



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202440102 A

(43) 公開日：中華民國 113 (2024) 年 10 月 16 日

(21) 申請案號：112139958

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 10 月 19 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/445 (2006.01)**A61K9/70 (2006.01)**A61K47/06 (2006.01)**A61K47/14 (2006.01)**A61K47/32 (2006.01)**A61P25/28 (2006.01)*

(30) 優先權：2022/12/16 日本

2022-201243

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

日本

(72) 發明人：青木寬 AOKI, HIROSHI (JP)；中田弥生 NAKATA, YAYOI (JP)；川上智

KAWAKAMI, SATOSHI (JP)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 34 頁

(54) 名稱

含多奈哌齊之經皮吸收製劑

(57) 摘要

本發明提供一種經皮吸收製劑，其表現出與多奈哌齊的口服製劑相同程度之藥物動態及治療效果。具體而言，本發明提供一種經皮吸收製劑，其是具有包含多奈哌齊自由體的黏著劑層，且用於治療失智症的經皮吸收製劑，其中，黏著劑層含有苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物及 13.75mg~55mg 的多奈哌齊自由體，向患者 1 日 1 次給藥。

The present invention provides a transdermal formulation which shows a comparable pharmacokinetics and therapeutic effect to an oral formulation of donepezil. Specifically, the present invention provides a transdermal formulation for treating dementia having an adhesive layer comprising a free base of donepezil, wherein the adhesive layer comprises a styrene-isoprene-styrene block copolymer and 13.75 mg to 55 mg of a free base of donepezil and the transdermal formulation is administered to a patient once a day.

【發明摘要】

【中文發明名稱】

含多奈哌齊之經皮吸收製劑

【英文發明名稱】

DONEPEZIL-CONTAINING TRANSDERMAL FORMULATION

【中文】

本發明提供一種經皮吸收製劑，其表現出與多奈哌齊的口服製劑相同程度之藥物動態及治療效果。具體而言，本發明提供一種經皮吸收製劑，其是具有包含多奈哌齊自由體的黏著劑層，且用於治療失智症的經皮吸收製劑，其中，黏著劑層含有苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物及13.75mg~55mg的多奈哌齊自由體，向患者1日1次給藥。

【英文】

The present invention provides a transdermal formulation which shows a comparable pharmacokinetics and therapeutic effect to an oral formulation of donepezil. Specifically, the present invention provides a transdermal formulation for treating dementia having an adhesive layer comprising a free base of donepezil, wherein the adhesive layer comprises a styrene-isoprene-styrene block copolymer and 13.75 mg to 55 mg of a free base of donepezil and the transdermal formulation is administered to a patient once a day.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

含多奈哌齊之經皮吸收製劑

【英文發明名稱】

DONEPEZIL-CONTAINING TRANSDERMAL FORMULATION

【技術領域】

【0001】本發明是有關於一種經皮吸收製劑，其是關於具備支撐體與含有黏著基劑及藥物的黏著劑層之經皮吸收製劑，詳細而言，作為有效成分而含有的藥物，是作為用於失智症治療之多奈哌齊自由體的抗失智症治療劑。

【先前技術】

【0002】多奈哌齊具有乙醯膽鹼酯酶抑制作用，被廣泛用作抑制阿茲海默型失智症中失智症症狀的進展，即用作阿茲海默病的治療劑。已有報告指出，腦內膽鹼作動性神經系統的障礙之阿茲海默病中，多奈哌齊的各種乙醯膽鹼酯酶抑制劑，使其腦內乙醯膽鹼增加，並使腦內膽鹼作動性神經系統活性化。先前，已知實際使用的多奈哌齊的製劑以片劑、膠囊劑、糖漿劑或顆粒劑等的口服形式給藥。

【0003】但是，隨著症狀的進展，失智症患者在服藥上的課題可列舉：因吞嚥功能下降而使藥劑服用困難等。

經皮吸收製劑即使在口服治療困難的情況下，可以容易地給藥，且由於貼附劑尚未獲得批准用於高度失智症，作為新的治療選擇而要求進行開發。

專利文獻1公開一種包含本發明的經皮吸收製劑之含多奈哌齊之經皮吸收製劑，但沒有記載本發明之用法及用量，也尚未證實與多奈哌齊的口服製劑之藥物動態的等效性及治療效果。

另外，專利文獻2記載多奈哌齊之經皮送達系統，其基本上是長期間給藥用的製劑(3日以上)，與本發明之一日一次給藥的經皮吸收製劑不同。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0004】

[專利文獻1]國際公開第2011/049038號

[專利文獻2]日本特表2019-522024號公報

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0005】因此，為了解決先前的問題，本發明的課題在於提供一種經皮吸收製劑，其表現出與多奈哌齊的口服製劑具有相同程度的藥物動態及治療效果。

[用以解決課題之手段]

【0006】為了解決此課題，本發明者等進行致力研究

的結果，發現可以提供一種經皮吸收製劑，其是具有包含多奈哌齊自由體之黏著劑層的經皮吸收製劑，其黏著劑層含有疏水性高分子及 13.75~55mg 的多奈哌齊自由體，將該經皮吸收製劑向患者 1 日 1 次給藥，藉此顯示與多奈哌齊鹽酸鹽的口服製劑相同程度的藥物動態。

特別是，關於將苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物(以下，有時簡寫為「SIS」)作為主基劑的製劑(以下，有時簡寫為「SIS製劑」)，發現較佳為將氫化松香甘油酯用作黏著賦予樹脂，將液態石蠟用作塑化劑，從而完成了本發明。

【0007】亦即，本發明是有關於以下。

[1]

一種經皮吸收製劑，其是具有包含多奈哌齊自由體的黏著劑層，且用於治療失智症的經皮吸收製劑，其中，黏著劑層含有苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物及 13.75mg~55mg 的多奈哌齊自由體，向患者 1 日 1 次給藥。

[2]

如 [1] 之經皮吸收製劑，其中前述黏著劑層進一步含有氫化松香甘油酯、液態石蠟及吸收促進劑。

[3]

