

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 96145715 A61F<sup>13/62</sup> (2006.01)

※申請日期： 96.11.30 ※IPC 分類： A61K<sup>9/70</sup> (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文) A61K<sup>31/445</sup> (2006.01)

經皮吸收製劑

PERCUTANEOUSLY ABSORBABLE PREPARATION

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 日商日東電工股份有限公司  
NITTO DENKO CORPORATION
2. 日商衛材R&D企管股份有限公司  
EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

1. 竹本 正道  
TAKEMOTO, MASAMICHI
2. 吉松 賢太郎  
YOSHIMATSU, KENTARO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 日本國大阪府茨木市下穗積1丁目1番2號  
1-2, SHIMOHOZUMI 1-CHOME, IBARAKI-SHI, OSAKA, JAPAN
2. 日本國東京都文京區小石川四丁目6番10號  
6-10, KOISHIKAWA 4-CHOME, BUNKYO-KU, TOKYO 112-8088,  
JAPAN

國籍：(中文/英文)

1. 日本 JAPAN
2. 日本 JAPAN

三、發明人：（共 3 人）

姓 名：（中文/英文）

1. 花谷 昭德  
HANATANI, AKINORI
2. 和城 智子  
WASHIRO, SATOKO
3. 明見 仁  
AKEMI, HITOSHI

國 籍：（中文/英文）

1. 日本 JAPAN
2. 日本 JAPAN
3. 日本 JAPAN

**四、聲明事項：**

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本；2006年12月01日；特願2006-325104

2. 美國；2006年12月01日；60/861,965

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種經皮吸收製劑，該經皮吸收製劑含有2-[(1-苄基-4-哌啶基)甲基]-5,6-二甲氧基莖滿-1-酮(以下亦稱作「多奈哌齊」)及/或作為其鹽酸鹽之2-[(1-苄基-4-哌啶基)甲基]-5,6-二甲氧基莖滿-1-酮單鹽酸鹽(以下亦稱作「鹽酸多奈哌齊」)。具體而言，其係用以貼附於皮膚表面，將上述藥物自皮膚連續投與至生物體內之經皮吸收製劑。

### 【先前技術】

作為鹼性藥物之多奈哌齊或作為其鹽酸鹽之鹽酸多奈哌齊，具有乙醯膽鹼酯酶抑制作用，被用作抗阿爾茨海默氏型癡呆症(Alzheimer's Dementia)藥。阿爾茨海默氏型癡呆症患者中高齡者較多，且高齡者中亦有較多人難以吞服口服劑。又，阿爾茨海默氏型癡呆症之症狀惡化之患者有時亦難以服用口服劑。於該等情形時，非口服投與藥物之方式較為有用。

使用多奈哌齊或鹽酸多奈哌齊之經皮吸收製劑本身已為公知，例如，於下述專利文獻1中，提出有含有鹽酸多奈哌齊之經皮應用製劑(例如軟膏劑、貼劑等)。又，於下述專利文獻2中，提出有黏著組成物中含有多奈哌齊或其鹽酸鹽之經皮吸收型癡呆治療製劑，並說明當使用多奈哌齊之鹽酸鹽時，可藉由使黏著組成物中含有乙酸鹽，而獲得充分之皮膚透過速度。

通常，考慮對疾病投與藥物時，就投與期間而言，較理想的是短期，但實際上長期投與之情形較多。當於該長期投與期間內使用經皮吸收製劑時，幾乎每天均會重複地貼附及剝離該經皮吸收製劑。又，對於貼附部位而言，較好的亦是避開身體之可動部位，故可理解對貼附部位亦存在限制。因此，若假定重複進行貼附，則要求經皮吸收製劑對皮膚儘量溫和，抑制其對皮膚表面造成角質損傷等刺激，即，要求低皮膚刺激性。然而，於專利文獻1及專利文獻2中，對經皮吸收製劑對皮膚之貼附感或對皮膚之刺激性之問題或其對策並未作任何表述。

另一方面，為了獲得低刺激性之經皮吸收製劑，可列舉：改變黏著劑本身之組成從而適當降低皮膚黏附力之方法，或者使黏著劑層中含有液狀成分而形成凝膠，賦予黏著劑層柔和感之方法等。至於該凝膠之製作，目前為止係使用下述方法：使黏著劑交聯以提高其凝聚力，且將相容之液狀成分保持於該黏著劑層中。

為製作該凝膠而使黏著劑產生交聯時，可利用任意之交聯劑。

然而，近年來，關於利用由某種鹼性藥物與某種交聯劑組合而成之凝膠的經皮吸收製劑，報告有下述情況，即，當將其貼附於人體時，貼附於皮膚上時黏著劑層中之凝聚力會降低，剝離時會引起凝聚破壞。

針對於此，亦提出有下述方法：同時添加交聯劑與多元醇化合物，進一步發揮出交聯劑本來之效果的方法(專利

文獻3)；以及於皮膚黏著層中，設計剝離時不易引起凝聚破壞之利用有交聯劑的安慰劑層，且於其下層積層包含鹼性藥物，且即使於鹼性藥物之存在下凝聚力亦不易降低的經交聯劑交聯之黏著劑層，藉此來避免上述問題之方法(專利文獻4)。

然而，前者之方法(專利文獻3)中，因多元醇化合物為親水性化合物，故於使用處於疏水性環境中之黏著劑層之情形時，最多僅可均一溶解約5重量%左右之多元醇化合物，若為約5重量%以上，則有可能會自黏著劑層中溢出。因此，當黏著劑層中含有相對大量之鹼性藥物時，與黏著劑層均一溶解之多元醇化合物之含量進一步減少，有可能無法充分防止黏著劑層之凝聚破壞。又，業者亦考慮增加黏著劑層中多元醇化合物之含有率，但於此情形時，由於黏著劑層中之黏著劑之含有率下降，導致黏著力降低。又，後者之方法(專利文獻4)儘管可抑制剝離時貼附面上之凝聚破壞，但若貼附時經皮吸收製劑之邊緣部之側面與皮膚相接觸，則有可能會於邊緣部處產生凝聚破壞。

[專利文獻1] 日本專利特開平11-315016號公報

[專利文獻2] WO 2003/032960號公報

[專利文獻3] 日本專利特開2003-62058號公報

[專利文獻4] 日本專利特開2004-10525號公報

### 【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

鑒於上述狀況，本發明所欲解決之問題在於提供一種經

皮吸收製劑，其係用以使多奈哌齊及/或鹽酸多奈哌齊經皮吸收者，具有良好之黏著性及凝聚力，即使貼附於皮膚上時黏著劑層之凝聚力亦不易降低，剝離去除時不易由於凝聚破壞而造成漿糊殘餘。

又，提供一種經皮吸收製劑，其係用以使多奈哌齊及/或鹽酸多奈哌齊經皮吸收者，具有良好之黏著性及凝聚力，貼附感優異，並且可獲得剝離時對皮膚之低刺激性，即使貼附於皮膚上時黏著劑層之凝聚力亦不易降低，剝離去除時不易由於凝聚破壞而造成漿糊殘餘。

[解決問題之技術手段]

本發明者等人為解決上述問題而反覆銳意研究，結果發現若含有多奈哌齊及/或鹽酸多奈哌齊，且經交聯處理之黏著劑層中含有金屬氯化物，則可抑制貼附於皮膚上時黏著劑層之凝聚力下降，剝離去除時不易產生漿糊殘餘，從而完成本發明。即，本發明如下所述。

