



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I481425 B

(45) 公告日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 21 日

(21) 申請案號：099135864

(22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 21 日

(51) Int. Cl. : A61K9/70 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K47/14 (2006.01)

A61K47/34 (2006.01)

(30) 優先權：2009/10/21 日本

2009-242656

(71) 申請人：帝國製藥股份有限公司 (日本) TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD. (JP)

日本

(72) 發明人：川上智 KAWAKAMI, SATOSHI (JP) ; 山地正博 YAMAJI, MASAHIRO (JP)

(74) 代理人：何金塗；丁國隆

(56) 參考文獻：

US 2009/0175929A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：7 項 圖式數：4 共 32 頁

(54) 名稱

含杜那帕爾經皮吸收型製劑

DONEPAZIL-CONTAINING PERCUTANEOUS ABSORPTION TYPE PREPARATION

(57) 摘要

本發明提供一種可延續長期間持續投與杜那帕爾(donepezil)，或可兼具杜那帕爾之快速血中濃度上昇與持續的杜那帕爾釋放性之含有杜那帕爾之經皮吸收型製劑、使有效成分杜那帕爾溶解於摻合疏水性高分子及吸收促進劑的貼附劑基劑而成的經皮吸收型製劑、其中吸收促進劑為選自月桂醇、檸檬酸三乙酯、肉豆蔻酸異丙酯、乳酸鯨蠟酯、油醇(oleyl alcohol)、山梨糖醇酐單油酸酯(sorbitan monooleate)、聚乙二醇單硬脂酸酯、聚月桂乙二醇(lauromacrogol)、N-甲基-2-吡咯啉酮及甘油三乙酸酯(triacetin)中之 1 種或 2 種以上的經皮吸收型製劑。

The invention provides a donepezil-containing percutaneous absorption type preparation, which allows to prolong continuously administration of donepezil during a long term, or can fast increase concentration of donepezil in blood and continue to release donepezil at the same time. It is a percutaneous absorption preparation obtained by dissolving donepezil as the effective ingredient into the paste base with the combination of hydrophobic polymer and absorption promoter, wherein the absorption promoter is one or two or more species selected from lauryl alcohol, triethyl citrate, isopropyl myristate, cetyl lactate, oleyl alcohol, sorbitan monooleate, polyethylene glycol monostearate, lauromacrogol, N-methyl-2- pyrrolidone and triacetin.

發明專利說明書

PD1107006(5)

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99135864

※申請日：99.10.21

※IPC 分類：

A61k 9/70

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

含杜那帕爾經皮吸收型製劑

DONEPAZIL-CONTAINING PERCUTANEOUS ABSORPTION TYPE

PREPARATION

A61k 31/435

(2006.01)

A61k 47/14

(2006.01)

A61k 47/34

(2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明提供一種可延續長期間持續投與杜那帕爾 (donepezil)，或可兼具杜那帕爾之快速血中濃度上昇與持續的杜那帕爾釋放性之含有杜那帕爾之經皮吸收型製劑、使有效成分杜那帕爾溶解於摻合疏水性高分子及吸收促進劑的貼附劑基劑而成的經皮吸收型製劑、其中吸收促進劑為選自月桂醇、檸檬酸三乙酯、肉豆蔻酸異丙酯、乳酸鯨蠟酯、油醇 (oleyl alcohol)、山梨糖醇酐單油酸酯 (sorbitan monooleate)、聚乙二醇單硬脂酸酯、聚月桂乙二醇 (lauromacrogol)、N-甲基-2-吡咯啉酮及甘油三乙酸酯 (triacetin) 中之 1 種或 2 種以上的經皮吸收型製劑。

三、英文發明摘要：

The invention provides a donepezil-containing percutaneous absorption type preparation, which allows to prolong continuously administration of donepezil during a long term, or can fast increase concentration of donepezil in blood and continue to release donepezil at the same time. It is a percutaneous absorption preparation obtained by dissolving donepezil as the effective ingredient into the paste base with the combination of hydrophobic polymer and absorption promoter, wherein the absorption promoter is one or two or more species selected from lauryl alcohol, triethyl citrate, isopropyl myristate, cetyl lactate, oleyl alcohol, sorbitan monooleate, polyethylene glycol monostearate, lauromacrogol, N-methyl-2- pyrrolidone and triacetin.

四、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：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具備支撐體、含有黏著基劑及藥物的黏著劑層的經皮吸收型製劑，詳細言之，關於作為有效成分含有的藥物為用於認知症治療之杜那帕爾（donepezil）的抗認知症治療劑之經皮吸收型製劑。

【先前技術】

杜那帕爾具有乙醯膽鹼酯酶（acetylcholinesterase）抑制作用，係作為阿茲海默型認知症中的認知症症狀進行之抑制，即所謂的阿茲海默症之治療劑而被廣泛使用的藥物。於被報告有腦內膽鹼動作性神經系統之障礙之阿茲海默病，杜那帕爾類之乙醯膽鹼酯酶抑制劑會使腦內乙醯膽鹼增加而活化腦內膽鹼動作性神經系統。向來，實用上使用的杜那帕爾之製劑除了錠劑、膠囊劑、糖漿劑或顆粒劑等之經口投與之外，已知有注射投與、直腸投與等。

然而，於症狀已惡化的認知症患者，服用抗認知症藥物成為困難的情形並不少。以適合此等情形的劑型而言，雖於專利文獻 1 已記載含有杜那帕爾的經皮施用製劑、及栓劑，但關於主要為軟膏劑、乳膏劑或栓劑的發明，並無可長時間持續投與有效成分者。

又專利文獻 2 已記載含有杜那帕爾的硬膏（plaster）劑，其特徵為其皮膚透過速度至少為 $1.2\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 以上，但為了使有效成分分散摻合於貼附劑中，於藥物之經皮吸收性，尤其投與後之快速藥物血中濃度之上昇並不充份。

先前技術文獻

專利文獻

專利文獻 1 特開平 11-315016 號公報

專利文獻 2 國際公開 WO03/032960 號

【發明內容】

發明概要

發明欲解決的課題

因此，本發明為了解決該向來之問題，以提供可連續長期間持續投與杜那帕爾，又，可兼具快速使杜那帕爾於血中之濃度上昇與持續的杜那帕爾釋放性的含有杜那帕爾之經皮吸收型製劑為課題。