如 [2] 之經皮吸收製劑，其中相對於黏著劑層的重量，苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物的調配量為 5~70 重量%，氫化松香甘油酯的調配量為 5~70 重量%，液態石蠟的調配量為 10~70 重量%，以及吸收促進劑的調配量為

0.01~30重量%。

[4]

如 [2] 之經皮吸收製劑，其中相對於黏著劑層的重量，苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物的調配量為 10~50 重量%，氫化松香甘油酯的調配量為 10~60 重量%，液態石蠟的調配量為 10~50 重量%，以及吸收促進劑的調配量為 1~10 重量%。

[5]

如 [2] 之經皮吸收製劑，其中相對於黏著劑層的重量，苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物的調配量為 20~30 重量%，氫化松香甘油酯的調配量為 30~50 重量%，液態石蠟的調配量為 15~30 重量%，以及吸收促進劑的調配量為 3~8 重量%。

[6]

如 [1]~[5] 中任一項之經皮吸收製劑，其中氫化松香甘油酯與多奈哌齊自由體的重量比， $\text{氫化松香甘油酯} / \text{多奈哌齊自由體} = 1.5 \sim 8$ ，且

苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物與液態石蠟的重量比， $\text{苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物} / \text{液態石蠟} = 0.7 \sim 1.8$ 。

[7]

如 [1]~[5] 中任一項之經皮吸收製劑，其中氫化松香甘油酯與多奈哌齊自由體的重量比， $\text{氫化松香甘油酯} / \text{多奈哌齊自由體} = 4 \sim 7$ ，且

苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物與液態石蠟的重量比，苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物/液態石蠟=0.8~1.6。

[8]

如[1]~[5]中任一項之經皮吸收製劑，其包含13.75mg、27.5mg或55mg的多奈哌齊自由體。

[9]

如[6]之經皮吸收製劑，其包含13.75mg、27.5mg或55mg的多奈哌齊自由體。

[10]

如[7]之經皮吸收製劑，其包含13.75mg、27.5mg或55mg的多奈哌齊自由體。

[11]

如[1]~[10]中任一項之經皮吸收製劑，其中吸收促進劑為脂肪族醇。

[12]

如[1]~[5]中任一項之經皮吸收製劑，其中包含多奈哌齊自由體的黏著劑層之與皮膚接觸的面的面積為10~100cm²。

[13]

一種失智症的治療方法，其包含將如[1]~[12]中任一項之經皮吸收製劑向患者給藥。

[14]

如[1]~[12]中任一項之經皮吸收製劑，其用於失智症

的治療。

[15]

一種如[1]~[12]中任一項之經皮吸收製劑用於製備治療失智症之醫藥的用途。

[16]

一種經皮吸收製劑的用途，其是將如[1]~[12]中任一項之經皮吸收製劑用於失智症的治療。

[17]

如[1]~[12]中任一項之經皮吸收製劑，其中在釋放試驗中，在第3小時從製劑中的藥物釋放率為10~50%。

[18]

如[1]~[12]中任一項之經皮吸收製劑，其中在釋放試驗中，在第6小時從製劑中的藥物釋放率為30~70%。

[19]

如[1]~[12]中任一項之經皮吸收製劑，其中在釋放試驗中，在第9小時從製劑中的藥物釋放率為40%以上。

[發明的效果]

【0008】 根據本發明，可以提供表現出與多奈哌齊的口服製劑具有相同程度的藥物動態及治療效果之經皮吸收製劑。

【0009】 藉由本發明提供之含多奈哌齊之經皮吸收製劑，可以使多奈哌齊自由體透過皮膚而有效率地吸收到循環血液中，並可以得到與口服製劑同等的治療效果。

因此，本發明為進行症狀之患者提供新的選擇的同時，假定使吞嚥功能下降之患者服藥容易，及從其可見性而提升服藥順從性，期待將減輕介護者的負擔。

【實施方式】

【0010】以下，對本發明提供之含多奈哌齊之經皮吸收製劑進行更詳細的說明。

【0011】在本說明書中，「含有」或「包含」用語，可以與「調配有」互換使用。另外，在本說明書中，「含量」及「調配量」可以互換使用。

【0012】本發明所謂的經皮吸收製劑是指，至少含有支撐體及黏著劑層(也稱為黏著組成物)的貼附劑，包含具有藥物儲藏層的儲存型的外用貼附劑及單層基材型的外用貼附劑。

【0013】基材型的外用貼附劑具有自黏性，且具有有效成分的黏著組成物可直接接著於皮膚，因此相較於儲存型的外用貼附劑，具有優異的接著性及藥劑的吸收性。

因此，對於以下本發明的經皮吸收製劑，主要以基材型的貼附劑作為實例進行說明，但本發明並不限於此。

【0014】本發明提供的經皮吸收製劑中，包含溶解有多奈哌齊自由體的黏著組成物。

通常，其為含有藥物(多奈哌齊自由體)的黏著劑層，及積層在其背面的支撐體所構成的形態。此黏著劑層較佳為具有能在皮膚表面24小時以上且在治療上沒問題之有效

面積貼著的自黏性，但若在其困難的情況下，可以使用比藥物含有層的面積更大，且使用具有黏著力的片狀的蓋體。

【0015】多奈哌齊可以形成鹽，但在本發明的經皮吸收製劑中，使用多奈哌齊自由體(即不形成鹽之游離型的多奈哌齊)的形式。

本發明的經皮吸收製劑，藉由將多奈哌齊自由體溶解於黏著組成物中，可以不產生附著性問題且穩定地供給藥物。

此外，相對於黏著組成物全體的重量，其調配量為5~8重量%，較佳為6~7重量%。更佳地，本發明的經皮吸收製劑以包含13.75mg、27.5mg或55mg的多奈哌齊自由體的方式製造。

本發明的經皮吸收製劑中多奈哌齊的釋放性，由於根據基劑成分而受到影響，因此多奈哌齊的調配量也可以藉由藥物釋放試驗來決定。作為藥物釋放試驗，較佳為測定相對於水之釋放率的方法。例如，在以試驗液1000mL、試驗液溫度 $32\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 、圓筒旋轉數50rpm實施的情況下，較佳為在試驗開始3小時後向水中的釋放率為10~50%，6小時後為30%~70%，9小時後為40%以上。

