



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년12월19일
(11) 등록번호 10-0874934
(24) 등록일자 2008년12월12일

(51) Int. Cl.

B65D 81/26 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-7013847
(22) 출원일자 2003년10월23일
심사청구일자 2007년04월23일
번역문제출일자 2003년10월23일
(65) 공개번호 10-2003-0094362
(43) 공개일자 2003년12월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2002/012620
국제출원일자 2002년04월23일
(87) 국제공개번호 WO 2002/90210
국제공개일자 2002년11월14일
(30) 우선권주장
60/285,976 2001년04월23일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US5114003 A

US5698217 A

WO2001/068062 A

WO1996/019394 A

전체 청구항 수 : 총 17 항

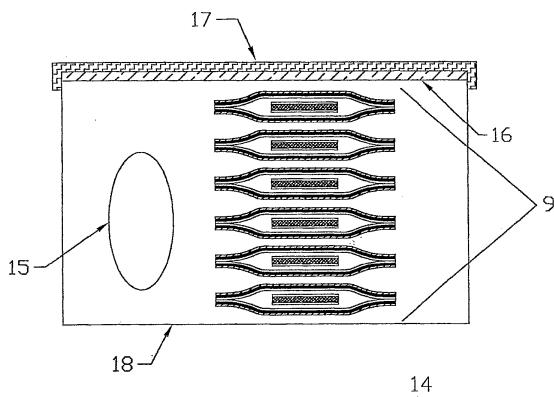
심사관 : 한창수

(54) 경피성 약물 전달계용 팩키징 시스템

(57) 요약

본 발명은 어린이에게 무해한 경피계용 포장을 제공하면서, 동시에 일부 포장재와 수분 오염물로부터 생길 수 있는 열화 반응을 방지하거나 제어하기 위한 제품 팩키징 시스템(14)을 제공함으로써, 경피계의 사용 전에 경피 전달계의 담체 조성물 중의 약물, 특히 키랄 약물 또는 이의 활성 에난티오머(들)를 안정화하는 장치 및 방법에 관한 것이다.

대 표 도



(72) 발명자

존슨풀

미국플로리다주33133마이애미사우스웨스트27
레인2315

리천생

미국플로리다주33186마이애미사우스웨스트139애비
뉴14465

특허청구의 범위

청구항 1

(a) 하나의 개구와, 이 개구와 동시연신되고 열이나 접착제에 의해 고정되는 실질적으로 수분 불투과성인 커버 시이트(16)를 포함하는 용기의 형상으로 형성된 실질적으로 수분 불투과성이고 열가소성인 제품 포장체(14), 및 (b) 건조제(15)를 포함하는, 경피 전달계의 담체 조성물 중에서 약물의 열화를 방지하는 제품 팩키징 시스템으로서,

상기 제품 포장체(14)는

- (i) 비-약물 흡수성 또는 비-약물 반응성의 열가소성 물질로 된, 내부 층인 제1 층(11);
- (ii) 금속박, 폴리에틸렌, 폴리에스테르, 비닐 아세테이트 수지, 에틸렌/비닐 아세테이트 공중합체, 폴리우레тан, 폴리비닐 클로라이드, 직포, 부직포, 천 및 종이로 구성된 군에서 선택되고, 내부 층인 제1 층(11)에 열이나 접착제에 의해 고정된, 외부 층인 제2 층(12) 시이트 또는 적층체; 및
- (iii) 비수성 담체 조성물 중에 약물의 치료 유효량을 포함하는 경피 전달계(10)로서, 각 경피 전달계는 하나 이상의 각 파우치(9) 내에 밀봉되어 있는 것인 경피 전달계(10)

를 포함하는 어린이에게 안전하고(child-resistant) 수분 투과성인 하나 이상의 파우치(9)를 포함하며,

하나 이상의 파우치(9)와 건조제(15)는 제품 포장체(14) 내에 밀봉되어 있는 것을 특징으로 하는 제품 팩키징 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서, 제품 포장체(14)는 폴리프로필렌을 포함하는 것인 제품 팩키징 시스템.

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서, 제품 포장체(14)가 커버 시이트(16)의 상부에 재사용가능한 뚜껑(17)을 더 보유하는 것인 제품 팩키징 시스템.

청구항 5

제1항에 있어서, 하나 이상의 파우치(9)가 자체 밀봉성인 것인 제품 팩키징 시스템.

청구항 6

제1항에 있어서, 제1 층(11)은 니트릴 고무 개질된 아크릴로니트릴-메틸 아크릴레이트 공중합체이고, 제2 층(12)은 폴리에스테르인 것인 제품 팩키징 시스템.

청구항 7

제1항에 있어서, 경피 전달계(10)는 키랄 약물의 치료 유효량을 포함하는 것인 제품 팩키징 시스템.

청구항 8

제7항에 있어서, 키랄 약물은 메틸페니데이트인 것인 제품 팩키징 시스템.

청구항 9

제1항에 있어서, 건조제(15)는 1년의 보관 기간 동안 수분 1.5 g 내지 5 g을 흡수할 수 있는 것인 제품 팩키징 시스템.