(1) 一種經皮吸收製劑，其特徵在於：黏著劑層中包含2-[(1-苄基-4-哌啶基)甲基]-5,6-二甲氧基茚滿-1-酮及/或其鹽酸鹽以及金屬氯化物，且使黏著劑層產生交聯。

(2) 如上述(1)之經皮吸收製劑，其中使用交聯劑使黏著劑層交聯。

(3) 如上述(2)之經皮吸收製劑，其中交聯劑係金屬醇化物或金屬螯合物。

(4) 如上述(1)至(3)中任一項之經皮吸收製劑，其中黏著劑為丙烯酸系黏著劑。

(5) 如上述(1)至(4)中任一項之經皮吸收製劑，其中黏著劑層進一步包含液狀增塑劑。

(6) 如上述(5)之經皮吸收製劑，其中液狀增塑劑係包含碳數為12~16之高碳脂肪酸及碳數為1~4之低碳一元醇之脂肪酸烷基酯。

(7) 如上述(1)至(6)中任一項之經皮吸收製劑，其中金屬氯化物係自氯化鈉、氯化鈣、氯化鋁、氯化亞錫及三氯化鐵中所選擇之至少1種。

(8) 如上述(1)至(6)中任一項之經皮吸收製劑，其中金屬氯化物為氯化鈉。

(9) 如上述(1)之經皮吸收製劑，其中金屬氯化物係以含有金屬之無機鹼將2-[(1-苄基-4-哌啶基)甲基]-5,6-二甲氧基節滿-1-酮之鹽酸鹽中和而生成的鹽。

(10) 如上述(9)之經皮吸收製劑，其中含有金屬之無機鹼係含有鹼金屬或鹼土類金屬之無機鹼。

#### [發明之效果]

根據本發明之經皮吸收製劑，藉由使含有多奈哌齊及/或鹽酸多奈哌齊，且產生交聯之黏著劑層中含有金屬氯化物，可抑制貼附於皮膚上時黏著劑層之凝聚力下降，其結果，可實現剝離時不易由於凝聚破壞而造成漿糊殘餘的穩定之經皮吸收製劑。

尤其是，對於黏著劑層含有液狀增塑劑之態樣之製劑而言，由於當貼附於皮膚上時可抑制黏著劑層之凝聚力下降，且可穩定地保持黏著劑層中之液狀增塑劑，故而可實



現貼附感優異且剝離時之皮膚刺激較小，剝離時不易由於凝聚破壞而造成漿糊殘餘的穩定且低皮膚刺激性之經皮吸收製劑。

### 【實施方式】

以下，更詳細地說明本發明。

本發明之經皮吸收製劑係用以使多奈哌齊及/或鹽酸多奈哌齊(以下，有時亦將「多奈哌齊及/或鹽酸多奈哌齊」總稱為「多奈哌齊等」)經皮吸收者，其特徵在於：黏著劑層中含有多奈哌齊及/或鹽酸多奈哌齊以及金屬氯化物，且使黏著劑層產生交聯。再者，就經皮吸收性之觀點而言，較好的是黏著劑層含有至少多奈哌齊。

本發明之經皮吸收製劑可用作抗阿爾茨海默氏型癡呆症藥。又，作為其他用途，可列舉抗腦血管性癡呆症、偏頭痛預防等。

於本發明之經皮吸收製劑中，黏著劑層中之多奈哌齊及/或鹽酸多奈哌齊之含量通常為黏著劑層之總重量的1~30重量%之範圍，較好的是3~20重量%之範圍。於含量未達1重量%之情形時，無法期待其釋放出對治療有效之量，又，若超過30重量%，則治療效果產生界限，並且於經濟方面較為不利。

於本發明之經皮吸收製劑中，作為形成黏著劑層之黏著劑，只要可產生交聯，則無特別限定，例如可列舉：丙烯酸系黏著劑；聚矽氧橡膠、聚異戊二烯橡膠、聚異丁烯橡膠、苯乙烯-丁二烯橡膠、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共

聚物橡膠、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物橡膠等橡膠系黏著劑；聚矽氧系黏著劑；聚乙烯醇、聚乙烯烷基醚、聚乙酸乙烯酯等乙烯系高分子黏著劑等。

於本發明之經皮吸收製劑中，必須使黏著劑層產生交聯，例如可實施公知之化學交聯處理或物理交聯處理(例如，作為物理交聯處理之藉由如 $\gamma$ 射線等電子射線照射或紫外線照射而進行之交聯處理，或作為化學交聯處理之藉由添加交聯劑而進行之交聯處理等)。藉此，羥基、羧基、乙烯基等可參與交聯反應之官能基導入於黏著劑中，故而較好，可藉由本身已公知之方法，將可參與交聯反應之官能基導入於該黏著劑中。例如，當合成成為上述黏著劑之聚合物時，可藉由下述方式等來進行：添加(甲基)丙烯酸羥乙酯等含有羥基之單體、丙烯酸或順丁烯二酸等含有羧基之單體等，使之共聚合。再者，黏著劑層之交聯處理可藉由如下方法進行：於合成成為上述黏著劑之聚合物時，添加二乙烯苯或乙二醇二甲基丙烯酸酯等含有兩個以上之乙烯基之單體等，使之共聚合，藉此，於共聚合反應時產生分子間或分子內交聯。

本發明中之黏著劑，就易於進行交聯處理，又，作為經皮吸收製劑時對皮膚之黏著性良好之觀點而言，上述者中較好的是丙烯酸系黏著劑。

本發明中之丙烯酸系黏著劑通常為含有(甲基)丙烯酸烷基酯之丙烯酸系黏著劑，較好的是以(甲基)丙烯酸烷基酯為主成分(主要結構單元)之丙烯酸系黏著劑，就交聯處理

之容易度、對人體皮膚之貼附、溶解藥物之操作性等觀點而言，特別好的是：作為主成分之(甲基)丙烯酸烷基酯(第一單體成分)與具有可參與交聯反應之官能基之乙烯單體(第二單體成分)的共聚物，或進一步共聚合有該等以外之其他單體(第三單體成分)的共聚物。

作為上述(甲基)丙烯酸烷基酯(第一單體成分)之例，可列舉烷基之碳數為1~18之直鏈狀、支鏈狀或環狀烷基(例如，甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、環己基、庚基、辛基、2-乙基己基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基等)之(甲基)丙烯酸烷基酯等，較好的是烷基之碳數為4~18之直鏈狀、支鏈狀或環狀烷基(例如，丁基、戊基、己基、環己基、庚基、辛基、2-乙基己基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基等)之(甲基)丙烯酸烷基酯。進而，為於常溫下賦予黏著性，更好的是使用可使聚合物之玻璃轉移溫度降低之單體成分，故更好的是烷基之碳數為4~8之直鏈狀、支鏈狀或環狀烷基(例如，丁基、戊基、己基、環己基、庚基、辛基、2-乙基己基等，較好的是丁基、2-乙基己基、環己基，特別好的是2-乙基己基)之(甲基)丙烯酸烷基酯。具體而言，更好的是丙烯酸丁酯、丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸環己酯、甲基丙烯酸環己酯等，其中，最好的是丙烯酸2-乙基己酯。該等(甲基)丙烯酸烷基酯(第一單體成分)可使用一種或將兩種以上組合使用。