【0016】本發明的黏著組成物，含有疏水性的高分子作為具有自黏性的黏著組成物。

作為疏水性的高分子，沒有特別限定，但較佳為使用橡膠系高分子、丙烯酸系高分子或矽系高分子。

作為橡膠系的高分子，可列舉：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，簡稱為「PIB」)、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物(以下，簡稱為「SBS」)、苯乙烯-丁二烯橡膠(以下，簡稱為「SBR」)等，其中較佳為SIS。

【0017】作為丙烯酸系高分子，只要是含有與2-乙基己酯丙烯酸酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸羥乙酯、2-乙基己酯甲基丙烯酸酯等所代表之(甲基)丙烯酸衍生物中至少一種進行共聚合者，則沒有特別限定。

具體而言，例如，在醫藥品添加物辭典2007(日本醫藥品添加劑協會編輯)中作為黏著劑而收錄之丙烯酸-丙烯酸辛酯共聚物、丙烯酸2-乙基己酯-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-甲基丙烯酸十二烷基酯共聚物、丙烯酸甲酯-丙烯酸2-乙基己酯共聚物樹脂乳液、丙烯酸樹脂烷醇胺液中所含有之丙烯酸系高分子等的黏著劑，亦可使用DURO-TAK丙烯酸系黏著劑系列(Henkel公司製造)、EUDRAGIT系列(樋口商會公司製造)等市售品。

【0018】作為矽系高分子的具體例，可列舉：聚有機矽氧烷等的矽橡膠。

【0019】該些疏水性高分子可以混合2種以上使用，且基於該些高分子的組成物全體的重量之調配量，考慮黏著劑層的形成及充分的透過性，其為5~70重量%，較佳為10~50重量%，進一步較佳為20~30重量%。

【0020】本發明提供的經皮吸收製劑的黏著組成物，較佳為含有吸收促進劑，作為可使用的吸收促進劑，可列舉：脂肪酸酯、脂肪族醇、界面活性劑等。

具體而言，可列舉：月桂酸甲酯、月桂酸己酯、檸檬酸三乙酯、肉豆蔻酸異丙酯(以下簡稱IPM)、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、肉豆蔻酸辛基十二烷酯、棕櫚酸十六烷酯、三乙酸甘油酯、乳酸十八醇酯、乳酸月桂酯、水楊酸甲酯、水楊酸二醇酯、水楊酸乙二醇酯、癸二酸二乙酯、癸二酸二異丙酯、中鏈脂肪酸三酸甘油酯、月桂基醇、硬脂醯基醇、異硬脂醯醇、肉豆蔻醇、油醇、鯨蠟醇(cetanol)、甘油單辛酸酯、甘油單月桂酸酯、甘油單油酸酯、單月桂酸山梨聚糖酯、山梨醇酐單油酸酯、單月桂酸蔗糖酯、聚山梨酸酯20、單月桂酸丙二醇酯、單月桂酸聚乙二醇酯、聚乙二醇單硬脂酸酯、聚月桂乙二醇(Lauromacrogol)、HCO-60、月桂酸二乙醇醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮、克羅他命酮(crotamiton)、二甲基亞砷等，但較佳為檸檬酸三乙酯、肉豆蔻酸異丙酯、乳酸十八醇酯、油醇、山梨醇酐單油酸酯、聚乙二醇單硬脂酸酯、聚月桂乙二醇(Lauromacrogol)、N-甲基-2-吡咯啉酮及三乙酸甘油酯。

【0021】在該些中，較佳為選自由脂肪族醇(例如月桂醇、硬脂醇、異硬脂醇、肉豆蔻醇及油醇等)中的1種或2種以上進行調配。

【0022】此般的吸收促進劑，考慮到作為貼附製劑之主藥充份的透過性及發紅、浮腫等的皮膚刺激性等，基於

黏著劑層的組成全體的重量，較佳為以0.01~30重量%程度進行調配，更佳為1~10重量%，進一步較佳為3~8重量%。

【0023】本發明提供的經皮吸收製劑中的黏著組成物可以含有塑化劑。作為可使用的塑化劑，可列舉：石油系油(例如，石蠟系加工處理油、環烷烴系加工處理油、芳香族系加工處理油等)；角鯊烷；角鯊烯；植物系油(例如，橄欖油、山茶油、妥爾油、花生油、蓖麻油)；矽油；二元酸酯(例如，鄰苯二甲酸二丁酯、鄰苯二甲酸二辛酯)；液態橡膠(例如，聚丁烯、液態異戊二烯橡膠)；液態脂肪酸酯類(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。特別較佳為液態石蠟、液態聚丁烯或矽油。最佳為液態石蠟。

【0024】該些成分可以2種以上混合使用，此般的塑化劑，考慮到充分的皮膚透過性及維持作為貼附製劑之充分的凝集力，基於黏著劑層的組成全體之調配量，該些合計為10~70重量%，較佳為10~50重量%，進一步較佳為15~30重量%。

【0025】為了調整製劑的黏著力，期望對本發明的黏著劑層調配黏著賦予樹脂。此外，黏著賦予樹脂之中也具有表現出溶解多奈哌齊自由體作用者，也用於調節貼附劑中多奈哌齊自由體的溶解性。

作為可使用的黏著賦予樹脂，可例舉：松香衍生物(例如，松香、松香甘油酯、氫化松香、氫化松香甘油

酯、松香季戊四醇酯等)；脂環族飽和烴樹脂(例如，Arkon P100，荒川化學工業公司製)；脂肪族系烴樹脂(例如，Quintone B170，日本瑞翁公司製)；萜烯樹脂(例如Clearon P-125，Yasuhara Chemical公司製)、順丁烯二酸樹脂等。但考慮製劑的黏著性、製劑中的多奈哌齊自由體溶解性的情況下，特別較佳為氫化松香甘油酯。