청구항 10

(a) 하나의 개구와, 이 개구와 동시연신되고 열이나 접착제에 의해 고정되는 실질적으로 수분 불투과성인 커버 시이트(16)를 포함하는 용기의 형상으로 형성된 실질적으로 수분 불투과성이고 열가소성인 제품 포장체(14), 및 (b) 건조제(15)를 포함하는, 경피 전달계의 담체 조성물 중에서 약물의 열화를 방지하는 제품 팩키징 시스템으로서,

상기 제품 포장체(14)는

- (i) 니트릴 고무 개질된 아크릴로니트릴-메틸 아크릴레이트 공중합체로 된, 내부 충인 제1 층(11);
- (ii) 내부 충인 제1 층(11)에 열 또는 접착제에 의해 고정된 폴리에스테르로 된, 외부 충인 제2 층(12); 및
- (iii) 비수성 담체 조성물 중에 메틸페니데이트의 치료 유효량을 포함하는 경피 전달계(10)로서, 각 경피 전달계는 하나 이상의 각 파우치(9) 내에 밀봉되어 있는 것인 경피 전달계(10)

를 포함하는 어린이에게 안전하고 수분 투과성인 하나 이상의 파우치(9)를 포함하며,

상기 건조제(15)는 1년의 보관 기간 동안 수분 1.5 g 내지 5 g을 흡수할 수 있으며, 하나 이상의 파우치(9) 및 건조제(15)는 제품 포장체(14) 내에 밀봉되어 있는 것을 특징으로 하는 제품 팩키징 시스템.

청구항 11

(a) 실질적으로 수분 불투과성이고 밀봉가능한 제품 포장체(14), 및 (b) 건조제(15)를 포함하는, 경피 전달계의 담체 조성물 중에서 약물의 열화를 방지하는 제품 팩키징 시스템으로서,

상기 제품 포장체(14)는

- (i) 비-약물 흡수성 또는 비-약물 반응성의 열가소성 물질로 된, 내부 충인 제1 층(11);
- (ii) 금속박, 폴리에틸렌, 폴리에스테르, 비닐 아세테이트 수지, 에틸렌/비닐 아세테이트 공중합체, 폴리우레탄, 폴리비닐 클로라이드, 직포, 부직포, 천 및 종이로 구성된 군에서 선택되고, 내부 충인 제1 층(11)에 열이나 접착제에 의해 고정된, 외부 충인 제2 층(12) 시이트 또는 적층체; 및
- (iii) 비수성 담체 조성물 중에 약물의 치료 유효량을 포함하는 경피 전달계(10)로서, 각 경피 전달계는 하나 이상의 각 파우치(9) 내에 밀봉되어 있는 것인 경피 전달계(10)

를 포함하는 하나 이상의 수분 투과성 파우치(9)를 포함하며,

하나 이상의 파우치(9)와 건조제(15)는 제품 포장체(14) 내에 밀봉되어 있는 것을 특징으로 하는 제품 팩키징 시스템.

청구항 12

제11항에 있어서, 제품 포장체(14)가 열가소성 물질, 금속박 및 종이로 구성된 군에서 선택된 배리어 물질을 포함하는 것인 제품 팩키징 시스템.

청구항 13

제11항에 있어서, 하나 이상의 파우치(9)가 자체 밀봉성인 것인 제품 팩키징 시스템.

청구항 14

제11항에 있어서, 제1 층(11)은 니트릴 고무 개질된 아크릴로니트릴-메틸 아크릴레이트 공중합체이고, 제2 층(12)은 폴리에스테르인 것인 제품 팩키징 시스템.

청구항 15

제11항에 있어서, 경피 전달계(10)는 키랄 약물의 치료 유효량을 포함하는 것인 제품 팩키징 시스템.

청구항 16

제15항에 있어서, 키랄 약물이 메틸페니데이트인 것인 제품 팩키징 시스템.

청구항 17

제11항에 있어서, 건조제(15)는 1년의 보관 기간 동안 수분 1.5 g 내지 5 g을 흡수할 수 있는 것인 제품 팩키징 시스템.

청구항 18

(a) 백 또는 포켓의 형상으로 형성된 실질적으로 수분 불투과성이고 가요성인 제품 포장체(14), 및 (b) 건조제(15)를 포함하는, 경피 전달계의 담체 조성물 중에서 약물의 열화를 방지하는 제품 팩키징 시스템으로서,

상기 제품 포장체(14)는

- (i) 니트릴 고무 개질된 아크릴로니트릴-메틸 아크릴레이트 공중합체로 된, 내부 층인 제1 층(11);
- (ii) 내부 층인 제1 층(11)에 열이나 접착제에 의해 고정된 폴리에스테르로 된, 외부 층인 제2 층(12); 및
- (iii) 비수성 담체 조성물 중에 메틸페니데이트의 치료 유효량을 포함하는 경피 전달계(10)로서, 각 경피 전달계는 하나 이상의 각 파우치(9) 내에 밀봉되어 있는 것인 경피 전달계(10)

를 포함하는 어린이에게 안전하고 수분 투과성인 하나 이상의 파우치(9)를 포함하며,

건조제(15)는 1년의 보관 기간 동안 수분 1.5 g 내지 5 g을 흡수할 수 있고, 하나 이상의 파우치(9)와 건조제(15)는 제품 포장체(14) 내에 밀봉되어 있는 것을 특징으로 하는 제품 팩키징 시스템.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

명세서

<1> 본 출원은 2001년 4월 23일에 출원된 가명세서 출원 번호 60/285,976의 이익을 주장한다.

기술 분야

<2> 본 발명은 포장된 제품에서 약물을 안정화시키는 것에 관한 것이다. 더욱 구체적으로는, 본 발명은 약학 제품, 특히 경피계와 같은 방출 제어 약물 전달 장치가 열화(degrade)되는 것을 방지하는 팩키징 시스템에 관한 것이다.