又作為另一課題，以提供於摻合吸收促進劑的經皮吸收型製劑中，防止因摻合經皮吸收促進劑之主藥結晶化，即使在長期保存條件下製劑中之杜那帕爾亦不會結晶化的穩定性高的經皮吸收型製劑為目的。

用以解決課題之手段

為解決該課題，本發明者們不斷專心研究的結果，發現經由使有效成分杜那帕爾溶解於摻合疏水性高分子及吸收促進劑之貼附劑基劑的經皮吸收型製劑，可提高藥物之皮膚吸收速度。

此外，尤其於以苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物（以下，亦有略稱為「SIS」的情形）作為主基劑的製劑（以下，亦有略稱為「SIS製劑」的情形），藉由將為賦予黏著

的製劑的氫化松香甘油酯與爲主藥成分的杜那帕爾以最適當之摻合比率摻合，發現可提供主藥之經皮吸收性高，且即使於長期保存條件下杜那帕爾之結晶亦無析出，且可穩定地釋放主藥的製劑。

又於 SIS 製劑中，經由使 SIS 與流動石蠟之摻合比率適當化，發現不會降低製劑之黏著物性，且可防止製劑中之杜那帕爾之結晶化，遂而完成本發明。

因此，具體而言，本發明爲由以下構成的經皮吸收型製劑。

即，本發明之基本的態樣爲：

(1) 一種經皮吸收型製劑，其係使有效成分杜那帕爾溶解於摻合疏水性高分子及吸收促進劑的貼附劑基劑而成的經皮吸收型製劑；

(2) 如上述(1)記載之經皮吸收型製劑，其中該吸收促進劑係選自月桂醇、檸檬酸三乙酯、肉豆蔻酸異丙酯、乳酸鯨蠟酯、油醇(oleyl alcohol)、山梨糖醇酐單油酸酯(sorbitan monooleate)、聚乙二醇單硬脂酸酯、聚月桂乙二醇(lauromacrogol)、N-甲基-2-吡咯啉酮及甘油三乙酸酯中之1種或2種以上；

(3) 如上述(1)或(2)項記載之經皮吸收型製劑，其中該吸收促進劑係選自月桂醇、肉豆蔻酸異丙酯、聚月桂乙二醇、甘油三乙酸酯中之1種或2種以上。

其中，作爲本發明之一態樣之 SIS 製劑，具體而言爲：

(4) 一種經皮吸收型製劑，其係使有效成分杜那帕爾溶解於摻合苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、氫化松香甘油酯 (hydrogenated rosin glycerin ester)、流動石蠟、及吸收促進劑的貼附劑基劑而成的經皮吸收型製劑；

(5) 如上述(4)記載之經皮吸收型製劑，其中該吸收促進劑係選自月桂醇、聚月桂乙二醇、甘油三乙酸酯中之1種或2種以上；

(6) 如上述(4)或(5)記載之經皮吸收型製劑，其中該吸收促進劑之摻含量為1~10重量%；

(7) 如上述(4)~(6)中任一項記載之經皮吸收型製劑，其中氫化松香甘油酯與杜那帕爾之摻合比率係氫化松香甘油酯/杜那帕爾 = 1.5~8；

(8) 如上述(4)~(7)中任一項記載之經皮吸收型製劑，其中苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物與流動石蠟之摻合比率為苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物/流動石蠟 = 0.7~1.5。

據此，最具體的本發明為

(9) 一種經皮吸收型製劑，其係使5~30重量%有效成分杜那帕爾溶解於貼附劑基劑而成的經皮吸收型製劑，其中貼附劑基劑係摻合5~90重量%之苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、5~70重量%之氫化松香甘油酯、及10~70重量%之流動石蠟的貼附劑基劑，其中氫化松香甘油酯與杜那帕爾之摻合比率為氫化松香甘油酯/杜那帕爾

= 1.5 ~ 8, 且苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物與流動石蠟之摻合比率為苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物/流動石蠟 = 0.7 ~ 1.5。

又本發明之另一態樣，

(10) 一種經皮吸收型製劑，其係使有效成分杜那帕爾溶解於摻合丙烯酸系高分子、及作為吸收促進劑之肉豆蔻酸異丙酯之貼附劑基劑而成；

(11) 如上述(10)記載之經皮吸收型製劑，其中作為該吸收促進劑之肉豆蔻酸異丙酯之摻含量為 10 ~ 30 重量%。

發明效果

依據本發明，提供摻合疏水性高分子及吸收促進劑的溶解型之含有杜那帕爾之經皮吸收型製劑。

藉由作成本發明提供的溶解型之含有杜那帕爾之經皮吸收型製劑，可發揮顯示投與後的杜那帕爾之快速血中濃度之上昇、及連續長時間的有效血中濃度的效果。

又，本發明可提供即使長期保存時亦無發生主藥結晶化之穩定的主藥釋放性的製劑。

因此，藉由本發明提供的含有杜那帕爾之經皮吸收型製劑，有可經由皮膚使杜那帕爾於循環血液中有效率地被吸收，亦可迴避見於經口投與的消化器官系統之副作用或伴隨急遽的血中濃度上昇可發生的中樞系統之副作用的有利點。

其結果係即使於症狀已惡化的認知症患者，亦可減輕副作用，有效率地持續投與杜那帕爾，可提供於高度之認知症疾病之治療上極為有效果的含有杜那帕爾之經皮吸收型製劑。

【實施方式】

用以實施發明之形態

以下，更詳細地說明關於本發明提供的含有杜那帕爾之經皮吸收型製劑。

本發明中所謂的經皮吸收型製劑係指至少含有支撐體與黏著組成物的貼附劑，包含具有藥物儲藏層的儲存器（reserver）型之外用貼附劑、及單層基質（matrix）型之外用貼附劑。