【0026】此般的黏著賦予樹脂，考慮到作為貼附製劑之充分的黏著力及剝離時對皮膚的刺激性，基於黏著組成物的組成全體之調配量為5~70重量%，較佳為10~60重量%，進一步較佳為30~50重量%。

【0027】本發明提供的含多奈哌齊之經皮吸收製劑，由於其為全身作用性的經皮吸收製劑，若保存中的主藥結晶化，將成為導致貼附時的多奈哌齊自由體的血中濃度降低的原因而不佳。因此，期望即使在長期保存條件下，製劑中不會生成多奈哌齊自由體的結晶。然而，由於本發明是調配有經皮吸收促進劑的製劑，因此難以在長期保存品中保持基劑的均勻性，擔憂因基劑的不均勻所致之主藥的結晶化。

【0028】因此，在SIS製劑中，不僅將氫化松香甘油酯作為黏著賦予樹脂，也使其作為多奈哌齊自由體的溶解劑的功能，試圖增加多奈哌齊自由體的溶解性。當氫化松香甘油酯調配一定量以上時，由於觀察到多奈哌齊自由體的溶解性過高導致主藥釋放性降低，因此氫化松香甘油酯及多奈哌齊自由體必須以適當的重量比進行調配。

【0029】根據本發明者等的研究，判明本發明的含多奈哌齊之經皮吸收製劑中，氫化松香甘油酯與多奈哌齊自由體的較佳重量比，氫化松香甘油酯/多奈哌齊自由體=1.5~8，更佳為4~7，進一步較佳為6~7。亦即，當氫化松香甘油酯/多奈哌齊自由體小於1.5時，由於製劑中的多奈哌齊自由體的溶解性低，因此擔憂在保存中之製劑中的主藥結晶化，並且，當大於8時，發生主藥釋放性的降低。

【0030】進一步地，在SIS製劑中，判明SIS調配量與多奈哌齊自由體的結晶化具有關聯性。亦即，藉由調配SIS，抑制製劑中多奈哌齊自由體的移動性，其結果，可以抑制主藥的結晶化。但是，當調配大量SIS時，具有引起製劑的黏著性降低的可能性。

相反地，調配液態石蠟將促進多奈哌齊自由體的結晶化。亦即，藉由調配液態石蠟，不僅將促進製劑中多奈哌齊自由體的移動性，由於液態石蠟自身對多奈哌齊自由體的溶解性較低，將降低作為製劑全體之多奈哌齊自由體的溶解性，但是，抑制、降低液態石蠟的調配量將導致黏著物性的降低。

【0031】鑑於該些狀況，在本發明中，藉由使液態石蠟及SIS的重量比進行最適化，可以在不損害黏著物性的情況下，可以抑制多奈哌齊自由體的結晶化。

亦即，本發明中SIS與液態石蠟的重量比，SIS/液態石蠟=0.7~1.8，較佳為0.8~1.6，更佳為1~1.5。當SIS/液態石蠟小於0.7時，液態石蠟的調配量過剩，擔憂在長期保

存製劑中多奈哌齊自由體的結晶化。另一方面，當大於1.8時，由於SIS含量過高，導致黏著力的降低。

【0032】 在本發明提供的經皮吸收製劑中，可視需求使用抗氧化劑、充填劑、交聯劑、防腐劑、紫外線吸收劑。

作為抗氧化劑，期望為生育酚及該些的酯衍生物、抗壞血酸、抗壞血酸硬脂酸酯、降二氫癒瘡木酸、二丁基羥基甲苯(BHT)、丁基羥基茴香醚等。

作為充填劑，期望為碳酸鈣、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。

【0033】 作為交聯劑，期望為胺基樹脂、酚樹脂、環氧樹脂、醇酸樹脂、不飽和聚酯等熱硬化性樹脂、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。

作為防腐劑，期望為對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯、對羥基苯甲酸丁酯等。

作為紫外線吸收劑，期望為對胺基苯甲酸衍生物、鄰胺基苯甲酸衍生物、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。

【0034】 基於製劑的黏著劑層的組成全體的重量，此類抗氧化劑、充填劑、交聯劑、防腐劑、紫外線吸收劑等可以較佳為10重量%以下，進一步較佳為5重量%以下，特

別較佳為2重量%以下進行調配。

【0035】本發明的經皮吸收製劑，可以用於治療失智症(例如阿茲海默型失智症及路易氏體失智症等)。

【0036】在本發明中，「治療」是指將本發明的經皮吸收製劑向已經出現疾病或症狀的個體進行給藥的行為。因此，對已經出現疾病或症狀的個體進行給藥以防止症狀等的惡化、發作或復發的行為是「治療」的一態樣。

【0037】本發明的經皮吸收製劑通常向患有失智症或具有失智症風險的患者，例如人或動物，較佳為人進行給藥。給藥次數可依疾病或症狀的嚴重程度、患者的年齡、體重、性別及經皮吸收製劑中的多奈哌齊自由體的調配量等的條件而適當變化。當在向人給藥的情況下，本發明的經皮吸收製劑通常給藥1日1次。

【0038】具有上述組成之本發明的經皮吸收製劑，可以藉由任何方法製造。例如，一般被稱為熱熔法的方法，其是將包含藥物的基劑組成進行熱溶解，塗敷在剝離薄膜或支撐體上後，與支撐體或剝離薄膜進行貼合以獲得目標本劑的方法；或是一般被稱為溶劑法的方法，其是將包含藥物的基劑成分溶解在甲苯、己烷、乙酸乙酯等之溶劑中，在剝離薄膜或支撐體上伸展並將溶劑乾燥除去後，與支撐體或剝離薄膜進行貼合以獲得目標本劑的方法。

【0039】作為本發明的經皮吸收製劑的支撐體，可以使用伸縮性或非伸縮性的支撐體。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、聚對苯二甲酸乙二酯(以下，簡稱為「PET」、鋁片等，或該些的複合素材。

【0040】此外，剝離薄膜只要是在將經皮吸收製劑適用於皮膚之前，保護黏著劑層，使含有的作為抗失智症劑之多奈哌齊自由體不產生變質，且以可以容易剝離的方式塗覆有矽塗層者，即沒有特別限定。