배경 기술

<3> 국소적으로 약물을 투여하는 수단으로서 경피성 약물 전달계 또는 "패치"를 사용하는 것은 잘 알려져 있다. 이러한 전달계는 약물을 담체 조성물, 예를 들면 중합성 및/또는 감압 접착 조성물내로 용해 또는 분산시켜 이로부터 약물이 전달되게 한다. 이들 경피성 약물 전달계는 일반적으로 접착제에 의해 사용자의 피부나 점막에 부착되고, 약물은 중합체 저장소나 중합체 층으로부터 제어된 속도로 피부나 점막으로 확산된 후 혈액으로 흡수된다. 이 경피계는, 예를 들면, 미국 특허 제4,814,168호, 제4,994,267호, 제5,474,783호, 제5,656,286호, 제5,958,446호, 및 제6,024,976호 등에 개시되어 있으며, 이들 문헌은 본원에 그 전문이 참고 인용된다.

<4> 경피계용의 일반적인 팩키징 시스템은 경피계를 포장재내에 봉입한 후 밀봉하여 용기(예를 들면 밀봉된 파우치)를 형성하는 것을 포함하며, 이 때 시스템은 용기를 떼어내서 사용하기 전까지 장기간 동안 그대로 유지될 수 있다. 포장된 경피계의 보관 안정성을 확실히 얻기 위해서는 몇가지 요인들이 고려되어야 한다.

<5> 고체형 또는 결정형 약물을 혼입한 종래의 경피계에서는 약물이 중합성 및/또는 감압 접착제 조성물에 용해되어 치료 유효량을 전달해야 한다. 그러므로, 사용시에 의도했던 약효 지속을 가져오는 치료 유효량을 전달하기 위한 경피계의 능력에 필요한 것은, 사용 전에 활성제가 담체 조성물 중에 비결정 형태 또는 용해된 형태로 남아 있어야 한다는 것이다.

<6> 또한, 사용시 의도했던 약효 지속을 가져오는 치료 유효량을 전달하기 위한 경피계의 또 다른 능력에 필요한 것은 약물이 그 활성 형태에서 안정하게 유지되어야 한다는 것이다(즉, 열화, 전환, 분해(decompose) 등을 일으키지 않아야 한다). 많은 약물들이 지니고 있는 치료적 활성은 이들의 절대 분자의 배열과 관련이 있다. 대다수의

약물들이 평면 편광의 평면을 회전시킬 수 있는 다양한 구조 형태로서 존재한다(즉, "키랄"). 이러한 약물을 기술하는데 있어서, 접두사 D 및 L, 또는 R 및 S는 이의 키랄 중심(들) 주변에 분자를 절대 배치하는 것과 관련하여 사용된다. 접두사 d, 및 l 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면 편광의 회전 표시를 의미하는 것으로서, (-) 또는 l은 화합물이 좌선성인 것을 말한다. (+) 또는 d로 표시된 화합물은 우선성이다. 절대 입체 화학의 명명법 및 에난티오머 회전의 명명법은 서로 무관하다. 그러므로, D-락트산은 (-) 락트산과 동일한 의미이고, L-락트산은 (+) 락트산과 동일하다. 소정의 화학 구조에서, 이들 키랄 화합물은 서로에 대해 비-초부과성 거울상인 것을 제외하고는 동일한 에난티오머(입체 이성체라 함) 쌍으로 존재한다. 또한, 특정 입체 이성체는 에난티오머로서 간주할 수 있으며, 이들 이성체의 혼합물은 종종 에난티오머 또는 라세미 혼합물로도 지칭된다.

<7> 약물 열화를 예방하는 것이 중요한 것은 세계적으로 상위 100개의 약물 중에서 50개가 키랄성을 나타내기 때문이다. 이에 대해서는, 예를 들면, S.C. Stinson, Chemical & Engineering News, American Chemical Society, Washington, DC, Vol. 76(1998년 9월 21일) pg. 83; 및 "Chiral Drugs," S.C. Stinson, Chemical & Engineering News, American Chemical Society, Washington, DC(1995년 10월 9일)를 참조하라. 이러한 사례로 베타-아드레날린 차단제의 L-형인 프로파놀롤이 제시되어 있는데, 이는 D-에난티오머보다 100 배 약효가 강력한 것으로 알려져 있다. 또한, 일부 이성체는 단순히 불활성이거나 또는 비활성이 아니라 실제 유해한 것일 수 있다. 예를 들면, 탈리도마이드 D-이성체는 임신시에 임덧을 제어하도록 처방되었을 때는 안전하고 효과적인 진정 작용이 있지만, 이의 상응하는 L-에난티오머는 기형을 발생시킬 확률이 높다.

<8> 따라서, 경피계를 봉입하는 데 사용되는 임의의 포장재는 경피계에 사용되는 약물, 또는 기타 부형제 또는 성분을 흡수하거나 이들과 반응하거나 그렇지 않으면 이들에 해로운 영향을 끼쳐서는 안된다. 예를 들면, 미국 특허 제5,008,110호는 경피 장치에 사용되는 특정 폴리올레핀 물질이 친지성 용매 및/또는 증진제를 흡수하는 경향이 있어서, 담체 조성물 중의 약물의 용해도를 유의적으로 감소시킬 뿐 아니라 포장재를 물리적으로 파손시킬 수 있다고 개시하고 있다. 미국 특허 제4,943,435호는 니코딘이 접착제, 멤브레인, 백킹 및 박리 라이너와 같은 통상의 수 많은 경피계 성분에 해로운 영향을 끼치는 것으로 개시하고 있다. 또한, 4개의 에난티오머중에서 1개 만이 현재 유의적인 약동적 활성을 나타내는 것으로 알려진 키랄 약물인 메틸페니데이트는 경피계에 사용된 특정 종류의 포장재의 존재 하에 불안정한 것으로 밝혀졌다.