另一方面，於具有上述可參與交聯反應之官能基之乙烯

單體(第二單體成分)中，作為可參與交聯反應之官能基，可列舉羥基、羧基、乙烯基等，較好的是羥基及羧基。作為該單體(第二單體成分)之具體例，可列舉：(甲基)丙烯酸羥乙酯、(甲基)丙烯酸羥丙酯、(甲基)丙烯酸、伊康酸、順丁烯二酸、順丁烯二酸酐、甲基反丁烯二酸、甲基順丁烯二酸、戊烯二酸等。該等中，就容易獲得之觀點而言，較好的是丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸羥乙酯(尤其是丙烯酸2-羥乙酯)，最好的是丙烯酸。該等單體(第二單體成分)可使用一種或將兩種以上組合使用。

上述其他單體(第三單體成分)之使用目的主要在於調整黏著劑層之凝聚力或調整多奈哌齊等之溶解性·釋放性等。作為該單體(第三單體成分)，例如可列舉：乙酸乙烯酯、丙酸乙烯酯等乙烯酯類；甲基乙烯基醚、乙基乙烯基醚等乙烯基醚類；N-乙烯基-2-吡咯烷酮、N-乙烯基己內醯胺等乙烯醯胺類；(甲基)丙烯酸甲氧基乙酯、(甲基)丙烯酸乙氧基乙酯、(甲基)丙烯酸四氫呋喃甲酯等(甲基)丙烯酸烷氧酯；(甲基)丙烯酸羥丙酯、丙烯酸 $\alpha$ -羥甲酯等含有羥基之單體(作為第三單體成分而使用，故並不設為交聯點)；(甲基)丙烯醯胺、二甲基(甲基)丙烯醯胺、N-丁基(甲基)丙烯醯胺、N-羥甲基(甲基)丙烯醯胺等含有醯胺基之(甲基)丙烯酸衍生物；(甲基)丙烯酸胺基乙酯、(甲基)丙烯酸二甲基胺基乙酯、(甲基)丙烯酸第三丁基胺基乙酯等(甲基)丙烯酸胺基烷酯；(甲基)丙烯酸甲氧基乙二醇酯、(甲基)丙烯酸甲氧基二乙二醇酯、(甲基)丙烯酸甲氧基聚

乙二醇酯、(甲基)丙烯酸甲氧基聚丙二醇酯等(甲基)丙烯酸烷氧基烷二醇酯；(甲基)丙烯腈；苯乙烯磺酸、烯丙基磺酸、(甲基)丙烯酸磺丙酯、(甲基)丙烯醯氧基萘磺酸、丙烯醯胺甲磺酸等含有磺酸之單體；乙烯基哌啶酮、乙烯基嘧啶、乙烯基哌嗪、乙烯基吡咯、乙烯基咪唑、乙烯基噁唑、乙烯基嗎啉等含有乙烯基之單體等。該等中，較好的是乙烯酯類、乙烯醯胺類，乙烯酯類較好的是乙酸乙烯酯，乙烯醯胺類較好的是N-乙烯基-2-吡咯烷酮。該等單體(第三單體成分)可使用一種或將兩種以上組合使用。

於該丙烯酸系黏著劑為(甲基)丙烯酸烷基酯(第一單體成分)與具有可參與交聯反應之官能基之乙烯單體(第二單體成分)的共聚物之情形時，較好的是，(甲基)丙烯酸烷基酯與具有可參與交聯反應之官能基之乙烯單體以(甲基)丙烯酸烷基酯：具有可參與交聯反應之官能基之乙烯單體 = 99~85：1~15的重量比調配且使之共聚合，更好的是99~90：1~10之重量比。

又，於該丙烯酸系黏著劑為(甲基)丙烯酸烷基酯(第一單體成分)、具有可參與交聯反應之官能基之乙烯單體(第二單體成分)與該等以外之其他單體(第三單體成分)的共聚物之情形時，較好的是，(甲基)丙烯酸烷基酯、具有可參與交聯反應之官能基之乙烯單體與該等以外之其他單體以(甲基)丙烯酸烷基酯：具有可參與交聯反應之官能基之乙烯單體：該等以外之其他單體 = 40~94：1~15：5~50之重量比調配且使之共聚合，更好的是50~89：1~10：10~40之

重量比。

聚合反應可藉由本身公知之方法來進行，並無特別限定，例如可列舉下述方法：添加聚合起始劑(例如，過氧化苯甲醯、偶氮雙異丁腈等)，使上述單體於溶劑(例如，乙酸乙酯等)中、50~70℃下反應5~48小時。

作為本發明中之特別好之丙烯酸系黏著劑，例如有丙烯酸2-乙基己酯/丙烯酸/N-乙烯基-2-吡咯烷酮之共聚物、丙烯酸2-乙基己酯/丙烯酸2-羥乙酯/乙酸乙烯酯之共聚物、丙烯酸2-乙基己酯/丙烯酸之共聚物等，更好的是丙烯酸2-乙基己酯/丙烯酸/N-乙烯基-2-吡咯烷酮之共聚物。

又，本發明中之丙烯酸系黏著劑之玻璃轉移溫度根據共聚組成之不同亦有所不同，就作為經皮吸收製劑之黏著性之觀點而言，通常較好的是-100~-10℃，更好的是-90~-20℃。

於本發明之經皮吸收製劑中，就對黏著劑層賦予柔和感、減輕自皮膚剝離經皮吸收製劑時由皮膚黏附力所造成之疼痛感或皮膚刺激性等觀點而言，可使黏著劑層中含有液狀增塑劑。作為該液狀增塑劑，只要為其本身於室溫下呈液狀，顯示出增塑作用，且與構成上述黏著劑之黏著性聚合物相容者，則可無特別限制地使用，較好的是可提高多奈哌齊等之經皮吸收性、保存穩定性者。又，亦可為進一步提高多奈哌齊等在黏著劑中之溶解性等而調配該液狀增塑劑。作為此種液狀增塑劑，可列舉：脂肪酸烷基酯[例如，碳數為1~4之低碳一元醇與碳數為12~16之飽和或

不飽和脂肪酸之酯等]；碳數為8~10之飽和或不飽和脂肪酸[例如，辛酸(辛酸，C8)、壬酸(壬酸，C9)、癸酸(癸酸，C10)、月桂酸(C12)等]；乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、聚乙二醇、丙二醇、聚丙二醇等二醇類；橄欖油、蓖麻油、角鯊烯、羊毛脂等油脂類；乙酸乙酯、乙醇、二甲基癸基亞砒、癸基甲基亞砒、二甲基亞砒、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、二甲基月桂醯胺、十二烷基吡咯烷酮、異山梨醇、油醇等有機溶劑；液狀界面活性劑；己二酸二異丙酯、鄰苯二甲酸酯、癸二酸二乙酯等增塑劑類；液態石蠟等烴類等。又，亦可列舉：乙氧化硬脂醇、甘油酯(室溫下呈液狀者)、肉豆蔻酸異十三烷酯、N-甲基吡咯烷酮、油酸乙酯、油酸、己二酸二異丙酯、棕櫚酸辛酯、1,3-丙二醇、甘油等。該等中，就製劑之穩定性等觀點而言，較好的是脂肪酸烷基酯、飽和脂肪酸、烴類、有機溶劑，更好的是脂肪酸烷基酯。該等液狀增塑劑可單獨使用任意一種或將兩種以上組合使用。