作為其具體例，可列舉：塗覆有矽塗層之聚乙烯膜、聚對苯二甲酸乙二酯膜或聚丙烯膜者。

【0041】本發明的經皮吸收製劑的黏著劑層具有黏著力，但是當適用於皮膚時，為了補強與皮膚的黏著，可以使用固定用片材。本發明的經皮吸收製劑的製劑面積為 $10\sim 100\text{cm}^2$ ，較佳為 $20\sim 90\text{cm}^2$ ，製劑的形狀並不限制，但固定用片材的黏著面的面積並不被包含在本發明所定義的製劑面積內。

【0042】如上述般調製之本發明的經皮吸收製劑，將作為有效成分之多奈哌齊自由體，溶解於調配有疏水性高分子及吸收促進劑，進一步調配有上述各種添加劑之貼附劑基劑中，藉此，能發揮給藥後多奈哌齊自由體在血中濃度快速上升，長時間維持有效血中濃度之優異的效果。

[實施例]

【0043】以下，顯示本發明的實施例，進一步具體說明本發明，但本發明不限於該些實施例，並且可以在不脫離本發明的技術思想的範圍內進行各種變更。

【0044】

實施例：

將多奈哌齊自由體預先溶解在脂肪族醇及甲苯的混合溶液後，與溶解在甲苯中的剩餘成分進行混合。將混合物塗敷在剝離薄膜上後，將甲苯乾燥除去，並與PET膜支撐體進行貼合，以使製劑面積為 22cm^2 (13.75mg製劑)、 44cm^2 (27.5mg製劑)、 88cm^2 (55mg製劑)的方式進行裁切，獲得本發明的經皮吸收製劑。

表 1

調配成分	含量 (%)
苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	27
氫化松香甘油酯	42.1
液態石蠟	18.65
脂肪族醇	5
多奈哌齊自由體	6.25
其他成分	1

13.75mg製劑 (製劑面積： 22cm^2)

27.5mg製劑 (製劑面積： 44cm^2)

55mg製劑 (製劑面積： 88cm^2)

【0045】接著，以試驗例顯示本發明的經皮吸收製劑的效果。在以下的試驗例中，所謂的本發明貼布劑是指具有實施例的構成之本發明的經皮吸收製劑的意思。

【0046】

試驗例 1

試驗方法：

將健康高齡男性48例作為對象進行的4群、2期的交叉試驗中，I期：將27.5mg之本發明貼布劑給藥於背部，1日1次持續17日；II期：將5mg多奈哌齊鹽酸鹽口服製劑1日1

次，持續21日重複給藥，在各時間點測定多奈哌齊之血中濃度。基於所得之血中濃度的數值，進行I期及II期的參數比較。

採血時間如下。

本發明貼布劑：貼附於健康高齡男性48名的背部，於貼附後立刻、初次貼附後2、4、6、8、12、24、48、96、144、146、148、150、152、156、168、216、264、312、336、384、386、388、390、392、396、408、420、432、456、504、552、624、696小時後。

多奈哌齊鹽酸鹽口服製劑：向健康高齡男性46名進行口服給藥，於服用後立刻、初次服用後：0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144、168、192、216、240、264、288、312、336、360、384、408、432、456、480、480.5、481、482、483、484、486、488、492、504、528、552、576、600、648、744小時後。

【0047】

結果：

結果如表2所示。

關於27.5mg之本發明貼布劑的藥物動態，I期相對於II期之最終給藥日的 AUC_{0-24h} 的幾何平均值之比為0.956，由於90%信賴區間包含1，顯示藉由重複貼附本發明貼布劑持續17日，可獲得與重複口服給藥多奈哌齊鹽酸鹽口服製劑持續21日相同程度的曝露量。同樣地，關於波谷濃度(C_{trough})，由於幾何平均值之比的90%信賴區間包含1，顯

示本發明貼布劑可獲得與多奈哌齊鹽酸鹽口服製劑相同程度的曝露量。

一般情況下，血中濃度峰值越高，副作用的表現率趨於較高，但在最終給藥日之 C_{max} 的幾何平均值中，I期較II期更低。另一方面，在最終給藥日之 C_{trough} 的幾何平均值中，I期較II期更高。從以上可知，本發明貼布劑藉由在抑制、降低副作用表現風險的同時，維持較高血中濃度而獲得穩定的效果。

表 2 I 期 (27.5mg之本發明貼布劑)及II期(多奈哌齊鹽酸鹽口服製劑)的藥物動態參數的比較

	幾何平均值		幾何平均值之比 (I期 / II期)	90% 信賴區間
	I 期	II 期		
C_{max} (ng/mL)	27.24	34.54	0.789	0.673, 0.924
C_{trough} (ng/mL)	24.58	21.79	1.128	0.947, 1.343
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	590.3	617.5	0.956	0.819, 1.116

模型公式： $\log(\text{藥物動態參數}) = \text{試驗期間} + \text{受試者} + \varepsilon$

AUC_{0-24h} ：從0時至給藥後24小時之間血漿中藥物濃度-時間曲線下面積；

C_{max} ：最高血漿中藥物濃度；

C_{trough} ：波谷濃度

【0048】

試驗例 2

試驗方法

本試驗使用 13.75mg 之本發明貼布劑、27.5mg 之本發明貼布劑及 55mg 之本發明貼布劑進行。

將健康高齡男性 36 例 (3 群，各群 12 例) 作為對象進行的 3 群、3 期的交叉試驗中，各期在 1 日 1 次持續 17 日，於背部重複進行給藥。在各時間點測定多奈哌齊之血中濃度。基於所得之血中濃度的數值，在各用量的穩定狀態下比較

藥物動態及 C_{max} 與 AUC_{0-24} 。

各期的採血時間如下。

貼附後立刻、初次貼附後 2、4、6、8、12、24、72、120、168、216、264、312、336、360、384、386、388、390、392、396、408、420、432、456、504、552、624、696 小時