<9> 또한, 물(액체형, 또는 증기형), 공기 및 빛과 같은 통상의 환경적 요인이 일부 약물의 안정성에 해로운 영향을 끼친다는 것은 잘 알려져 있다. 이에 대해서는, 예를 들면, 미국 특허 제5,077,104호를 참조하라. 이 환경적 요인은 담체 조성물 중의 약물의 용해도에 영향을 끼칠 수 있으며, 따라서 경피계의 보관 수명에 유의적인 영향을 끼칠 수 있다. 예를 들면, 수분의 존재는 경피계의 보관시 많은 약물의 결정 성장 또는 결정 형성을 촉진하는 경향이 있다. 경피계로부터 전달하기 위해서는 용해된 약물만이 사용될 수 있기 때문에, 경피계를 봉입하는 데 사용되는 임의의 포장재는 환경 요인에 대한 제어책을 제공해야만 한다.

<10> 포장된 경피계를 제조하는 데 있어서, 밀봉된 포장체의 내부는 포획된 수분을 때로 함유할 수 있다. 이러한 수분의 출처는 경피계가 최초로 포장될 때 존재하는 환경 노출 또는 경피계 성분에서 부수적으로 발생하는 함량을 포함할 수 있다. 이러한 밀봉된 포장체 내의 수분량을 방지 또는 제어하기 위해서, 여러가지 방법이 사용되어 왔다. 이 방법으로는 원료의 건조, 경피계의 추가 건조, 또는 포장 전에 건조 대기에서 경피계 보관, 진공 포장 또는 건조실에서의 포장 등이 있다.

<11> 그러나, 특히 장기간의 보관시 밀봉된 포장체내의 수분을 방지 또는 제거하는 능력은 또한 포장재의 수분 투과성에 좌우된다. 그 결과, 일반적으로 환경에 대한 배리어를 제공하기 위해 다수층으로 형성된 포장재[대부분이 금속박을 함유하고 있음]가 필요하다. 이러한 포장 요구 조건은 종종 재료 및 생산 원가를 높이고, 수분 불투과도를 균일하게 소정 레벨로 유지하기 위해 제어된 제조방식을 필요로 한다. 이 포장체는 가위질과 같은 기계적 수단의 도움을 얻지 않고서는 개방하기 힘들뿐더러 어느 정도는 수분에 대해 여전히 투과성을 갖는다.

<12> 제조 조건 및 포장재를 조심스럽게 제어하여 경피계를 함유하는 밀봉된 과우치내의 수분 존재를 감소시킬 수 있지만, 추가로 건조제를 사용하는 것이 필요한 경우가 종종 있다.

<13> 포장 제품에 건조제를 사용하는 것은 포장 산업에서 일반적으로 알려져 있다. 예를 들면, 미국 특허 제5,322,161호는 수분 민감성 재료를 포장하는 포장체에 관하여 개시하고 있다. '161 특허에서, 건조제는 건조제 과우치중에 존재한다. 건조제는 분자체 및 실리카겔일 수 있다. '161 특허는 또한 포장체를 밀봉하기 위한 열 밀봉층을 포함한다.

<14> 건조제 물질은 약학적 제품과 함께 사용할 수 있다. 예를 들면, 미국 특허 제5,698,217호는 수증기 존재하에 고

체 수화물을 형성하는 경피계중에 약물이 침전되는 것을 억제하는 방법에 관하여 개시하고 있다. '217 특허는 이 억제 방법이 경피계를 함유하는 동일한 제품 포장체 내에 밀봉된 건조제 물질을 배치하므로써 이루어질 수 있다고 개시한다. 또 이 건조제 물질은 자체 포장체 내에 봉입된다. 따라서, 각각의 개별적인 경피계에는 건조제 함유 포장체가 필요하다. 또한, 이러한 건조제 포장재 및 건조제 물질 둘다는 경피계의 약물과 기타 성분(이 둘은 서로 인접해 있거나 접촉하고 있음)과의 상용성 및 적합성을 보장하기 위해(즉, 오염의 문제를 해결하기 위해서) 유의해서 선택해야 한다.

미국 특허 제5,114,003호는 용기 또는 포장체의 내부에 밀봉된 건조제 깡통을 부착하는 것을 특징으로 하는 수분 감수성 물질을 보호하기 위한 용기 또는 포장체를 개시하고 있다. 그 다음 용기 내의 흡습성 물질을 삽입하고 뚜껑으로 용기를 밀봉하기 직전에 밀봉된 건조제에 구멍을 낸다.

<15> 미국 특허 제6,050,400호는 건조제를 함유하는 외부 용기 및 내부 용기를 포함하는 수분 민감성의 약학 성분에 사용되는 팩키징 시스템에 관하여 기술하고 있는데, 여기서 수분 투과성인 내부 용기는 투과성이 적은 외부 용기내에 봉입되어 있다. '400 특허는 어린이에게 무해한 포장 요구 조건에 부합하면서 수증기 투과성인 경피계용 파우치를 사용하는 것에 대해서는 교시하지 않고 있다.