又，於黏著劑使用丙烯酸系黏著劑之情形時，就與丙烯酸系黏著劑之相容性等觀點而言，液狀增塑劑較好的是上述中之脂肪酸烷基酯，更好的是碳數為1~4之低碳一元醇與碳數為12~16之飽和或不飽和脂肪酸之酯。於此，碳數為12~16之飽和或不飽和脂肪酸中，較好的是飽和脂肪酸，又，碳數為1~4之低碳一元醇可為直鏈亦可為支鏈。作為碳數為12~16之脂肪酸之較佳例，可列舉月桂酸(C12)、肉豆蔻酸(C14)、棕櫚酸(C16)等，作為碳數為1~4

之低碳一元醇之較佳例，可列舉異丙醇、乙醇、甲醇、丙醇等。作為特別好之脂肪酸烷基酯之具體例，可列舉肉豆蔻酸異丙酯、月桂酸乙酯、棕櫚酸異丙酯等。

再者，於使用脂肪酸烷基酯之情形時，就提高多奈哌齊等之經皮吸收性之觀點而言，可併用脂肪酸烷基酯及碳數為8~10之脂肪酸及/或甘油。

本發明中，液狀增塑劑之調配量較好的是，相對於每100重量份之上述黏著劑為10~160重量份，更好的是40~150重量份。當調配量未達10重量份時，黏著劑層之增塑不充分，因此有時無法獲得良好之柔和感，或者無法獲得充分之皮膚刺激性之降低效果，相反地，當超過160重量份時，利用黏著劑所具有之凝聚力亦無法將液狀增塑劑保持於黏著劑中，液狀增塑劑溢出至黏著劑層表面導致黏著力變得過弱，黏附使用時製劑自皮膚表面脫落之可能性提高。

本發明之經皮吸收製劑中，如上所述，係藉由公知之化學交聯處理(藉由添加交聯劑而進行之交聯處理等)或物理交聯處理(藉由如 $\gamma$ 射線等電子射線照射或紫外線照射而進行之交聯處理)等而對黏著劑層實施交聯處理，該交聯處理可藉由該領域中通常使用之方法來進行。再者，就不易對藥物造成影響之觀點而言，較好的是藉由添加交聯劑而進行之交聯處理。

於使用交聯劑實施化學交聯處理之情形時，只要為交聯之形成不會受到多奈哌齊等之阻礙的交聯劑，則對交聯劑



並無特別限定，例如可列舉過氧化物(例如，過氧化苯甲醯(BPO)等)、金屬氧化物(例如，偏矽酸鋁酸鎂等)、多官能異氰酸酯化合物、有機金屬化合物(例如，丙胺酸鋇、丙胺酸鋅、乙酸鋅、甘胺酸鋅、鈦化合物等)、金屬醇化物(例如，鈦酸四乙酯、鈦酸四異丙酯、異丙醇鋁、第二丁酸鋁等)、以及金屬螯合物(例如，二丙氧基雙(乙醯丙酮基)鈦、四辛二醇鈦、異丙醇鋁、乙醯乙酸乙酯二異丙酸鋁、三(乙醯乙酸乙酯)鋁、三(乙醯丙酮)鋁等)。就可於多奈哌齊及/或鹽酸多奈哌齊之存在下高效率地形成交聯之觀點而言，該等中較好的是過氧化物、金屬氧化物、有機金屬化合物、金屬醇化物、金屬螯合物，更好的是金屬醇化物、金屬螯合物，就容易獲得具有適當之交聯密度之交聯結構的觀點而言，最好的是金屬螯合物。又，金屬螯合物中，特別好的是乙醯乙酸乙酯二異丙酸鋁。該等交聯劑可使用一種或將兩種以上組合使用。

交聯劑之調配量根據交聯劑或黏著劑之種類之不同而不同，相對於100重量份之黏著劑，通常為0.1~0.6重量份，較好的是0.15~0.5重量份。若少於0.1重量份，則交聯點過少，無法賦予黏著劑層充分之凝聚力，剝離時會表現出由於凝聚破壞而造成之漿糊殘餘或較強之皮膚刺激，若多於0.6重量份，則雖然凝聚力較大，但有時無法獲得充分之皮膚黏附力。又，會由於殘留有未反應之交聯劑而產生皮膚刺激。

化學交聯處理可藉由在添加交聯劑後，加熱至交聯反應

溫度以上之方式而進行，此時之加熱溫度可根據交聯劑之種類而適當選擇，較好的是60~90℃，更好的是60~80℃。加熱時間較好的是12~96小時，更好的是24~72小時。

於本發明之經皮吸收製劑中，重要的是經交聯處理之黏著劑層含有多奈哌齊及/或鹽酸多奈哌齊，並且含有金屬氯化物。藉由使黏著劑層包含金屬氯化物，於經皮吸收製劑貼附於人體皮膚上之狀態下，可減輕黏著劑層之凝聚力下降，剝離黏著劑層時不易產生凝聚破壞。

作為該金屬氯化物，並無特別限定，可列舉：鈉、鉀等鹼金屬之氯化物；鈣、鎂等鹼土類金屬之氯化物；氯化鋁、氯化亞錫、三氯化鐵等。就安全性及抑制黏著劑層之凝聚力下降的能力優異之方面而言，較好的是氯化鈉、氯化鈣、氯化鋁、氯化亞錫、三氯化鐵，更好的是氯化鈉、氯化鈣，特別好的是氯化鈉。該等可單獨使用任意一種，亦可將兩種以上併用。

金屬氯化物之粒徑通常大致區分為一次粒徑及二次粒徑。於光學顯微鏡或電子顯微鏡下觀察金屬氯化物之情形時，所觀察到之小粒子為一次粒子，複數個一次粒子集合形成的所觀察到之大粒子為二次粒子。本說明書中，將各自之最大粒徑稱作一次粒徑及二次粒徑。對該等金屬氯化物之粒徑並無特別限定，就製造時之操作性、以及由黏著劑層之貼附面之平滑性而帶來的良好之貼附感及外觀之觀點而言，粒徑越小越好。因此，金屬氯化物之二次粒徑較好的是300 μm以下，更好的是250 μm以下，最好的是200

$\mu\text{m}$ 以下。再者，對二次粒徑之下限並無特別限定，較好的是 $1\ \mu\text{m}$ 以上。若二次粒徑未達 $1\ \mu\text{m}$ ，則上述金屬氯化物之一次粒徑更小，因此有粒子飛散等製造時之操作性下降之虞。

再者，黏著劑層中，金屬氯化物之二次粒子係以扁平狀、無定形狀等各種形狀而存在，無法進行預測，然由於該粒子良好地收容於黏著劑層中，因此即使金屬氯化物之二次粒徑大於黏著劑層之厚度，但只要金屬氯化物之二次粒徑為上述較好之粒徑，則亦可獲得黏著劑層之黏著面之平滑性不易下降，且外觀方面亦無問題的製劑。如下所述，於載體為黏著劑層側包含紙、織布、不織布等的柔軟性相對較高之載體之情形時，金屬氯化物之粒子可以一部分沒入於載體中之狀態而存在，即使金屬氯化物之二次粒徑大於黏著劑層之厚度，亦可極為容易地獲得平滑性高之貼附面。當載體之柔軟性相對缺乏時，就可有效獲得平滑性充分高之貼附面之觀點而言，金屬氯化物之二次粒徑較好的是為黏著劑層之厚度以下，更好的是黏著劑層之厚度之 $1/2$ 以下，特別好的是黏著劑層之厚度之 $1/3$ 以下。