【0049】

結果

結果如表 3 及表 4 所示。

在第 17 天， C_{max} 之幾何平均值，在 13.75mg 之本發明貼布劑為 12.317ng/mL，在 27.5mg 之本發明貼布劑為 23.354ng/mL，及在 55mg 之本發明貼布劑為 49.452ng/mL。 AUC_{0-24h} 之幾何平均值各自為 268.10ng·h/mL(57.17%)、508.11ng·h/mL 及 1077.02ng·h/mL，認為 C_{max} 及 AUC_{0-24h} 具有隨用量增加而增大的傾向。

第 17 天中，將藥物動態參數的線形性以功率模型進行評價， C_{max} 及 AUC_{0-24h} 的迴歸線斜率的點推定值(95%信賴區間)均為 1.00(0.96~1.04)，由於 95%信賴區間包含 1，顯示 C_{max} 及 AUC_{0-24h} 與劑量成比例地線性增加。

【0050】

表 3 穩定狀態下血漿中多奈哌齊的藥物動態參數

參數	用量	幾何平均值
C _{max} (ng/mL)	13.75 mg/22 cm ²	12.317
	27.5 mg/44 cm ²	23.354
	55 mg/88 cm ²	49.452
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	13.75 mg/22 cm ²	268.10
	27.5 mg/44 cm ²	508.11
	55 mg/88 cm ²	1077.02

表 4 穩定狀態下藥物動態參數的線形性的評價

參數	效果	推定值	95% 信賴區間	p 值
C _{max}	切片	-0.09	-0.3799, 0.1993	0.529
	給藥量	1.002	0.9603, 1.0428	< 0.001
AUC _{0-24h}	切片	3.008	2.7109, 3.3048	< 0.001
	給藥量	1.002	0.9608, 1.0428	< 0.001

【0051】

試驗例 3

(1) 非劣性：雙盲期

試驗方法

將輕度/中等度阿茲海默型失智症患者 339 例 (27.5 mg 之本發明貼布劑：173 例，多奈哌齊口服製劑 (含有 5 mg 多奈哌齊鹽酸鹽)：166 例) 作為對象，進行 1 日 1 次，持續 24 週的試驗。本發明貼布劑將貼附於背部。從 ADAS-Jcog 的基線到 24 週時的變化量，進行相對於口服製劑之非劣性的研究。此外，對於失智症功能障礙評估量表 (Disability Assessment for Dementia, DAD) 及 ABC 失智症量表 (ABC Dementia Scale)，也從基線到 24 週時的變化量進行評價。

【0052】

結果

其結果如表5及表6所示。

從基線到24週時之ADAS-Jcog的變化量的最小二乘平均值±標準誤差，在本發明貼布劑群為 -0.7 ± 0.4 ，在多奈哌齊鹽酸鹽口服製劑群為 0.2 ± 0.4 。本發明貼布劑群及多奈哌齊鹽酸鹽口服製劑群之間的最小二乘平均值的差(95%信賴區間)為 $-0.9(-2.01\sim 0.14)$ ，由於群間差的95%信賴區間的上限低於事前設定的非劣性限界值2.15，因此驗證相對於多奈哌齊鹽酸鹽口服製劑群，本發明貼布製劑群的非劣性。

此外，DAD及ABC失智症量表之各域的從基線到24週時的變化量，在本發明貼布劑群及多奈哌齊鹽酸鹽口服製劑群各自的DAD為 -2.2 ± 12.3 及 -3.5 ± 10.9 、日常生活活動能力(activities of daily living, ADL)為 -0.5 ± 4.5 及 -0.5 ± 3.8 、失智伴發精神行為障礙(behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD)為 -0.4 ± 2.6 及 -0.3 ± 2.5 ，認知功能為 -0.6 ± 3.7 及 -0.8 ± 3.5 ，三維距離(three-dimensional distance, TDD)為 -0.8 ± 4.7 及 -0.8 ± 4.1 。

【0053】

表5 從基線到第24週時之ADAS-Jcog的變化量

		統計量	本發明貼布劑群	多奈哌齊鹽酸鹽口服製劑群
共變數分析	變化量	最小二乘平均值 (標準誤差)	$-0.708(0.3737)$	$0.226(0.3958)$
		95%信賴區間	$-1.4439\sim 0.0277$	$-0.5538\sim 1.0051$
	給藥群間差	最小二乘平均值 (標準誤差)	$-0.934(0.5446)$	—
		95%信賴區間	$-2.0062\sim 0.1387$	—

解析模型：ADAS-Jcog的變化量=群+基線的ADAS-Jcog

表 6 從基線到第24週時之DAD及ABC失智症量表的變化量

		本發明貼布劑群	多奈哌齊鹽酸鹽 口服製劑群
DAD	平均值 (標準差)	-2.160 (12.279)	-3.483 (10.917)
ABC失智症量表 (ADL)	平均值 (標準差)	-0.5 (4.5)	-0.5 (3.8)
ABC失智症量表 (BPSD)	平均值 (標準差)	-0.4 (2.6)	-0.3 (2.5)
ABC失智症量表 (認知功能)	平均值 (標準差)	-0.6 (3.7)	-0.8 (3.5)
ABC失智症量表 (TDD)	平均值 (標準差)	-0.75 (4.67)	-0.77 (4.14)

【 0054 】

(2)繼續：非盲檢期

試驗方法

將結束非劣性試驗(雙盲期)之持續24週重複給藥的輕度/中等度阿茲海默型失智症患者301例作為對象，將27.5mg之本發明貼布劑貼附在背部、上臂或胸部，1日1次持續28週(從雙盲期算起共52週)，評價從基線及24週至52週時的ADAS-Jcog及ABC失智症量表的合計分數的變化量。

【 0055 】

結果

結果如表7及表8所示。

從24週時之ADAS-Jcog的變化量的平均值±標準差，本發明貼布劑群在28週時為 0.5 ± 4.3 ，在36週時為 0.8 ± 5.1 及在52週時為 1.2 ± 5.2 。多奈哌齊鹽酸鹽口服製劑群(28週後切換為本發明貼布劑群)在28週時為 1.5 ± 4.5 ，在36週時為 1.4 ± 4.5 及在52週時為 1.9 ± 5.4 。