<16> 경피계용으로 어린이에게 무해한 포장체를 제공하면서, 특정 포장재 및 수분에 의한 오염이 일으킬 수 있는 약물의 열화 반응을 방지하기 위해서 약물 및 기타 경피성 성분에 대해 불활성인 경피계를 보유할 수 있는 수분 투과성 파우치와 건조제를 용기 내에 혼입한 경피성 약물을 전달계용으로 비용 효율적인 팩키징 시스템을 제시한 종래 기술은 없었다. 또한, 관련 기술 어느 것도 경피계중에 키랄 약물 또는 이의 약학적 활성 에난티오머(들)의 열화 반응을 방지하기 위해서 포장재 및 수분을 제어하는 것이 중요하다는 것을 교시한 것은 없었다.

<17> 본 발명은 경피계용으로 어린이에게 무해한 포장을 제공함과 동시에 특정 포장재 및 수분에 의한 오염으로 생길 수 있는 열화 반응을 방지 또는 제어하는 제품 팩키징 시스템을 제공하므로써 약물, 특히 키랄 약물 또는 이의 약학적 활성 에난티오머(들)를 시스템에 사용하기 전에 경피계의 담체 조성물 중에 안정화시키는 것에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

<18> 그러므로, 본 발명의 제1 목적은 사용 전에 시스템을 보관하는 동안 약물이나 다른 환경적 요인의 오염, 예를 들면 결정화 또는 열화로부터 개선된 보호를 나타내는 경피성 약물 전달계용의 비용 효율이 높은 팩키징 시스템을 제공하는 것이다.

<19> 또한, 본 발명의 제2 목적은 사용 전에 시스템의 보관시 경피계중에 사용된 약물 또는 기타 부형제 또는 성분을 유의적으로 흡수하지 않거나, 이와 반응하지 않거나 그렇지 않으면 해로운 영향을 주지 않는 경피계용의 팩키징 시스템을 제공하는데 있다.

<20> 본 발명의 제3 목적은 어린이에게 무해한 포장 요구 조건에 부합하는 물리적 특성을 제공하는 팩키징 시스템을 제공하는데 있다.

<21> 본 발명의 제4 목적은 사용 전에 보관하는 동안 경피계중에 함유된 키랄 약물 및 이의 약학적 활성 에난티오머의 안정성을 개선시키는 경피계용 팩키징 시스템을 제공하는 데 있다.

<22> 본 발명의 제5 목적은 내용물을 육안으로 검사하는 것이 가능한 재료로 팩키징 시스템을 제조하는 방법을 제공하는 데 있다.

<23> 전술한 목적 및 기타의 목적들은 경피계의 성분에 대해 불활성이며, 파우치내에서 수분을 제거하기 위해 수증기 투과성이며, 어린이에게 무해한 경피계용 파우치를 제공함으로써 달성된다. 파우치형 경피계는 건조제 물질을 함유하는 실질적으로 수증기 불투과성인 제품 포장체내에서 추가로 밀봉된다. 경피계중에 혼입된 약물은 건조제나 또는 수분에 의한 오염이 없는 경피계의 담체 조성물내에서 실질적으로 용해되고 안정한 상태로 유지되는 것과 동시에 이 경피계는 사용전에 제품 포장체 중에 보관된다.

실시예

<64> 하기 실시예는 일반적으로 경피계를 제조하는 방법을 예시하며, 특히 실시예에 개시된 각종 포장재로 된 파우치를 시험하는 데 사용된 경피계를 개시한다.

<65> 유리 염기 형태로 메틸페니데이트를 함유하고 감압 접착제 담체 조성물 중에 d-트레오-메틸페니데이트 및 1-트

레오-메틸페니데이트를 각각 약 50% 포함하는 라세미체로 구성된 경피계는, 에틸 아세테이트 22.75부 중에 에틸 셀룰로스(Ethocel(등록상표) 20, 미국 미시간주 미들랜드 소재의 다우 케미칼 코포레이션) 4.5부와 함께 메틸 페니데이트 염기 6.0부를 혼합하여 제조하였다. 이어서, 폴리아크릴레이트 접착제(GMS 3067; 미국 미조리주 세인트 루이스 소재의 솔루티아 인코포레이티드) 8.6부 및 폴리실록산 접착제(BIO-PSA(등록상표) 7-4302; 미국 미시간주 미들랜드 소재의 다우 코닝 코포레이션) 24.5부를 첨가하고 잘 혼합하였다. 플루오로카본 박리 라이너 (Scotch Pak(등록상표) 1022, 미국 미네소타주 미네아폴리스 소재의 3엠) 상에 습식 캡 바로 담체 조성물을 20 mil로 습식 캐스팅하고, 오븐에서 조작하여 휘발성 용매를 증발시켰다. 건조 조성물을 (폴리에스테르) 백킹 필름(Scotch Pak(등록상표) 1012, 미국 미네소타주 미네아폴리스 소재의 3엠)에 적층하였다. 담체 조성물은 하기 제시된 바와 같이 무수 중량을 기준으로 하기 농도의 성분을 포함하였다.

<66>

성분	건조 중량(%)
폴리실록산 접착제(BIO-PSA(등록상표) 7-4302)	50
폴리아크릴레이트 접착제(GMS 3067)	15
에틸 셀룰로스(Ethocel(등록상표) 20)	15
메틸페니데이트 염기	20
	100

<67>

10 cm²의 경피계 샘플을 다이 컷팅하고, 하기 각 실시예에 개시된 각종 물질 조합물로 구성된 2.5 in²(6.3 cm²) 열 밀봉된 파우치 내에 두었다.