於金屬氯化物為在下述黏著劑層之形成過程中，以含有金屬之無機鹼中和鹽酸多奈哌齊而生成之鹽之情形時，可容易地再現上述較好之二次粒徑。

本發明之經皮吸收製劑中之金屬氯化物之粒徑(一次粒徑、二次粒徑)係藉由下述測定方法測定之值。

目視觀察經皮吸收製劑(樣品)之黏著劑層之黏著面(再

者，於製劑中存在剝離薄層之情形時，將剝離薄層剝離，目視觀察露出之黏著劑層之黏著面)。其次，以使黏著劑層之黏著面朝上之方式，將樣品載置於光學顯微鏡台上，於光學顯微鏡下，自目視認為較大之粒子開始，依次拍攝至少20粒之粒子以及刻度尺。此時，若觀察對象為一次粒子，則僅將一次粒子拍攝至少20粒，若觀察對象為二次粒子，則僅將二次粒子拍攝至少20粒。將所拍攝之一次粒子或二次粒子中，藉由刻度尺測定而判別為具有最大直徑之粒子的粒徑，分別作為一次粒徑或二次粒徑。再者，此處所述之「粒徑」，意指與粒子之投影圖像外切之圓的直徑(與外切圓相當之直徑)。再者，「與外切圓相當之直徑」作為藉由顯微鏡觀察而進行粒徑測定時，為方便說明而採用之粒徑定義而為人所知，例如揭示於「粉體-理論與應用-」(修訂第二版，第55頁，1979年5月12日發行，丸善股份有限公司出版)中。

作為金屬氯化物之調配量，較好的是，相對於每100重量份之上述黏著劑為0.1~20重量份，更好的是1~15重量份，最好的是3~10重量份。於該調配量未達0.1重量份之情形時，有時抑制黏著劑層之凝聚力下降之效果不充分，相反於超過20重量份之情形時，儘管具有抑制效果，但無法均一地分散於黏著劑(黏著性聚合物)中，有時會引起製劑之外觀不良。

鹽酸多奈哌齊較多奈哌齊相比更穩定，由於多奈哌齊具有結晶多形，因此難以操作，就上述操作方面之觀點而

言，鹽酸多奈哌齊較多奈哌齊相比更有利。另一方面，多奈哌齊之游離形(自由體)之經皮吸收性高於鹽酸多奈哌齊。為了有效發揮該等兩者之優點，本發明中之金屬氯化物可為於形成黏著劑層時，以含有金屬之無機鹼中和鹽酸多奈哌齊而生成之鹽。作為該鹽，例如適合的是將鹽酸多奈哌齊與氫氧化鈉等含有金屬之無機鹼於溶劑中混合攪拌中和而生成之金屬氯化物。藉此，即使不添加金屬氯化物，亦可製備含有金屬氯化物之藥物含有液，藉由使用包含該金屬氯化物之藥物含有液，可使金屬氯化物及多奈哌齊共存於最終之黏著劑層中。再者，亦可於在溶劑中混合攪拌鹽酸多奈哌齊與含有金屬之無機鹼而生成金屬氯化物後，於如此所獲得之藥物(多奈哌齊)含有液中進而添加金屬氯化物。再者，作為含有金屬之無機鹼，可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化鎂、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀等鹼金屬或鹼土類金屬之無機鹼等，就不易生成副產物之觀點而言，較好的是鹼金屬或鹼土類金屬之氫氧化物，更好的是氫氧化鈉、氫氧化鈣、氫氧化鎂，特別好的是氫氧化鈉。

本發明之經皮吸收製劑中，可視需要於黏著劑層中調配抗氧化劑或各種顏料、各種填充劑、穩定劑、藥物增溶劑、藥物溶解抑制劑等添加劑。例如，對上述穩定劑或抗氧化劑並無特別限定，較好的是2-巯基苯并咪唑、抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、亞硫酸氫鈉等，該等可使用一種或將兩種以上組合使用。黏著

劑層中之該穩定劑或抗氧化劑之含量較好的是，相對於黏著劑層整體約為0.0005~5重量%，更好的是0.001~3重量%，最好的是0.01~1重量%。

本發明之經皮吸收製劑中，黏著劑層之厚度較好的是20~300  $\mu\text{m}$ ，更好的是30~300  $\mu\text{m}$ ，最好的是50~300  $\mu\text{m}$ 。若黏著劑層之厚度未達20  $\mu\text{m}$ ，則難以獲得充分之黏著力，難以包含有效量之多奈哌齊等，難以收容金屬氯化物之二次粒子，若黏著劑層之厚度超過300  $\mu\text{m}$ ，則難以塗佈。

本發明之經皮吸收製劑通常具備載體、黏著劑層及剝離薄層。即，本發明之經皮吸收製劑具有將上述黏著劑層積層於載體之至少單面之結構，黏著劑層之黏著面(積層於載體上之黏著劑層之面的相反面)較好的是，至使用前為止由剝離薄層覆蓋且保護著。又，亦可將聚矽氧系、氟系、蠟等背面處理劑塗佈於載體上，形成為捲狀之形態，而不使用剝離薄層。

對載體並無特別限定，較好的是黏著劑層中之多奈哌齊等不會通過載體自其背面消失從而導致含量下降者(即，相對於多奈哌齊等具有不透過性之材料)，又，如下所述黏著劑層中含有液狀增塑劑之態樣之情形時，較好的是多奈哌齊等及液狀增塑劑不會通過載體自背面消失從而導致其等之含量下降者(即，相對於液狀增塑劑及多奈哌齊等具有不透過性之材料)。

具體而言，可列舉：聚酯(例如，聚對苯二甲酸乙二醇

酯(PET)等)、尼龍、聚氯乙炔、聚乙烯、聚丙烯、乙烯-乙酸乙炔酯共聚物、聚四氯乙炔、離聚物樹脂等之單獨薄膜，金屬箔或將自該等中選擇之兩種以上之薄膜積層而形成的層合薄膜等。該等中，作為載體而言，為了提昇載體與黏著劑層之黏著性(固著性)，較好的是將載體製成為由上述材質所構成之無孔薄膜與下述多孔薄膜之層合薄膜，且於多孔薄膜側形成黏著劑層。

作為該多孔薄膜，只要為可提昇與黏著劑層之固著性者，則無特別限定，例如可列舉對紙、織布、不織布(例如，聚酯(例如，聚對苯二甲酸乙二醇酯(PET)等)不織布等)、上述薄膜(例如，聚酯、尼龍、賽綸、聚乙烯、聚丙烯、乙烯-乙酸乙炔酯共聚物、聚氯乙炔、乙烯-丙烯酸乙炔共聚物、聚四氯乙炔、金屬箔、聚對苯二甲酸乙二醇酯等之單獨薄膜，以及將該等中之一種或兩種以上之薄膜積層而形成之層合薄膜等)進行機械穿孔處理而獲得的薄膜等，就載體之柔軟性之方面而言，特別好的是紙、織布、不織布(例如，聚酯不織布、聚對苯二甲酸乙二醇酯不織布等)。若考慮固著性提昇及黏著劑層之柔軟性，多孔薄膜之厚度通常為10~500  $\mu\text{m}$ ，於為石膏型或膠帶型之較薄之經皮吸收製劑之情形時，通常為1~200  $\mu\text{m}$ 左右。於織布或不織布之情形時，就提高固著力之方面而言，較好的是設定其等之目每平方米重量為5~30  $\text{g}/\text{m}^2$ 。