基質型之外用貼附劑因將具有自黏力及有效成分的黏著組成物直接附著於皮膚，與儲存器型之外用貼附劑比較下，接著性優異，藥劑之吸收性亦優異。

因此，以下關於本發明之經皮吸收型製劑，主要以基質型之貼附劑為例作說明，但本發明並未限定於此等。

本發明提供的經皮吸收型製劑，含有溶解杜那帕爾之黏著組成物，杜那帕爾以藥理學上有效的速度被釋放為宜，尤其是其形態並未限定。

典型而言，為含有藥物（杜那帕爾）的黏著劑層與於其背面上積層的支撐體成的形態。此黏著劑層以具有24小時以上可貼附於皮膚表面上亦無治療上問題的有效面積之

自黏力者為較佳，但其為困難的情形時，亦可使用較含有藥物層之面積更大，且具有黏著力的片狀之覆蓋物者。

本發明之經皮吸收型製劑藉由於黏著組成物中使杜那帕爾及/或其藥學上可容許的鹽溶解，可無附著性問題且穩定地供給藥物。

以鹽之種類而言，並未特別限定，可舉例鹽酸鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、檸檬酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、順丁烯二酸鹽及乙酸鹽。

因此，於本發明中，稱為杜那帕爾者係包含杜那帕爾及其藥學上可容許的鹽兩者。

又，相對於黏著劑組成物全體之重量，其摻含量為 5 ~ 30 重量%，較佳為 5 ~ 20 重量%，更佳為 10 ~ 20 重量%。

本發明之黏著組成物，以具有自黏力的黏著組成物而言，為含有疏水性高分子者。

以疏水性高分子而言並未特別限定，較佳可使用橡膠系高分子、丙烯酸系高分子、或矽系高分子。

以橡膠系之高分子而言，可舉例苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、異戊二烯、聚異丁烯（以下，縮寫為「PIB」）、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物（以下，縮寫為「SBS」）、苯乙烯-丁二烯橡膠（以下，縮寫為「SBR」）等，其中以 SIS 為較佳。

以丙烯酸系高分子而言，只要為使其含有至少一種丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸羥基

乙酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯等所代表的（甲基）丙烯酸衍生物而共聚者即可，並未特別限定。

具體而言，例如，可使用醫藥品添加物辭典 2007（日本醫藥品添加劑協會彙編）中收載為黏著劑之丙烯酸・丙烯酸辛酯共聚物、丙烯酸 2-乙基己基・乙烯基吡咯啉酮共聚物溶液、丙烯酸酯-乙酸乙烯酯共聚物、丙烯酸 2-乙基己酯-甲基丙烯酸 2-乙基己酯・甲基丙烯酸十二酯共聚物、丙烯酸甲酯-丙烯酸 2-乙基己酯共聚樹脂乳劑、丙烯酸樹脂烷醇胺液中含有的丙烯酸系高分子等之黏著劑、DURO-TAK 丙烯酸系黏著劑系列（Henkel 公司製）、Eudragit 系列（樋口商會）等。

以矽系高分子之具體例而言，可舉例聚有機矽氧烷（polyorganosiloxane）等之聚矽氧橡膠。

此種疏水性高分子可混合 2 種以上使用，以此等高分子之組成全體之重量為基準，考慮黏著劑層之形成及充分的透過性，摻含量為 5～90 重量%，較佳為 10～80 重量%，更佳為 10～70 重量%。

本發明提供的經皮吸收型製劑之黏著組成物，含有吸收促進劑者為較佳，以可使用的吸收促進劑而言，可舉例脂肪酸酯、高級醇、界面活性劑等。

具體而言，可舉例月桂酸甲酯、月桂酸己酯、檸檬酸三乙酯、肉豆蔻酸異丙酯（以下，縮寫為 IPM）、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、肉豆蔻酸辛基十二酯、棕櫚酸鯨蠟酯、甘油三

乙酸酯、乳酸鯨蠟酯、乳酸月桂基酯、水楊酸甲酯、水楊酸二醇、水楊酸乙二醇、癸二酸二乙酯、癸二酸二異丙酯、中鏈脂肪酸三酸甘油酯、月桂醇、硬脂醇、異硬脂醇、肉豆蔻醇、油醇、鯨蠟醇、甘油單辛酸酯、甘油單癸酸酯、甘油單月桂酸酯、甘油單油酸酯、山梨糖醇酐單月桂酸酯、單油酸山梨糖醇酐單油酸酯、蔗糖單月桂酸酯、聚山梨酸酯 20、丙二醇單月桂酸酯、聚乙二醇單月桂酸酯、聚乙二醇單硬脂酸酯、聚月桂乙二醇、HCO-60、月桂酸二乙醇醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮、克羅他米通 (crotamiton)、二甲基亞砜，較佳可舉例檸檬酸三乙酯、肉豆蔻酸異丙酯、乳酸鯨蠟酯、油醇、山梨糖醇酐單油酸酯、聚乙二醇單硬脂酸酯、聚月桂乙二醇、N-甲基-2-吡咯啉酮及甘油三乙酸酯等。

其中，摻合選自肉豆蔻酸異丙酯、聚月桂乙二醇、月桂醇、或甘油三乙酸酯中之 1 種或 2 種以上的製劑為可顯示貼附初期的高主藥釋放性與優異的藥物釋放持續性者。尤其使用 SIS 作為疏水性高分子的情形，於組合聚月桂乙二醇、月桂醇、或甘油三乙酸酯的情形的效果高。又，使用丙烯酸系高分子的情形，與肉豆蔻酸異丙酯組合使用者為較佳。

此種吸收促進劑，考慮作為貼附製劑之充分的主藥之透過性、及發紅、浮腫等之皮膚刺激性等，以黏著層之組成全體之重量為基準，摻合 0.01~30 重量%左右者為較

佳，尤其組合 SIS 與選自甘油三乙酸酯、聚月桂乙二醇、及月桂醇中之 1 種或 2 種以上使用的情形，此等吸收促進劑之摻合量以 1~10 重量%為更佳，再更佳為 3~8 重量%。

另一方面，組合丙烯酸系高分子與肉豆蔻酸異丙酯使用的情形，以 10~30 重量%為較佳，更佳為 20~30 重量%。吸收促進劑之摻合量較 0.01%少的情形不可能獲得所欲之主藥釋放性，相反地摻合大於 30 重量%的場合，有製劑物性降低、或皮膚刺激性變高等為不佳的影響。