<68>

실시예 1:

<69>

0.35 mil(0.00889 mm) 알루미늄박에 열 적층된 Barex(등록상표) 210의 1.25 mil(0.03175 mm) 막. 접착제(미국 캘리포니아주 레드랜즈에 소재하는 리치몬드 테크놀러지에서 제조한 적층체 물질)를 사용하여 알루미늄박을 35 번 크라프트지에 결합시켰다.

<70>

실시예 2:

<71>

로슨 마든(미국 켄터키주 셀비빌 소재)이 94035로서 시판하는 우레탄 접착제를 사용하여 폴리에스테르 막과 적층시킨 Barex(등록상표) 210의 1.25 mil(0.03175 mm) 막.

<72>

실시예 3:

<73>

적착제를 사용하여 알루미늄박과 적층시킨 다음, 접착제를 사용하여 폴리에스테르 막에 적층시킨 Barex(등록상표) 210의 1.25 mil(0.03175 mm) 막. 상기 접착제는 로슨 마든에서 90580으로 시판된다.

<74>

실시예 4:

<75>

Barex(등록상표) 210[미국 뉴저지주 웨인 소재의 그린웨이 플라스틱스 인더스트리즈 코포레이션에서 공급함]의 1.25 mil(0.03175 mm) 막.

<76>

실시예 5:

<77>

실시예 1과 동일하다.

<78>

실시예 6:

<79>

Scotch Pak(등록상표) 1012(3엠이 제조한 에틸렌/비닐 아세테이트 열 밀봉 층에 적층된 폴리에스테르 막)의 2.0 mil(0.0508 mm) 막

<80>

실시예 7:

<81>

Scotch Pak(등록상표) 1009 (3엠이 제조한 에틸렌/비닐 열 밀봉층 및 알루미늄박과 적층시킨 폴리에스테르 막)의 2.0 mil(0.0508 mm) 막

<82>

실시예 8:

<83>

케플러 프로텍티브 어페럴 앤드 패브릭스 인코포레이티드(알라바마 군터스빌에 소재)가 5488-9913으로 시판하는

독점 적층체 배리어 막으로 된 3 mil(0.0762 mm) 막.

<84> 실시예 9:

<85> 아크릴레이트 접착제(미국 뉴저지주 브릿지워터에 소재하는 내쇼날 스타치 앤드 케미칼 코포레이션이 판매하는 Duro-Tak(등록상표) 87-2296)를 사용하여 2 mil(0.0508 mm) 폴리에스테르 막에 적층시킨 Barex(등록상표) 210의 1.25 mil(0.03175 mm) 막.

<86> 실시예 10:

<87> 0.92 mil(0.02337 mm)의 폴리에스테르 막이 사용된 것을 제외하고는 실시예 9와 동일하였다.

<88> 실시예 11:

<89> 0.2 mil(0.00508 mm)의 폴리에스테르 막이 사용된 것을 제외하고는 실시예 9와 동일하였다.

<90> 실시예 12:

<91> 케플러 프로텍티브 어페럴 앤드 패브릭스 인코포레이티드가 5488-99A로 시판하는 독점 적층체 배리어 막으로 된 3 mil(0.0762 mm) 막.

<92> 실시예 13:

<93> 2 mil(0.0508 mm) 폴리에스테르 막.

<94> 실시예 14:

<95> 2 mil(0.0508 mm) 폴리에스테르로 된 열 밀봉된 파우치 내에서 파우치로 열 밀봉한 Barex(등록상표) 210의 1.25 mil(0.03175 mm) 막.

<96> 경피계를 함유하는 각 실시예의 샘플 3개를 80°C 오븐에 4일간 두어 노화을 촉진하였다(즉, 약 2년간의 저장 수명 보관 기간을 모의함). 그 다음 파우치로부터 경피계를 분리하고, 박리 라이너를 제거한 후에 산성화된 메탄 올 추출액 중에 두었다. 경피계를 포함하는 추출액을 실온에서 45분간 초음파처리하였다. 분취 샘플을 추출하고, 고압 액체 크로마토그래피로 조사하여 열화제 및 활성 약물 손실율을 측정 및 결정하였다.

<97> 동일한 추출 절차를 파우치 재료에 이용하여 활성 약물(즉, d-트레오-메틸페니데이트)을 흡수한 물질의 양(mg 건조 중량)을 측정 및 결정하였다. 결과는 표 I에 제시되어 있다.

표 I

<98>

실시예	총 열화율(%)	약물 손실율(%)	약물 흡수량(mg)
1*	0.1	0	0.108
2	9.7	10.1	0.440
3	25.3	23.7	0.254
4	8.6	6.2	0.265
5	15.0	14.1	0.209
6	8.3	16.9	2.979
7	8.6	19.2	3.182
8	8.5	12.1	1.692
9	8.7	7.9	0.176
10	8.7	6.6	0.107
11	8.6	6.9	0.117
12	8.7	21.4	2.217
13	8.6	4.8	0.204
14	8.7	6.2	0.147

* 실시예 1은 4일간 실온에서 유지한 대조군으로서 사용하였다.

<99> 비닐 아세테이트의 존재 하에 유의적인 약물 손실이 관찰된다. Barex(등록상표) 및 폴리에스테르 막 적층체를

사용한 실시예는 경시적으로 양호한 안정성을 나타내었다.