對本發明之經皮吸收製劑之載體之厚度並無特別限定，較好的是2~200  $\mu\text{m}$ ，更好的是10~50  $\mu\text{m}$ 。若未達2  $\mu\text{m}$ ，則

自我承載性等操作性會下降，若超過200  $\mu\text{m}$ ，則會產生不適感(硬邦邦感)，追隨性下降。

作為剝離薄層，並無特別限制，可使用公知之剝離薄層。具體而言，作為剝離薄層，可列舉：使由剝離處理劑所構成之剝離處理劑層形成於剝離薄層用之基材的表面而獲得的剝離薄層，本身剝離性較高之塑膠薄膜，以及於剝離薄層用之基材表面，形成有由上述剝離性較高之塑膠薄膜材料所成的剝離層之結構的剝離薄層等。剝離薄層之剝離面可僅為基材之單面，亦可為兩面。

於上述剝離薄層中，作為剝離處理劑，並無特別限制，例如可列舉：含有長鏈烷基之聚合物、矽氧聚合物(聚矽氧系剝離劑)、氟系聚合物(氟系剝離劑)等剝離劑。作為剝離薄層用之基材，例如可列舉：聚對苯二甲酸乙二醇酯(PET)薄膜、聚醯亞胺薄膜、聚丙烯薄膜、聚乙烯薄膜、聚碳酸酯薄膜、聚酯(除PET)薄膜等塑膠薄膜或於該等薄膜上蒸鍍金屬而獲得之金屬蒸鍍塑膠薄膜；日本紙、西洋紙、牛皮紙、玻璃紙、高級紙等紙類；由不織布、布等纖維材料所形成之基材；金屬箔等。

又，作為本身之剝離性較高之塑膠薄膜，例如，除聚乙烯(低密度聚乙烯、線性低密度聚乙烯等)、聚丙烯、乙烯-丙烯共聚物等乙烯- $\alpha$ -烯烴共聚物(嵌段共聚物或無規共聚物)以外，還可使用由包含該等之混合物之聚烯烴系樹脂所構成的聚烯烴系薄膜、鐵氟龍(註冊商標)製薄膜等。

再者，形成於上述剝離薄層用之基材表面之剝離層，可



藉由於上述剝離薄層用之基材上，層壓或塗佈上述剝離性較高之塑膠薄膜材料而形成。

作為剝離薄層之厚度(整體厚度)，並無特別限定，通常為200  $\mu\text{m}$ 以下，較好的是25~100  $\mu\text{m}$ 。

對本發明之經皮吸收製劑之製造方法並無特別限定，例如較好的是藉由下述(i)~(iii)之製造方法而製造。

(i) 使多奈哌齊及/或鹽酸多奈哌齊與黏著劑、以及視需要之液狀增塑劑或其他添加劑等溶解或分散於溶劑中，製備含有藥物之黏著劑液，將其與金屬氯化物或者於乙醇等溶劑中分散金屬氯化物而形成之分散液混合攪拌，進一步添加交聯劑。繼而，將如此獲得之混合液塗佈於載體之單面或剝離薄層之剝離處理面，進行乾燥形成黏著劑層，於該黏著劑層上貼合剝離薄層或載體後，進行用以交聯之老化處理。

(ii) 於使用液狀增塑劑之情形時，將以下述方式而獲得之混合液，即，將多奈哌齊及/或鹽酸多奈哌齊、黏著劑、液狀增塑劑、視需要使用之添加劑直接混合攪拌，將其與金屬氯化物或者於乙醇等溶劑中分散金屬氯化物而形成之分散液混合、攪拌，進一步添加交聯劑而獲得之混合液，塗佈於載體之單面或剝離薄層之剝離處理面，進行乾燥形成黏著劑層，於該黏著劑層上貼合剝離薄層或載體後，進行用以交聯之老化處理。

(iii) 將於乙醇等溶劑中分散金屬氯化物而形成之分散液與多奈哌齊及/或鹽酸多奈哌齊混合攪拌，製備含有藥

物之溶液。於藥物使用鹽酸多奈哌齊之情形時，將鹽酸多奈哌齊、金屬氫氧化物及視需要之乙醇等溶劑混合攪拌使之中和，藉此生成金屬氯化物，進而視需要添加金屬氯化物，進行混合，製備含有藥物之溶液。另一方面，將黏著劑與視需要之液狀增塑劑或其他添加劑等溶解或分散於溶劑中，製備含有黏著劑之液體，或者於使用液狀增塑劑之情形時，將黏著劑、液狀增塑劑、視需要使用之添加劑直接混合攪拌，製備含有黏著劑之液體。然後，於含有黏著劑之液體中添加上述含有藥物之溶液，進行攪拌，進一步添加交聯劑，將如此獲得之混合液塗佈於載體之單面或剝離薄層之剝離處理面，進行乾燥形成黏著劑層，於該黏著劑層上貼合剝離薄層或載體後，進行用以交聯之老化處理。

於上述(i)~(iii)之方法中，作為溶解或分散黏著劑等之溶劑，例如可列舉：乙酸乙酯、甲苯、己烷、2-丙醇、甲醇、乙醇、水等。又，添加交聯劑後，亦可以調整黏度為目的而使用該等溶劑。

再者，於上述(iii)之方法中，使用較多奈哌齊相比更穩定且更易於操作之鹽酸多奈哌齊，可製造出最終黏著劑層中之藥物之經皮吸收性優異的以多奈哌齊(自由體)為主體的製劑，因此可確實地製造出經皮吸收性優異之製劑。

對本發明之經皮吸收製劑之形狀並無限定，例如包括帶狀、薄層狀等。又，本發明之經皮吸收製劑之投與量根據所使用之黏著劑或液狀增塑劑之種類或量，患者之年齡、

體重、症狀等之不同而不同，對於成人而言，通常較好的是將含有2~150 mg之多奈哌齊或鹽酸多奈哌齊之經皮吸收製劑，以7天1次~1天1次之程度貼附於5~120 cm<sup>2</sup>之皮膚上。

#### [實施例]

以下列舉實施例詳細說明本發明，但本發明並不限定於該等實施例。再者，下文中，份全部指重量份。

### 1. 丙烯酸系黏著劑之製備

#### (1) 丙烯酸系黏著劑溶液A

於惰性氣體環境下，使75份之丙烯酸2-乙基己酯、22份之N-乙基-2-吡咯烷酮、3份之丙烯酸以及0.2份之偶氮雙異丁腈，於乙酸乙酯中、60°C下進行溶液聚合，獲得黏著劑溶液A(黏著劑固形分：28重量%)。

#### (2) 丙烯酸系黏著劑溶液B

於惰性氣體環境下，使95份之丙烯酸2-乙基己酯、5份之丙烯酸以及0.2份之過氧化苯甲醯，於乙酸乙酯中、60°C下進行溶液聚合，獲得丙烯酸系黏著劑溶液B(黏著劑固形分：35重量%)。

### 2. 使用多奈哌齊製造之經皮吸收製劑

#### 實施例1

將含有51份之黏著劑固形分之量的丙烯酸系黏著劑溶液A、40份之肉豆蔻酸異丙酯、8份之多奈哌齊，於容器中混合攪拌直至均一。然後，於該混合物中進一步添加分散於乙醇中之一次粒徑約為10 μm、二次粒徑約為50 μm之氯化