本發明提供的經皮吸收型製劑中的黏著劑組成物，可含有塑化劑。以可使用的塑化劑而言，可舉例石油系油（例如，石蠟系加工油、環烷烴（naphthene）系加工油、芳香族系加工油等）、鯊烷、鯊烯、植物系油（例如，橄欖油、山茶油、松油（tall oil）、花生油、蓖麻油）、聚矽氧油、二元酸酯（例如，對苯二甲酸二丁酯、對苯二甲酸二辛酯等）、液狀橡膠（例如，聚丁烯、液狀異戊二烯橡膠）、液狀脂肪酸酯類（肉豆蔻酸異丙酯、月桂酸己酯、癸二酸二乙酯、癸二酸二異丙酯）、二乙二醇、聚乙二醇、丙二醇、二丙二醇等。尤其是流動石蠟、液狀聚丁烯、或聚矽氧油為較佳。最佳為流動石蠟。

此等成分可混合 2 種以上使用，此類塑化劑之以黏著層之組成全體為基準，考慮充分之皮膚透過性及作為貼附製劑之充分之凝集力之維持而合計之摻合量為 10~70 重量%，較佳為 10~60 重量%，再較佳為 10~50 重量%，更佳為 10~30 重量%。

爲了調整製劑之黏著力，於本發明之黏著層中摻合賦予黏著之樹脂者爲理想。又，賦予黏著之樹脂中，亦有顯示溶解杜那帕爾的作用者，亦有使用用於調節杜那帕爾於貼附劑中之溶解性者。

以可使用的賦予黏著之樹脂而言，可舉例松香 (rosin) 衍生物 (例如，松香、松香甘油酯、氫化松香、氫化松香甘油酯、松香之季戊四醇酯等)、脂環族飽和烴樹脂 (例如 ALCON P100，荒川化學工業公司製)、脂肪族系烴樹脂 (例如 Quintone B170，日本 Zeon 公司製)、萜烯 (terpene) 樹脂 (例如 CLEARON P-125，YASUHARA CHEMICAL 公司製)、順丁烯二酸樹脂等，但考慮製劑之黏著性與製劑中之杜那帕爾溶解性時，以氫化松香甘油酯爲特佳。

此類賦予黏著之樹脂以黏著組成物之組成全體爲基礎，考慮作爲貼附製劑之充分黏著力及剝離時對皮膚之刺激性之摻合量可爲 5~70 重量%，較佳爲 5~60 重量%，再更佳爲 10~50 重量%。

本發明提供的含有杜那帕爾之經皮吸收型製劑，因係全身作用性之經皮吸收型製劑，保存中之主藥之結晶化成爲與貼附時之杜那帕爾之血中濃度降低有關的原因而爲不佳。因此，冀望即使於長期保存條件下製劑中杜那帕爾之結晶亦不會生成者。然而，本發明因係摻合經皮吸收促進劑的製劑之故，於長期保存品中難以保持基劑之均一性，而有因基劑之不均一化造成主藥之結晶化的顧慮。

因此於 SIS 製劑中，不僅將氫化松香甘油酯作為賦予黏著之樹脂，亦嘗試使其作用為杜那帕爾之溶解劑，而提高杜那帕爾之溶解性，但以一定量以上摻合氫化松香甘油酯的情形，杜那帕爾之溶解性過高，而致使看到主藥釋放性降低，故氫化松香甘油酯與杜那帕爾有必要以適當摻合比率摻合者。

依據本發明者之探討，確認本發明之含有杜那帕爾之經皮吸收型製劑中的氫化松香甘油酯與杜那帕爾之較佳摻合比率為氫化松香甘油酯/杜那帕爾 = 1.5 ~ 8，更佳為 1.5 ~ 5，再較佳為 2 ~ 4。亦即，氫化松香甘油酯/杜那帕爾小於 1.5 的情形，因製劑中之杜那帕爾之溶解性低，會擔心保存中之製劑主藥之結晶化，又，大於 8 的情形，會發生主藥釋放性之降低。

此外於 SIS 製劑中，確認 SIS 摻含量與杜那帕爾之結晶化有關連性。亦即，藉由摻合 SIS，會抑制製劑中的杜那帕爾之移動性，結果可抑制主藥之結晶化。然而，多量地摻合 SIS 的情形，有引起製劑黏著性降低的可能性。

相反地，流動石蠟之摻合會促進杜那帕爾之結晶化。即，藉由流動石蠟之摻合，不僅促進製劑中之杜那帕爾之移動性，而且因流動石蠟本身對杜那帕爾的溶解性低，使製劑全體之杜那帕爾之溶解性降低。然而，將流動石蠟摻含量抑制為低量者則與黏著物性之降低有關。

根據此等之狀況，於本發明中，藉由將流動石蠟與 SIS 之摻合比率合適化，可不損害黏著物性且抑制杜那帕爾之結晶化。

亦即，本發明中的 SIS 與流動石蠟之摻合比率為 SIS/流動石蠟 = 0.7~1.5，較佳為 0.8~1.5。SIS/流動石蠟小於 0.7 的情形，流動石蠟之摻合量會成為過剩，而擔心長期保存製劑中的杜那帕爾之結晶化。另一方面，大於 1.5 的情形，因 SIS 含量會過高，而引起黏著力降低。

本發明提供的經皮吸收型製劑中，視需要可使用抗氧化劑、填充劑、交聯劑、防腐劑、紫外線吸收劑。

以抗氧化劑而言，生育酚及該等之酯衍生物、抗壞血酸、抗壞血酸硬脂酸酯、降二氫癒創木酸 (nordihydroguaiaretic acid)、二丁基羥基甲苯 (以下，縮寫為 BHT)、丁基羥基甲氧苯等為理想。

以填充劑而言，碳酸鈣、碳酸鎂、矽酸鹽 (例如，矽酸鋁、矽酸鎂等)、矽酸、硫酸鋇、硫酸鈣、鋅酸鈣、氧化鋅、氧化鈦、二氧化矽等為理想。

以交聯劑而言，胺基樹脂、酚樹脂、環氧樹脂、醇酸 (alkyd) 樹脂、不飽和聚酯等之熱硬化性樹脂、異氰酸酯化合物、嵌段異氰酸酯化合物、有機系交聯劑、金屬或金屬化合物等之無機系交聯劑為理想。

以防腐劑而言，對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯、對羥基苯甲酸丁酯等為理想。

以紫外線吸收劑而言，對胺基苯甲酸衍生物、蔥基酸衍生物、水楊酸衍生物、胺基酸系化合物、二噁烷衍生物、香豆素衍生物、咪唑啉衍生物、嘧啶衍生物等為理想。

此類抗氧化劑、填充劑、交聯劑、防腐劑、紫外線吸收劑等，其以製劑之黏著層之組成全體之重量為基礎，較佳可以摻合 10 重量%以下，再較佳為 5 重量%以下，特佳為 2 重量%以下。