此外，從24週時之ABC失智症量表(合計分數)的變化量的平均值±標準差，本發明貼布劑群在28週時為-1.0±4.3，在36週時為-1.1±5.1及在52週時為-2.6±6.8，切換群在28週時為-0.1±4.4，在36週時為-1.0±4.9及在52週時為-2.8±6.6。

【0056】

表7 從基線及24週到各評價時期之ADAS-Jcog合計分數的變化量

評價時期	統計量	本發明貼布劑群	多奈哌齊鹽酸鹽口服製劑群	
28週	從基線之變化量	平均值 (標準差)	0.463(4.292)	1.466(4.532)
	從24週之變化量	平均值 (標準差)	1.102(4.558)	1.129(4.035)
36週	從基線之變化量	平均值 (標準差)	0.750(5.050)	1.357(4.495)
	從24週之變化量	平均值 (標準差)	1.383(4.805)	0.983(4.223)
52週	從基線之變化量	平均值 (標準差)	1.193(5.192)	1.886(5.365)
	從24週之變化量	平均值 (標準差)	2.072(4.875)	1.550(5.395)

表8 從基線及24週到各評價時期之ABC失智症量表(合計分數)的變化量

評價時期	統計量	本發明貼布劑群	多奈哌齊鹽酸鹽口服製劑群	
28週	從基線之變化量	平均值 (標準差)	-2.4(7.8)	-1.8(7.9)
	從24週之變化量	平均值 (標準差)	-1.0(4.3)	-0.1(4.4)
36週	從基線之變化量	平均值 (標準差)	-2.1(8.2)	-2.9(8.8)
	從24週之變化量	平均值 (標準差)	-1.1(5.1)	-1.0(4.9)
52週	從基線之變化量	平均值 (標準差)	-3.2(9.4)	-4.7(9.6)
	從24週之變化量	平均值 (標準差)	-2.6(6.8)	-2.8(6.6)

【0057】

試驗例4

試驗方法

本試驗使用55mg之本發明貼布劑來進行。

將高度阿茲海默型失智症患者64例作為對象，於非盲檢及非對照試驗1日1次持續52週，貼附於背部、上臂或胸部，對MMSE及ABC失智症量表之從基線到52週時的變化量進行評價。

【0058】

結果

結果如表9及表10所示。

從基線之MMSE的變化量的平均值±標準差，在12週時為 0.0 ± 2.7 ，在24週時為 -0.2 ± 3.0 ，在52週時為 -1.1 ± 3.4 ，並直到24週為止維持基線的分數。

此外，從基線之ABC失智症量表(TDD)的變化量的平均值±標準差，在篩選時為 1.0 ± 5.3 ，在12週時為 -0.2 ± 5.3 ，在24週時為 -2.2 ± 6.2 ，及在52週時為 -4.3 ± 6.9 。ABC失智症量表的合計分數及各域別(ADL、BPSD、認知功能)也顯示出與TDD同樣的分數。

【0059】

表9 從基線到各時點之MMSE的變化量

評價時期	平均值 (標準差)
篩選	0.3 (2.0)
1 2 週	0.0 (2.7)
2 4 週	-0.2 (3.0)
5 2 週	-1.1 (3.4)

表 1 0 從基線到各時點之ABC失智症量表
(TDD)的變化量

評價時期	平均值 (標準差)
篩選	0.99 (5.33)
1 2 週	-0.20 (5.28)
2 4 週	-2.22 (6.24)
5 2 週	-4.29 (6.93)

【0060】尚且，藉由將27.5mg之本發明貼布劑重複貼附於人的背部、上臂或胸部，使穩定狀態的AUC_{0-24h}變得與5mg之多奈哌齊鹽酸鹽口服製劑同等。

【0061】

試驗例 5

試驗方法

本試驗使用13.75mg之本發明貼布劑來進行。

在將健康高齡男性64例(A~D群：各16例)作為對象，進行4群、2期的交叉試驗中，各期1日1次持續17日，重複進行給藥至背部、上臂或胸部，測定各時點之多奈哌齊的血中濃度。基於所得的血中濃度，對貼附部位間的藥物動態的等效性進行研究。

各期的採血時間如下。

貼附後立刻、初次貼附後2、4、6、8、12、24、72、120、168、216、264、312、336、360、384、386、388、390、392、396、408、420、432、456、504、552、624、696小時

【0062】

結果

結果如表11所示。

第17天中，貼附背部時與貼附上臂時的 C_{max} 及 AUC_{0-24h} 的幾何平均值的差(90%信賴區間)各自為1.03(0.96~1.11)及1.08(1.03~1.14)。

第17天中，貼附背部時與貼附胸部時的 C_{max} 及 AUC_{0-24h} 的幾何平均值的差(90%信賴區間)各自為1.03(0.96~1.11)及1.04(0.97~1.12)。

由於貼附背部時與貼附上臂時，以及貼附背部時與貼附胸部時的幾何平均值之比均接近1，且對數值之平均值的差之90%信賴區間，包含於作為生物學等效性的判定基準之 $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ 的範圍內，確認貼附背部時與貼附上臂以及貼附胸部時的藥物動態為同等。

【0063】

表 1 1 第17天中貼附部位間的藥物動態參數的同等性探討

貼附部位	參數	幾何平均值之比	90% 信賴區間	
			下限	上限
背部/上臂	C_{max} (ng/mL)	1.032	0.9568	1.1121
	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	1.08	1.025	1.138
背部/胸部	C_{max} (ng/mL)	1.034	0.9626	1.1115
	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	1.04	0.965	1.120

【0064】

試驗例6 釋放試驗

試驗方法

藉由日局釋放試驗法中所記載的旋轉圓筒法，對試驗製劑(27.5mg及55mg之本發明貼布劑)所致之藥物釋放性進行試驗。試驗條件如表12所示。

表 1 2 釋放條件

試驗液	水
液量	1 0 0 0 m L
試驗液溫度	3 2 ± 0 . 5 °C
圓筒旋轉數	5 0 r p m
圓筒下端與容器底部的距離	2 5 ± 2 m m
測定點 (h r)	3、6、9

