивного препарата. Используя в качестве исходных показателей значения цвета ( $L^*s$ ,  $a^*s$ ,  $b^*s$ ) содержащего донепезил адгезивного препарата Справочного примера 1, цветовые различия ( $\Delta E^*ab1$ ) между ними и значениями цвета ( $L^*1$ ,  $a^*1$ ,  $b^*1$ ) содержащих донепезил адгезивных препаратов Примера 10, Примера 11 и Сравнительного примера 10 вычисляли в соответствии с нижеприведенной формулой 1. Результаты приведены в таблице 4.

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

Таблица 4								
	Содержание воды частей/ млн	Значения цвета			Цветовые различия			$\Delta E^*ab1$
		$L^*$	$a^*$	$b^*$	$\Delta L^*$	$\Delta a^*$	$\Delta b^*$	
Справочный пример 1	3195	95,51	-5,63	7,99	-	-	-	-

Пример 10	2580	95,39	-5,65	8,08	-0,12	-0,02	0,09	0,2
Пример 11	3333	95,37	-5,64	8,10	-0,14	-0,01	0,11	0,2
Сравнительный пример 10	415	94,62	-6,41	12,10	-0,89	-0,78	4,11	4,3

5 Как видно из таблицы 4, содержащие донепезил адгезивные препараты  
 Примеров 10 и 11, у которых содержание воды в адгезивном слое было 1000  
 частей/млн или более, обладали внешним видом, имеющим практически белый цвет, и  
 было подтверждено, что у них изменение цвета с течением времени было  
 10 предотвращено по сравнению с содержащим донепезил адгезивным препаратом  
 Сравнительного примера 10.

#### **Промышленная применимость**

15 Так как содержащий донепезил адгезивный препарат и его упаковка настоящего  
 изобретения обладают улучшенными качествами стабильности, стабильности во  
 времени, доступности лекарственного средства и экономичности и способны  
 повышать качество жизни, они могут широко и эффективно применяться в  
 фармацевтике для лечения болезни Альцгеймера, цереброваскулярной деменции или  
 предупреждения головных болей при мигрени и тому подобного, путем  
 20 парентерального введения, в частности чрескожного введения.

#### **Формула изобретения**

1. Содержащий донепезил адгезивный препарат, включающий основу и адгезивный  
 25 слой, нанесенный, по меньшей мере, на одну сторону основы, адгезивный слой,  
 содержащий донепезил и акриловый адгезив, в котором содержание воды в  
 адгезивном слое составляет 1000 частей/млн или более.

2. Содержащий донепезил адгезивный препарат по п.1, в котором содержание воды  
 в адгезивном слое составляет 8000 частей/млн или менее.

30 3. Содержащий донепезил адгезивный препарат по п.1, в котором содержание воды  
 в адгезивном слое составляет 7000 частей/млн или менее.

4. Упаковка, включающая:

35 содержащий донепезил адгезивный препарат, имеющий основу и адгезивный слой,  
 нанесенный, по меньшей мере, на одну сторону основы, адгезивный слой, содержащий  
 донепезил и акриловый адгезив; и

влагонепроницаемый карман,

40 в которой адгезивный препарат помещен во влагонепроницаемый карман и  
 содержание воды в адгезивном слое поддерживается на уровне 1000 частей/млн или  
 более.

5. Упаковка по п.4, в которой содержание воды в адгезивном слое поддерживается  
 на уровне 8000 частей/млн или менее.

6. Упаковка по п.4, в которой содержание воды в адгезивном слое поддерживается  
 на уровне 7000 частей/млн или менее.

45 7. Упаковка по любому из пп.4-6, в которой адгезивный препарат и сиккатив  
 помещены во влагонепроницаемый карман.