具有如上述的組成之本發明之經皮吸收型製劑，亦可依據任一方法製造。例如，一般稱為熱熔 (hot melt) 法之使含藥物的基劑組成熱融解，於剝離膜或支撐體上塗布後，獲得以與支撐體或剝離膜貼合為目的的本劑的方法，或一般稱為溶劑法之使含藥物之基劑成分溶解於甲苯、己烷、乙酸乙酯等之溶劑，於剝離膜或支撐體上伸展而將溶劑乾燥除去後，獲得以與支撐體或剝離膜貼合為目的之本劑的方法。

以本發明之經皮吸收型製劑之支撐體而言，可使用伸縮性或非伸縮性之支撐體。例如，選自布、不織布、聚胺基甲酸酯、聚酯、聚乙酸乙烯酯、聚偏二氯乙烯、聚乙烯、聚對酞酸乙二醇酯 (以下，縮寫為「PET」)、鋁薄片等，或該等之複合素材。

又剝離膜只要為可保護黏著層、含有的抗認知症劑杜那帕爾不變質到經皮吸收型製劑適用於皮膚時為止，且可容易剝離地經砂塗布者則不特別限定。

以其具體例而言，可舉例將聚乙烯膜、聚對酞酸乙二酯膜或聚丙烯膜作矽塗布者。

如以上方式調製的本發明之經皮吸收型製劑，使有效成分杜那帕爾溶解於摻合疏水性高分子及吸收促進劑、進一步摻合上述各種添加劑的貼附劑基劑中，據此，可發揮投與後的杜那帕爾之快速血中濃度之上昇與持續長時間維持有效血中濃度的優異效果。

實施例

以下，陳示本發明之實施例以進一步具體說明本發明，但本發明並未限定於此等實施例，於不脫離本發明之技術思想的範圍內可作各種變更。另外，以下之實施例只要未特別表示，%全部意指重量%。

實施例 1：

(處方)

SIS	15%
流動石蠟	24%
BHT	1%
氫化松香甘油酯	35%
甘油三乙酸酯	5%
杜那帕爾	20%
全量	100%

預先將杜那帕爾溶解於甘油三乙酸酯及甲苯混液後，與溶解於甲苯的殘餘成分混合。將混合物塗布於剝離膜上

後，乾燥除去甲苯，與 PET 膜支撐體貼合，獲得本發明之經皮吸收型製劑。

實施例 2～實施例 10：

以下述表 1 所示之調配，依據上述實施例 1 中記載之方法，獲得本發明之實施例 2～實施例 10 之經皮吸收型製劑。

[表 1]

成分	實施例									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
SIS	15	16	15	17	15	15	15	16	17	17
流動石蠟	24	23	24	23	24	24	24	23	23	21
BHT	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
氫化松香甘油酯	35	35	34	35	35	35	35	35	34	34
甘油三乙酸酯	5									5
檸檬酸三乙酯		5								
肉豆蔻酸異丙酯			5							
乳酸鯨蠟酯				5						
聚乙二醇單月桂酸酯					5					
山梨糖醇酐單油酸酯						5				
聚月桂乙二醇							5			
油醇								5		
N-甲基-2-吡咯啉酮									5	2
杜那帕爾	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
合計	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

比較例 1：

調製於實施例 1 之經皮吸收型製劑中未摻合吸收促進劑（甘油三乙酸酯）而製造的經皮吸收型製劑，作為比較例 1。

又，製造步驟與實施例 1 相同。

實施例 11～實施例 21：

以下述表 2 所示組合，使杜那帕爾之摻合量、及作為吸收促進劑之甘油三乙酸酯、聚月桂乙二醇及月桂醇之摻合量變化，依據實施例 1 之方法，獲得實施例 11～實施例 21 之經皮吸收型製劑。

[表 2]

成分	實施例										
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
SIS	22	22	17	17	22	22	22	22	22	22	22
流動石蠟	17	22	17	19.5	17	22	16	21	27	17	21
BHT	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
氫化松香甘油酯	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
甘油三乙酸酯	5	5	5	7.5							
聚月桂乙二醇					5	5	5	1			
月桂醇									5	5	1
二氧化矽							1				
杜那帕爾	15	10	20	15	15	10	15	15	5	15	15
合計	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

實施例 22：

(處方)

丙烯酸系黏著劑 70%

(DURO-TAK 87-2287, Henkel 公司製)

IPM 10%

杜那帕爾 20%

全量 100%

以上述處方，使用丙烯酸系黏著劑，獲得本發明之實施例 22 之經皮吸收型製劑。

亦即，於杜那帕爾、IPM、及丙烯酸系黏著劑中加入溶劑（乙酸乙酯）並充分混合。將混合物塗布於剝離膜上後

將乙酸乙酯乾燥除去，與 PET 膜支撐體貼合，獲得本發明之經皮吸收型製劑。

實施例 23～實施例 25：

以下述表 3 記載之處方，與實施例 22 同樣地獲得本發明之實施例 23～實施例 25 之經皮吸收型製劑。

實施例 26：

(處方)

● 聚矽氧橡膠 75%

(BIO-PSA 4601, Dow Corning 公司製)

甘油三乙酸酯 5%

杜那帕爾 20%

全量 100%

於杜那帕爾、甘油三乙酸酯及聚矽氧橡膠中加入溶劑(乙酸乙酯)，充分混合。將混合物塗布於剝離膜上後將乙酸乙酯乾燥除去，與 PET 膜支撐體貼合，獲得本發明之實施例 26 之經皮吸收型製劑。

比較例 2：

調製於實施例 22 之處方中，未摻合吸收促進劑 (IPM) 而製造的經皮吸收型製劑，作為比較例 2。

另外，製造步驟與實施例 22 相同。

整理此等之實施例 22～實施例 26、及比較例 2 之處方示於表 3。

[表 3]

成分	實施例					比較例
	22	23	24	25	26	2
丙烯酸系黏著劑	70	56	52	64		80
聚矽氧橡膠					75	
SIS			5			
IPM	10	30	30	10		
聚月桂乙二醇				10		
甘油三乙酸酯					5	
杜那帕爾	20	14	13	16	20	20
合計	100	100	100	100	100	100