<100> 수분 오염으로 유발되는 열화 반응을 제어하기 위해 건조제를 사용한 효과는, 실시예 10에 개시된 재료로 구성된 $2.5 \text{ in}^2 (6.35 \text{ cm}^2)$ 열 밀봉형 파우치에 배치한 25 cm^2 의 경피계 샘플(전술한 바와 같이 제조함)에서 시험하였다.

<101> 약 40개 파우치를 수증기 전달에 대해 불투과성인 2개의 데시케이터에 각각 두었다. 하나의 데시케이터에는 건조성 염인 황산칼슘 과립을 저부에 일렬로 두었다. 그 다음 노화를 촉진하기 위해서 1개월 동안 40°C 및 75% 상대 습도의 오븐에 데시케이터를 두었다. 데시케이터에서 파우치를 꺼낸 후에, 각각으로부터 3개의 파우치를 무작위적으로 선택하고, 그 내부에 함유된 경피계를, 박리 라이너를 제거한 후에 산성화된 메탄올의 추출액 중에 두었다. 경피계를 함유하는 추출액을 실온에서 45분간 초음파처리하였다. 분취 샘플을 추출하고 고압 액체 크로마토그래피로 조사하여 주요 열화제인 리탈린산(RA) 및 에리트리오 이성체(EI)의 양(%)을 측정 및 결정하였다.

<102> 동일한 추출 절차를 이용하여, 실온에서의 열화 감수성을 최소화하기 위해서 8°C 및 2% 상대 습도에서 냉장한 대조군 파우치로부터 얻은 3개의 샘플에서의 주요 열화제의 양을 측정 및 결정하였다. 결과는 표 II에 제시되어 있다.

표 II

실시예	RA(%)	EI(%)	총 열화제(%)
무건조 1	2.60	2.27	4.87
무건조 2	2.57	2.26	4.81
무건조 3	2.57	2.27	4.81
건조 1	0.33	0.69	1.02
건조 2	0.34	0.67	1.01
건조 3	0.34	0.69	1.03
대조군 1	0.34	0.32	0.66
대조군 2	0.32	0.32	0.64
대조군 3	0.33	0.30	0.63

도면의 간단한 설명

<24> 도 1은 2층 구조로 구체화된 파우치의 단면을 도시한 것이다.

<25> 도 2는 경피계 함유 파우치 및 건조제를 포함하는 제품 포장체의 단면을 도시한 것으로서, 여기서 파우치는 2층의 구조로 구체화되어 있다.

<26> 본원에서 사용된 "국소적" 또는 "국소적으로"라는 용어는 피부, 치아, 손톱 및 점막을 비롯하여 포유동물의 해부학적 부위 또는 표면적과 직접 접촉하는 것을 언급하는 통상적인 의미를 말한다.

<27> 본원에서 사용된 "점막"이란 용어는 경구, 협측, 질, 직장, 비강 또는 안과적인 표면 같은 포유동물의 임의의 습윤성 해부학적 막 또는 표면을 말한다.

<28> 본원에서 사용된 "경피성"이란 용어는 활성제를 국소적으로 또는 전신적으로 전달하기 위하여 활성제가 피부 또는 점막 내로 및/또는 이를 통해 통과하는 것을 의미한다.

<29> 본원에서 사용된 "치료 유효량"이란 용어는 목적된 대로 지속적인 사용을 위해서 국소적으로 도포되었을 때 질환 또는 증상을 예방, 치유, 진단, 경감 또는 치료하는 것과 같은 소정의 국소 또는 전신 효과 또는 결과를 얻는데 충분한 약물의 양을 의미하는 것이다. 이러한 유효량은 문헌에 공지되어 있거나 또는 당업계에 공지된 방법에 따라 결정할 수 있지만, 일반적으로는 하루에 체중 약 75kg의 성인 또는 포유 동물을 기준으로 약 0.1 mg 내지 약 20,000 mg, 바람직하게는 약 0.1 mg 내지 약 1,000 mg, 가장 바람직하게는 약 0.1 mg 내지 약 500 mg 이다.

<30> 본원에서 사용된 "계(system)"란 용어는 광범위하게는 약간의 유익한 효과 또는 치료 효과를 제공할 목적으로 포유동물에 국소적으로 도포된 경피성 약물 전달 장치를 의미하는 것으로서, 저장소, 매트릭스, 접착제 매트릭스, 인-라인, 멤브레인 장치 및 다층 장치, 이온영동 장치 및 의약 봉대 및 패드와 같은 통상적으로 기술에 언

급된 모든 패치형 장치를 포함한다. 경피계에 관한 보다 자세한 설명 및 실시예는 일반적으로 미국 특허 제 4,994,267호, 제5,006,108호, 제5,446,070호, 제5,474,787호, 제5,656,286호, 제5,719,197호에 개시되어 있다. 이를 발명은 모두 노벤 파마슈티칼스에 양도되었으며 본원에 참고로 인용되었다.