鈉1份，進行攪拌，繼而，添加相對於每100份之黏著劑固形分為0.4份之量的乙醯乙酸乙酯二異丙酸鋁，利用乙酸乙酯調整黏度，將該液狀物塗佈於PET薄膜(厚度為75  $\mu\text{m}$ )上，直至乾燥後之厚度可達到60  $\mu\text{m}$ ，進行乾燥形成黏著劑層，然後將該黏著劑層貼合於經聚矽氧剝離處理之PET薄膜(厚度為12  $\mu\text{m}$ )上，於70°C下進行48小時老化處理(黏著劑層之交聯處理)，獲得多奈哌齊之經皮吸收製劑。

#### 實施例2

除了將丙烯酸系黏著劑溶液A之量變更為黏著劑固形含量為49份之量，並將分散於乙醇中之氯化鈉之添加量變更為3份以外，以與實施例1相同之方式，獲得多奈哌齊之經皮吸收製劑。

#### 實施例3

除了將丙烯酸系黏著劑溶液A之量變更為黏著劑固形含量為47份之量，並將分散於乙醇中之氯化鈉之添加量變更為5份以外，以與實施例1相同之方式，獲得多奈哌齊之經皮吸收製劑。

#### 實施例4

將含有49份之黏著劑固形分之量的丙烯酸系黏著劑溶液B、40份之肉豆蔻酸異丙酯、8份之多奈哌齊，於容器中混合攪拌直至均一。然後，於該混合物中進一步添加分散至於乙醇中之與實施例1相同之氯化鈉3份，進行攪拌，繼而，添加相對於每100份之黏著劑固形分為0.4份之量的乙醯乙酸乙酯二異丙酸鋁，利用乙酸乙酯調整黏度，然後，

進行與實施例1相同之操作，獲得多奈哌齊之經皮吸收製劑。

#### 比較例1

將含有52份之黏著劑固形分之量的丙烯酸系黏著劑溶液A、40份之肉豆蔻酸異丙酯、8份之多奈哌齊，於容器中混合攪拌直至均一，進一步添加相對於每100份之黏著劑固形分為0.4份之量的乙基乙醯乙酸二異丙醇鋁，利用乙酸乙酯調整黏度，然後，進行與實施例1相同之操作，獲得多奈哌齊之經皮吸收製劑。

#### 比較例2

除了將含有52份之黏著劑固形分之量的丙烯酸系黏著劑溶液A，變更為含有52份之黏著劑固形分之量的丙烯酸系黏著劑溶液B以外，以與比較例1相同之方式，獲得多奈哌齊之經皮吸收製劑。

### 3. 實驗例1

對上述各實施例及各比較例中所製作之經皮吸收製劑，進行以下所示之凝聚破壞評價試驗。

#### [凝聚破壞評價試驗]

假設實際貼附於皮膚之情形，藉由以下方法評價黏著劑層之凝聚力。自所得之製劑中取出 $10\text{ cm}^2$ ( $3.16\text{ cm}\times 3.16\text{ cm}$ )之樣品。為了再現皮膚表面之環境，將含有0.4 wt%之乳酸之生理鹽水5 mL添加至玻璃製培養皿中，剝離樣品之分離層，將樣品以黏著面朝下之方式浸漬(漂浮)於其中。自浸漬開始經過1天(24小時)後取出該製劑，乾燥表面後，

用手指碰觸，藉此進行評價。將結果示於表1中。

[表 1]

	凝聚破壞評價
實施例1	並未凝聚破壞
實施例2	並未凝聚破壞
實施例3	並未凝聚破壞
實施例4	並未凝聚破壞
比較例1	凝聚破壞
比較例2	凝聚破壞

根據表1之結果可知，藉由使黏著劑層中包含多奈哌齊及金屬氯化物，可獲得貼附於皮膚上時黏著劑層不易產生凝聚破壞之製劑。

#### 4. 使用鹽酸多奈哌齊製造之經皮吸收製劑

##### 實施例5

將含有50.13份之黏著劑固形分之量的丙烯酸系黏著劑溶液A、40份之肉豆蔻酸異丙酯，於容器中混合攪拌直至均一，於其他容器中，混合攪拌9份之鹽酸多奈哌齊與0.87份之氫氧化鈉為10 wt%之乙醇溶液。繼而，將該含有藥液之混合液添加於上述黏著劑溶液A與肉豆蔻酸異丙酯之混合液中，進行攪拌，進一步添加相對於每100份之黏著劑固形分為0.4份之量的乙醯乙酸乙酯二異丙酸鋁，利用乙酸乙酯調整黏度，將該液狀物塗佈於PET薄膜(厚度為75  $\mu\text{m}$ )上，直至乾燥後之厚度可達到60  $\mu\text{m}$ ，進行乾燥，貼合於經聚矽氧脫模處理之PET薄膜(厚度為12  $\mu\text{m}$ )上後，於70°C下進行48小時老化處理，獲得經皮吸收製劑。

## 實施例 6

除了將丙烯酸系黏著劑溶液A之量變更為黏著劑固形分含量為46.85份之量，鹽酸多奈哌齊之量變更為12份，氫氧化鈉為10 wt%之乙醇溶液之量變更為1.15份以外，以與實施例5相同之方式，獲得經皮吸收製劑。

## 實施例 7

除了將丙烯酸系黏著劑溶液A之量變更為黏著劑固形分含量為43.56份之量，鹽酸多奈哌齊之量變更為15份，氫氧化鈉為10 wt%之乙醇溶液之量變更為1.44份以外，以與實施例5相同之方式，獲得經皮吸收製劑。

## 實施例 8

除了使用含有50.13份之黏著劑固形分之黏著劑溶液B，代替含有50.13份之黏著劑固形分之黏著劑溶液A以外，以與實施例5相同之方式，獲得經皮吸收製劑。

## 實施例 9

除了將丙烯酸系黏著劑溶液A之量變更為黏著劑固形分含量為60.13份之量，肉豆蔻酸異丙酯之量變更為30份以外，以與實施例5相同之方式，獲得經皮吸收製劑。

## 實施例 10

除了將丙烯酸系黏著劑溶液A之量變更為黏著劑固形分含量為40.13份之量，肉豆蔻酸異丙酯之量變更為50份以外，以與實施例5相同之方式，獲得經皮吸收製劑。

## 比較例 3

將含有49.42份之黏著劑固形分之量的丙烯酸系黏著劑

溶液A、40份之肉豆蔻酸異丙酯，於容器中混合攪拌直至均一，於其他容器中，混合攪拌9份之鹽酸多奈哌齊、1.58份之正丁胺為10 wt%之2-丙醇溶液。繼而，將該含有藥液之混合液添加至上述黏著劑溶液A與肉豆蔻酸異丙酯之混合液中，進行攪拌，進一步添加相對於每100份之黏著劑固形分為0.4份之量的乙醯乙酸乙酯二異丙酸鋁，利用乙酸乙酯調整黏度，使用該液狀物，藉由與實施例5相同之操作，獲得經皮吸收製劑。