試驗例 1：無毛大鼠中的皮膚透過性試驗

爲了探討 SIS 製劑中的杜那帕爾之藥物釋放性，尤其是投與後即刻～貼附初期中的杜那帕爾釋放性，於實施例 1～9、及比較例 1 之各經皮吸收型製劑，進行大鼠中的活體外皮膚透過性試驗。

[方法]

剝離無毛大鼠之腹部皮膚，將真皮側作爲受體層側，其內側以磷酸緩衝生理食鹽水充滿，於水套 (water jacket) 回流 37°C 之溫水。

將各試驗製劑壓印成圓形 (1.54 cm²)，取出貼附於皮膚，經時地取樣受體液，經高速液體層析法，測定杜那帕爾透過量，算出於恆定狀態 (試驗開始後 8～10 小時) 中的皮膚透過速度 (μg/cm²/hr)。

[結果]

其結果示於第 1 圖。

由圖中所示的結果，確認本發明之實施例 1～9 之製劑係顯示較比較例 1 之製劑更快速的藥物釋放性的製劑。

試驗例 2：大鼠中的皮膚透過性試驗

SIS 製劑中的杜那帕爾之藥物釋放性，尤其爲了檢討投與後即刻～貼附初期中的杜那帕爾釋放性，對實施例 11～13、15～18、及實施例 20～21 之各經皮吸收型製劑，各進行大鼠中的活體外皮膚透過性試驗。

〔方法〕

剝離無毛大鼠之腹部皮膚，將真皮側作爲受體層側，其內側以磷酸緩衝生理食鹽水充滿，於水套回流 37℃ 之溫水。

將各試驗製劑壓印成圓形 (1.54cm^2)，取出貼附於皮膚，經時地取樣受體液，經高速液體層析法，測定杜那帕爾透過量，算出恆定狀態 (試驗開始後 12～24 小時) 中的皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)。

〔結果〕

其結果示於第 2 圖。

由圖中所示結果，確認各實施例之製劑爲顯示快速藥物釋放性的製劑。此點亦可與試驗例 1 中的比較例 1 比較皮膚透過速度來確認。

試驗例 3：大鼠中的皮膚透過性試驗

爲了探討丙烯酸製劑中的杜那帕爾之藥物釋放性，尤其投與後即刻～貼附初期中的杜那帕爾釋放性，對實施例 23～25 及比較例 2 之各經皮吸收型製劑，各進行大鼠中的活體外皮膚透過性試驗。

〔方法〕

剝離經除毛的 Wistar 系大鼠之腹部皮膚，將真皮側作為受體層側，其內側以磷酸緩衝生理食鹽水充滿於水套回流 37℃ 之溫水。

將各試驗製劑壓印成圓形 (1.54cm^2)，取出貼附於皮膚，經時地取樣受體液，經高速液體層析法，測定杜那帕爾透過量，算出恆定狀態（試驗開始後 12~24 時間）中的皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)。

〔結果〕

其結果示於第 3 圖。

確認本發明之各實施例之製劑與比較例 3 之製劑相比為顯示快速藥物釋放性的製劑。

試驗例 4：兔血中濃度測定試驗

對實施例 1 及比較例 1 之經皮吸收型製劑，進行杜那帕爾之兔血漿中濃度測定試驗（藥物投與量各為 70mg）。

將各貼附劑（經皮吸收型製劑）貼附於經除毛的兔背部 24 小時，經時性採血，以 LC-MS 法測量血漿中之杜那帕爾濃度。

其結果示於第 4 圖。

由圖中之結果可知，本發明之實施例 1 之貼附劑（經皮吸收型製劑）與比較例 1 之貼附劑（經皮吸收型製劑）比較為可持續釋出藥物的製劑。

試驗例 5：製劑之穩定性試驗

於實施例 1、3、7、11、17、23 及 24 之各經皮吸收型製劑，於 60°C 之保存條件保存 1 個月的試料，進行以下之穩定性試驗。其結果示於表 4。

另外，試驗項目如下。

(1) 製劑表面之結晶析出之有無之觀察

於各保存製劑，以目視及顯微鏡 (×450) 觀察製劑表面之結晶析出之有無。

依據以下來評價。

以目視可確認結晶析出： ×

以顯微鏡可確認結晶析出： △

無法確認結晶析出： ○

(2) 主藥之穩定性試驗

將保存製劑中，未觀察到結晶析出的實施例 11、17、23 及 24 之製劑中之藥物濃度以液體層析法測定，將保存前之各製劑中的杜那帕爾含量作為初期值 (100%)，計算保存後之各製劑之藥物殘存率 (對初期%)。

(3) 主藥之釋放穩定性試驗

將保存製劑中，未觀察到結晶析出的實施例 11、17、23 及 24 之製劑使用 USP Drug Release Apparatus 6 (圓筒，Cylinder) 法進行釋放試驗，以液體層析法求得杜那帕爾之釋放率。

表 4：各製劑之穩定性試驗結果

[表 4]

	實施例						
	1	3	7	11	17	23	24
結晶析出	△	△	△	○	○	○	○
主藥含量 (對初期%)	-	-	-	98.4	100.2	97.3	99.9
釋放性 (對初期%)	-	-	-	100 \geq	92.3	100 \geq	100 \geq

各保存製劑並無以目視可確認的結晶之析出，尤其實施例 11、實施例 17、實施例 23 及實施例 24 之各製劑，即使以顯微鏡觀察亦未觀察到結晶析出。

又實施例 11、17、23、及 24 之各製劑之主藥含量、及釋放性並無顯著降低，確認為顯示優異的穩定性的經皮吸收型製劑。

試驗例 6：兔皮膚一次刺激性試驗

於實施例 11、13、18~21、23~24、及市售之抗認知症貼附劑（含有卡巴拉汀（rivastigmine）9.6mg）作為對照製劑之皮膚一次刺激性，以使用兔的 Draize 法進行試驗。

於兔背部之健康皮膚、及損傷皮膚上貼附各試驗製劑 24 小時，依據表 5 之判定標準，目視判定剝離 1 小時、24 小時、48 小時後之皮膚症狀，算出各試驗製劑之刺激指數。

刺激指數之判定基準示於表 5，測定結果示於表 6。

[表 5]