【 0065】

結果

結果如表 13-1 及表 13-2 所示。27.5mg 製劑的釋放率在 3 小時後為 $27.9 \pm 0.9\%$ 、在 6 小時後為 $45.6 \pm 0.5\%$ 、在 9 小時後為 $59.5 \pm 1.0\%$ 。55mg 製劑的釋放率在 3 小時後為 $21.6 \pm 0.1\%$ 、在 6 小時後為 $33.0 \pm 0.2\%$ 、在 9 小時後為 $42.5 \pm 0.8\%$ 。

表 1 3 - 1 2 7 . 5 m g 製劑

採取時間	釋放率(%)	採取時間	釋放率(%)	採取時間	釋放率(%)
3 h r	2 7 . 9 ± 0 . 9	6 h r	4 5 . 6 ± 0 . 5	9 h r	5 9 . 5 ± 1 . 0

表 1 3 - 2 5 5 m g 製劑

採取時間	釋放率(%)	採取時間	釋放率(%)	採取時間	釋放率(%)
3 h r	2 1 . 6 ± 0 . 1	6 h r	3 3 . 0 ± 0 . 2	9 h r	4 2 . 5 ± 0 . 8

【 0066】

配方例

按照表 14 的調配量，以與實施例相同的方式獲得配方例 1~4 的經皮吸收製劑。

【 0067】

試驗例 7

體外 (*in vitro*) 皮膚透過性試驗

對實施例及配方例 1~4 的經皮吸收製劑，進行體外 (*in vitro*) 無毛大鼠皮膚透過性試驗。摘出雄性無毛大鼠 (HWY 系，7 週齡) 的腹部皮膚，設置於佛蘭茲靜態擴散槽中，以真皮側作為受體側，使其內側充滿磷酸緩衝生理食鹽水，水套以 37℃ 的溫水進行回流。將各貼附劑作成圓形 (1.54 cm²)，並貼附於摘出皮膚，在試驗開始後 24 小時時取樣受體液，藉由高速液體層析法測定藥物之皮膚穿透量。相對於實施例的累積穿透量，配方例 1~4 的累積穿透量如表 14 所示。

【0068】

表 1 4

調配成分 (含量(%))	配方例 1	配方例 2	配方例 3	配方例 4
苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	3 2	1 8	2 0	2 7
氫化松香甘油酯	3 0	4 5	4 5	3 5 . 2
液態石蠟	2 7	2 4	2 2	2 6 . 3
脂肪族醇	5	5	5	5
多奈哌齊自由體	5	7	7	5 . 5
其他成分	1	1	1	1
24小時累積穿透量比 (將實施例設為1的情況)	0 . 8 8	0 . 9 3	0 . 9 8	1 . 0 8

【0069】配方例 1~4 的製劑顯示與實施例相同程度的透過性，與實施例同樣地，說明可以提供表現出與多奈哌齊鹽酸鹽口服製劑相同程度的藥物動態的經皮吸收製劑。

[產業利用性]

【0070】根據本發明所提供的含多奈哌齊之經皮吸收製劑，可以將作為有效成分的多奈哌齊自由體，透過皮膚有效率地吸收到循環血中，可以得到與口服製劑同等的治療效果。

因此，本發明為進行症狀之患者提供新的治療選擇的同時，假定使吞嚥功能下降之患者服藥容易，及從其可見性而提升服藥順從性，期待將減輕介護者的負擔。此外，作為以多奈哌齊自由體的長時間給藥為目標之經皮吸收製劑特別有效，為失智症疾病的治療提供光明。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種經皮吸收製劑，其為具有包含多奈哌齊自由體的黏著劑層，且用於治療失智症的經皮吸收製劑，其中，黏著劑層含有苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物及13.75mg~55mg的多奈哌齊自由體，向患者1日給藥1次。

【請求項2】如請求項1之經皮吸收製劑，其中前述黏著劑層進一步含有氫化松香甘油酯、液態石蠟及吸收促進劑。

【請求項3】如請求項2之經皮吸收製劑，其中相對於黏著劑層的重量，苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物的調配量為5~70重量%，氫化松香甘油酯的調配量為5~70重量%，液態石蠟的調配量為10~70重量%，以及吸收促進劑的調配量為0.01~30重量%。

【請求項4】如請求項2之經皮吸收製劑，其中相對於黏著劑層的重量，苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物的調配量為10~50重量%，氫化松香甘油酯的調配量為10~60重量%，液態石蠟的調配量為10~50重量%，以及吸收促進劑的調配量為1~10重量%。

【請求項5】如請求項2之經皮吸收製劑，其中相對於黏著劑層的重量，苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物的調配量為20~30重量%，氫化松香甘油酯的調配量為30~50重量%，液態石蠟的調配量為15~30重量%，以及吸收促進劑的調配量為3~8重量%。

【請求項6】如請求項1~5中任一項之經皮吸收製劑，其中氫化松香甘油酯與多奈哌齊自由體的重量比，為氫化松香甘油酯/多奈哌齊自由體=1.5~8，且

苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物與液態石蠟的重量比，為苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物/液態石蠟=0.7~1.8。

【請求項7】如請求項1~5中任一項之經皮吸收製劑，其中氫化松香甘油酯與多奈哌齊自由體的重量比，為氫化松香甘油酯/多奈哌齊自由體=4~7，且

苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物與液態石蠟的重量比，為苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物/液態石蠟=0.8~1.6。

【請求項8】如請求項1~5中任一項之經皮吸收製劑，其包含13.75mg、27.5mg或55mg的多奈哌齊自由體。

【請求項9】如請求項6之經皮吸收製劑，其包含13.75mg、27.5mg或55mg的多奈哌齊自由體。

【請求項10】如請求項7之經皮吸收製劑，其包含13.75mg、27.5mg或55mg的多奈哌齊自由體。

【請求項11】如請求項1~5中任一項之經皮吸收製劑，其中包含多奈哌齊自由體的黏著劑層之與皮膚接觸的面的面積為10~100cm²。