#### 比較例4

將含有49.09份之黏著劑固形分之量的丙烯酸系黏著劑溶液B、40份之肉豆蔻酸異丙酯，於容器中混合攪拌直至均一，於其他容器中，混合攪拌9份之鹽酸多奈哌齊、1.91份之N,N-二甲基二胺為10 wt%之2-丙醇溶液。繼而，將該含有藥液之混合液添加至上述黏著劑溶液B與肉豆蔻酸異丙酯之混合液中，進行攪拌，進一步添加相對於每100份之黏著劑固形分為0.4份之量的乙醯乙酸乙酯二異丙酸鋁，利用乙酸乙酯調整黏度，使用該液狀物，藉由與實施例5相同之操作，獲得經皮吸收製劑。

#### 比較例5

將含有46.86份之黏著劑固形分之量的丙烯酸系黏著劑溶液B、40份之肉豆蔻酸異丙酯，於容器中混合攪拌直至均一，於其他容器中，混合攪拌9份之鹽酸多奈哌齊、4.14份之三異丙醇胺為10 wt%之2-丙醇溶液。繼而，將該含有藥液之混合液添加至上述黏著劑溶液B與肉豆蔻酸異



丙酯之混合液中，進行攪拌，進一步添加相對於每100份之黏著劑固形分為0.4份之量的乙醯乙酸乙酯二異丙酸鋁，利用乙酸乙酯調整黏度，使用該液狀物，藉由與實施例5相同之操作，獲得經皮吸收製劑。

#### 5. 實驗例2

對上述實施例5~10以及比較例3~5中製作之經皮吸收製劑，進行上述凝聚破壞評價試驗。將結果下示於述表2中。

[表 2]

	凝聚破壞評價
實施例5	並未凝聚破壞
實施例6	並未凝聚破壞
實施例7	並未凝聚破壞
實施例8	並未凝聚破壞
實施例9	並未凝聚破壞
實施例10	並未凝聚破壞
比較例3	凝聚破壞
比較例4	凝聚破壞
比較例5	凝聚破壞

根據表2之結果可知，使用鹽酸多奈哌齊與含有金屬之無機鹼之混合溶液而形成黏著劑層的實施例5~10之製劑，與黏著劑層中包含多奈哌齊及金屬氯化物之實施例1~4之製劑同樣，可抑制貼附於皮膚上時黏著劑層之凝聚破壞。另一方面，使用鹽酸多奈哌齊與不含有金屬之鹼性化合物(正丁胺、N,N-二甲基二胺、三異丙醇胺)之混合溶液而形成黏著劑層的比較例3~5之製劑，與黏著劑層中包含多奈

哌齊而並不包含金屬氯化物之比較例1、2之製劑同樣，貼附於皮膚上時黏著劑層易於產生凝聚破壞。因此，可確認，藉由利用製備鹽酸多奈哌齊與含有金屬之無機鹼之混合溶液時之中和反應而生成金屬氯化物，從而使該金屬氯化物存在，可與黏著劑層中包含多奈哌齊及金屬氯化物之情形相同地，實現貼附於皮膚上時黏著劑層不易產生凝聚破壞的製劑。

### 6. 實驗例3

藉由上述方法，測定實施例1~10之製劑之氯化鈉之一次粒徑及二次粒徑。實施例1~5之製劑之氯化鈉的一次粒徑約為10  $\mu\text{m}$ ，二次粒徑約為50  $\mu\text{m}$ 。實施例6~10之製劑之氯化鈉的一次粒徑分別約為2~3  $\mu\text{m}$ ，二次粒徑分別約為20  $\mu\text{m}$ 。對各實施例，目視評價黏著劑層表面之平滑性，且用手指碰觸黏著劑層表面，感官評價貼附感。相比實施例1~5，實施例6~10中之平滑性及貼附感更好。

### 7. 其他製劑例

#### 實施例11

依據實施例5之製劑之製造步驟，製作下述結構之經皮吸收製劑。再者，黏著劑層中之偏亞硫酸氫鈉及抗壞血酸，係於添加乙醯乙酸乙酯二異丙酸鋁之前添加的。

#### (A) 載體

PET不織布(每平方米重量為12  $\text{g}/\text{m}^2$ )/PET薄膜(2.0  $\mu\text{m}$ )之積層體

#### (B) 黏著劑層

組成(黏著劑層重量基準)

多奈哌齊(自由鹼)	7.57重量%
丙烯酸系黏著劑A	40.53重量%
肉豆蔻酸異丙酯	50.00重量%
氯化鈉	1.16重量%
氫氧化鈉	0.01重量%
偏亞硫酸氫鈉	0.50重量%
抗壞血酸	0.05重量%
乙醯乙酸乙酯二異丙酸鋁	0.18重量%

(合計100.00重量%)

(C)剝離薄層

表面實施有聚矽氧剝離處理之厚度為75 μm之PET薄膜

實施例12

依據實施例5之製劑之製造步驟，製作具有下述組成之黏著劑層之經皮吸收製劑。再者，載體及剝離薄層係使用與實施例11相同者。

多奈哌齊(自由鹼)	7.57重量%
丙烯酸系黏著劑A	41.08重量%
肉豆蔻酸異丙酯	50.00重量%
氯化鈉	1.16重量%
氫氧化鈉	0.01重量%
乙醯乙酸乙酯二異丙酸鋁	0.18重量%

(合計100.00重量%)

## 五、中文發明摘要：

本發明之目的在於提供一種穩定的經皮吸收製劑，其係用以使多奈哌齊或其鹽酸鹽經皮吸收者，且貼附時黏著劑層之凝聚力亦不易降低，剝離去除時不易由於凝聚破壞而造成漿糊殘餘。本發明之經皮吸收製劑之特徵在於：黏著劑層中含有2-[(1-苄基-4-哌啶基)甲基]-5,6-二甲氧基茛菪-1-酮及/或其鹽酸鹽以及金屬氯化物，且使黏著劑層產生交聯。

## 六、英文發明摘要：

## 十、申請專利範圍：

1. 一種經皮吸收製劑，其特徵在於：黏著劑層中包含2-[(1-苄基-4-哌啶基)甲基]-5,6-二甲氧基節滿-1-酮及/或其鹽酸鹽以及金屬氯化物，且使黏著劑層產生交聯者。
2. 如請求項1之經皮吸收製劑，其中使用交聯劑使黏著層產生交聯。
3. 如請求項2之經皮吸收製劑，其中交聯劑係金屬醇化物或金屬螯合物。
4. 如請求項1之經皮吸收製劑，其中黏著劑係丙烯酸系黏著劑。
5. 如請求項1之經皮吸收製劑，其中黏著劑層進一步包含液狀增塑劑。
6. 如請求項5之經皮吸收製劑，其中液狀增塑劑係由碳數為12~16之高碳脂肪酸與碳數為1~4之低碳一元醇構成的脂肪酸烷基酯。
7. 如請求項1之經皮吸收製劑，其中金屬氯化物係自氯化鈉、氯化鈣、氯化鋁、氯化亞錫及三氯化鐵中所選擇之至少1種。
8. 如請求項1之經皮吸收製劑，其中金屬氯化物為氯化鈉。
9. 如請求項1之經皮吸收製劑，其中金屬氯化物係以含有金屬之無機鹼將2-[(1-苄基-4-哌啶基)甲基]-5,6-二甲氧基節滿-1-酮之鹽酸鹽中和而生成之鹽。
10. 如請求項9之經皮吸收製劑，其中含有金屬之無機鹼係含有鹼金屬或鹼土類金屬之無機鹼。

**七、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

**八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

(無)