判定基準			
紅斑及痂皮形成	評點	浮腫形成	評點
無紅斑	0	無浮腫	0
極輕度之紅斑	1	極輕度之浮腫	1
明顯紅斑	2	輕度之浮腫	2
中等度至強度之紅斑	3	中等度之浮腫	3
強紅斑至輕微痂皮形成	4	強浮腫	4

(1) 刺激指數係以下式求得。

$$\text{刺激指數} = \left[\text{剝離後 1 及 48 小時後之評點合計} \right] / 4$$

(2) 經由所得刺激指數之刺激性之評價如下。

刺激性評價：

刺激指數 = 0：無刺激性

0 < 刺激指數 < 2：弱刺激性

2 ≤ 刺激指數 < 5：中等刺激性

5 ≤ 刺激指數：強刺激性

[表 6]

試驗製劑	實施例								對象藥
	11	13	18	19	20	21	23	24	
刺激指數	2.9	3.0	3.0	3.0	3.0	2.8	2.5	2.5	3.3

由上述結果可確認本發明之經皮吸收型製劑係安全性高，與市售之抗認知症貼附劑比較為相同或更高安全性之製劑。

[產業上之利用可能性]

依據本發明提供的含有杜那帕爾之經皮吸收型製劑，可將有效成分杜那帕爾經由皮膚使其有效率地於循環血液中吸收。

又亦可迴避經口投與之情形可見的消化器系統之副作用或伴隨急激的血中濃度之上昇所產生的中樞系統之副作用，又作為以杜那帕爾之長時間投與為目的的外用製劑特別有效，賦予認知症疾患治療極大希望。

【圖式簡單說明】

第 1 圖為顯示本發明之試驗例 1 之活體外皮膚透過性試驗之結果的圖。

第 2 圖為顯示本發明之試驗例 2 之活體外皮膚透過性試驗之結果的圖。

第 3 圖為顯示本發明之試驗例 3 之活體外皮膚透過性試驗之結果的圖。

第 4 圖為顯示關於本發明之含有杜那帕爾之經皮吸收型製劑，杜那帕爾之兔血中濃度測定試驗之結果的圖。

【主要元件符號說明】

無。

公告本

(13)年9月25日修正本

修正本 P1~2
(2014年9月25日)

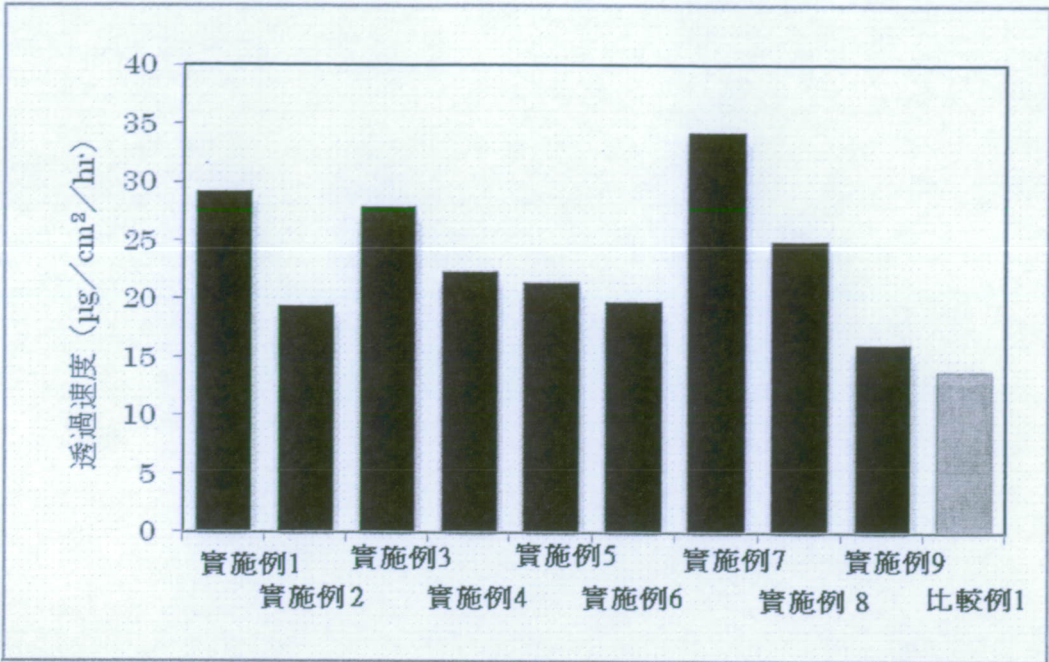
七、申請專利範圍：

1. 一種經皮吸收型製劑，其係使有效成分之杜那帕爾 (donepezil) 溶解於貼附劑基劑而成的經皮吸收型製劑，該貼附劑基劑係摻合有苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、氫化松香甘油酯 (hydrogenated rosin glycerin ester)、流動石蠟、及吸收促進劑，其特徵為：
 - (a) 氫化松香甘油酯與杜那帕爾之摻合比率為氫化松香甘油酯 / 杜那帕爾 = 1.5 ~ 8；
 - (b) 苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物與流動石蠟之摻合比率為苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 / 流動石蠟 = 0.7 ~ 1.5。
2. 如申請專利範圍第 1 項之經皮吸收型製劑，其中該吸收促進劑之摻含量為 1 ~ 10 重量%。
3. 一種經皮吸收型製劑，其係使有效成分之杜那帕爾 5 ~ 30 重量% 溶解於貼附劑基劑而成的經皮吸收型製劑，該貼附劑基劑係摻合有苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 5 ~ 90 重量%、氫化松香甘油酯 5 ~ 70 重量%、流動石蠟 10 ~ 70 重量%、及吸收促進劑 1 ~ 10 重量%，其特徵為：
 - (a) 氫化松香甘油酯與杜那帕爾之摻合比率為氫化松香甘油酯 / 杜那帕爾 = 1.5 ~ 8；且
 - (b) 苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物與流動石蠟之摻合比率為苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 / 流動石蠟 = 0.7 ~ 1.5。

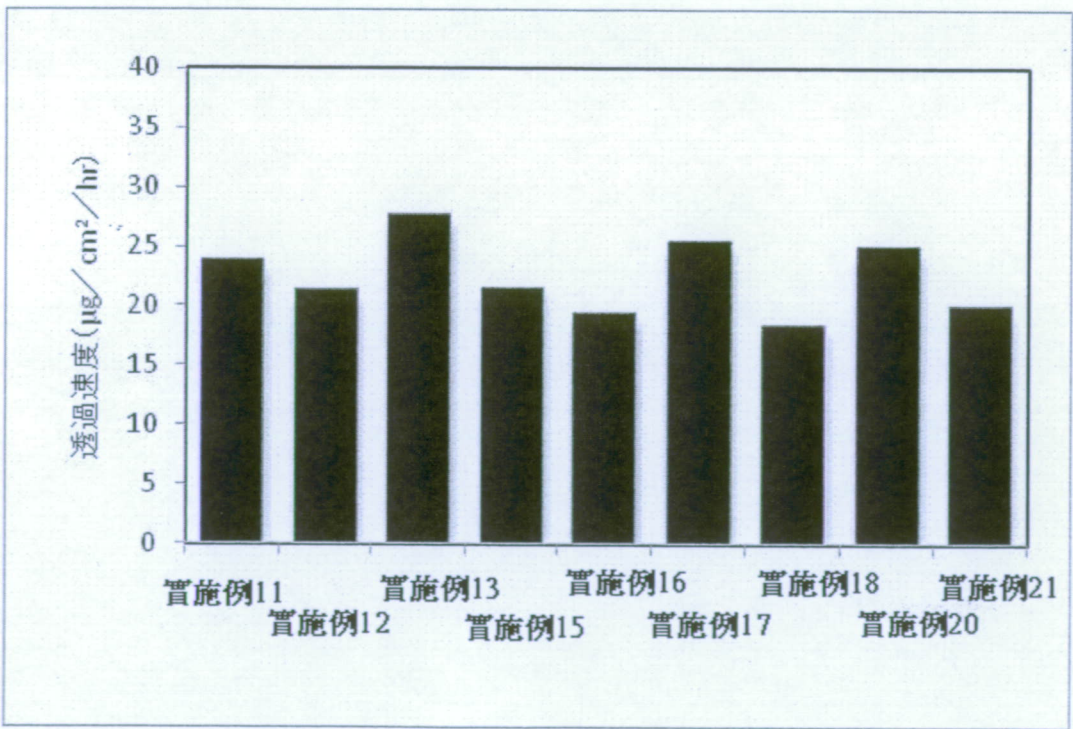
4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之經皮吸收型製劑，其中該吸收促進劑係選自月桂醇、檸檬酸三乙酯、肉豆蔻酸異丙酯、乳酸鯨蠟酯、油醇(oleyl alcohol)、山梨糖醇酐單油酸酯(sorbitan monooleate)、聚乙二醇單硬脂酸酯、聚月桂乙二醇(lauromacrogol)、N-甲基-2-吡咯啉酮及甘油三乙酸酯(triacetin)中之 1 種或 2 種以上。
5. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之經皮吸收型製劑，其中該吸收促進劑係選自月桂醇、肉豆蔻酸異丙酯、聚月桂乙二醇、甘油三乙酸酯中之 1 種或 2 種以上。
6. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之經皮吸收型製劑，其中該吸收促進劑係選自月桂醇、聚月桂乙二醇、甘油三乙酸酯中之 1 種或 2 種以上。
7. 一種經皮吸收型製劑，其係使 5~30 重量%之有效成分杜那帕爾溶解於貼附劑基劑而成的經皮吸收製劑，該貼附劑基劑係摻合有 5~90 重量%之苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、5~70 重量%之氫化松香甘油酯、及 10~70 重量之流動石蠟，其中
 - (a) 氫化松香甘油酯與杜那帕爾之摻合比率為氫化松香甘油酯/杜那帕爾 = 1.5~8，且
 - (b) 苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物與流動石蠟之摻合比率為苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物/流動石蠟 = 0.7~1.5。

八、圖式：

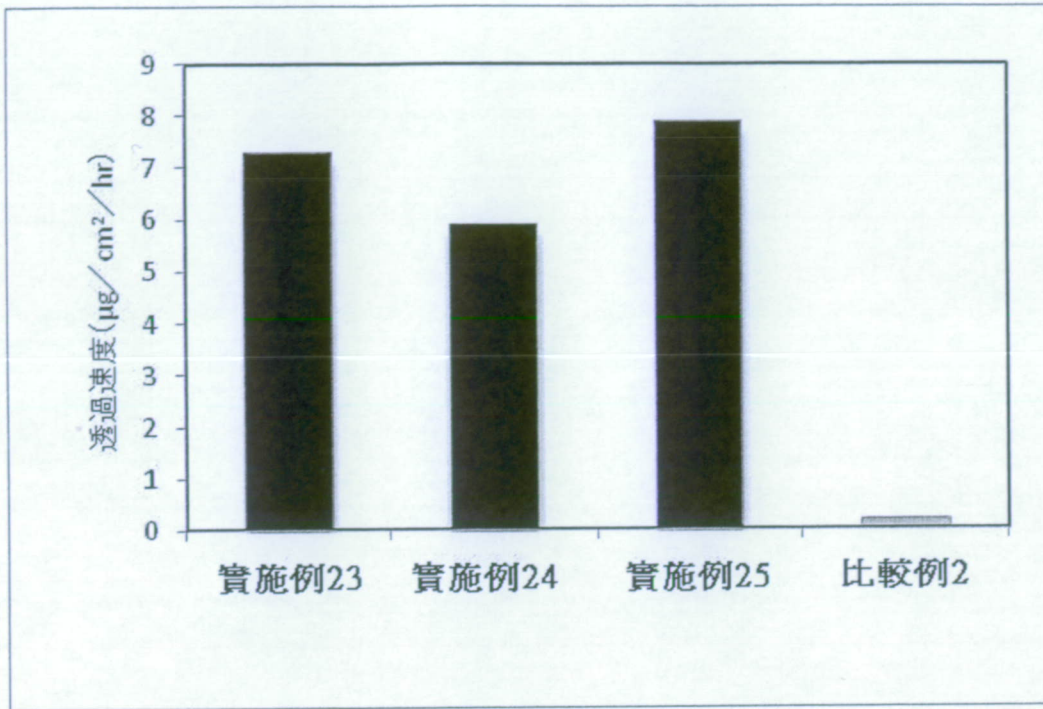
第 1 圖



第 2 圖



第 3 圖



第 4 圖