- <31> 본원에 사용된 "담체 조성물"은 경피성 약물 전달 투여에 적합한 종래 기술에 공지된 임의의 비수성 물질을 의미하는 것으로서, 약물이 용해되는 임의의 중합 물질을 단독으로 또는 다른 첨가제 및 부형제와의 조합물 또는 혼합물로서 포함한다. 여기서, 첨가제 및 부형제의 예로는, 용매, 투과성 증진제, 희석제, 안정화제, 충진제, 점토제, 완충제, 살생물제, 습윤제, 항자극제, 항산화제, 방부제, 가소제, 가교제, 방향제, 착색제, 안료 등을 들 수 있다. 본원의 실시에 사용된 경피계의 유형과 무관하게, 담체 조성물에는 실질적으로 물이 존재하지 않는 것이 바람직하다(즉, 조성물은 국소 투여하기 전에 조성물의 총 중량을 기준으로 약 10 중량% 미만, 바람직하게는 약 5 중량% 미만, 가장 바람직하게는 약 3 중량%의 물을 함유한다).
- <32> 본원에서 사용된 "용해된"이란 용어는 결정질, 분자 또는 이온 수준에서 활성제가 친밀하게 담체 조성물내에 분산 또는 용해되는 것을 의미한다. 따라서, 활성제는 본 발명의 조성물 중에 있을 때 "비-결정화된" 형태인 것으로 간주된다.
- <33> 본원에서 사용된 "열화"라는 용어는, (a) 약물의 가수분해 또는 산화에 의한 바람직하지 못한 부산물 또는 바람직하지 않은 형태, 예컨대 결정을 산출하거나 또는 (b) 경피계 또는 파우치내에서, 예를 들면 다른 물질로의 흡수 또는 증발을 통하여 약물 손실을 초래하는 경피계에서의 임의의 약물 변화를 의미한다.
- <34> 본원에서 사용된 "제품 포장체"란 광범위하게는 제품 포장체내에 건조제 물질과 파우치 밀봉된 경피계를 포함하고 이를 둘러싸는 공간을 정의하는 수증기에 대해 실질적으로 불투과성인 밀봉된 포장체를 언급하는 것이다. "실질적으로 수증기에 대해 불투과성"이라는 용어는 제품 포장체의 수증기 전달 속도가 $40^{\circ}\text{C}/75\%$ 상대 습도(RH)에서 약 $0.0002 \text{ g}/\text{일}/\text{in}^2 (2.5 \text{ cm}^2)$ 이하라는 것을 의미한다. 그러므로, 일반적으로 2년의 보관 수명동안 제품 포장체는 $25^{\circ}\text{C}/60\%$ RH에서 약 1 g 이하의 수분량을 통과시킨다.
- <35> 본원에서 사용된 "파우치"라는 용어는, 광범위하게는 경피계를 함유하거나 또는 카버하는 임의의 포장재를 의미하는 것으로서, 1개 이상의 면이 밀봉된다. 파우치는 모든 연부를 따라 결합된 본 발명의 포장재로 이루어진 2장의 시이트 또는 적층체를 포함할 수 있다. 또한, 이 파우치는 모든 연부를 따라 접혀진 후 밀봉되거나 또는 접혀지지 않는 연부를 따라 존재하는 단일 시이트 또는 적층체를 포함할 수 있다. 또한 파우치는 하나 이상의 연부를 따라 밀봉된 백 또는 포켓을 포함할 수 있다. 파우치의 주변부는 불규칙하거나 균일한 임의의 디자인, 형상 또는 형태일 수 있다. 밀봉 및 제조 과정을 용이하게 하기 위해서 균일한 형태, 예를 들면 사각형, 직사각형, 원형 및 타원형이 바람직하다. 열, 초음파, 레이저 또는 접착제 등으로 밀봉할 수 있다. 바람직한 포장재는 자체 밀봉성(즉, 접착제를 사용하지 않고서 동일한 재료의 대향하는 두개의 표면사이에 안정한 결합을 형성할 수 있음)이다.
- <36> "어린이에게 무해한(children-resistant)"이라고 지칭되는 기계적 강도의 특성을 효과적으로 달성하기 위해서(즉, *Federal Register*, Vol. 60, No. 140, pp 37710-3744, 1995에 인용된 변형을 지닌 가정용 제품의 특별 포장 요구조건에 규정된 절차에 따라 측정시, 어린이가 손잡이가 달린 용기를 개방할 수 없음을 말한다), 2층 구조의 파우치가 바람직하다. 단일 막 또는 시이트가 사용될 수도 있지만 수증기에 대한 투과도 및 자체 밀봉 능력 뿐 아니라 포장체 비용 증가와 같은 기타 소정의 특성에 영향을 줄 수 있는 상응하는 두께가 필요하다.
- <37> 파우치의 제1층(11)으로 사용되는 바람직한 포장재는 경피계중에 사용된 약물 또는 기타 부형제 또는 성분들을 흡수하지 않거나, 이들과 반응하지 않거나 또는 해로운 영향을 주지 않는 열가소성 중합체이다. 특히 바람직한 열가소성 재료로는 니트릴 고무 개질의 아크릴로니트릴-메틸 아크릴레이트 공중합체이다. 이러한 재료는, 예컨대 미국 특허 3,426,102호에 개시되어 있는데, 이는 BP 케미칼즈, 인코오포레이티드(오하이오주 크리블랜드 소재)에서 Barex(등록상표)로 시판하고 있다. Barex(등록상표) 수지의 다양한 재료 조성물, 예를 들면 Barex(등록상표) 210, 2218(210보다 고무 개질 함량이 높음) 및 214가 이용가능하다. 특히 바람직한 재료는 Barex(등록상표) 210이다.
- <38> 본 발명의 바람직한 구체예의 실시에 있어서, 제1층(11)의 두께는 약 0.5 mil(0.0127 mm) 내지 약 2.5 mil(0.0635 mm), 더욱 바람직하게는 약 0.75 mil(0.01905 mm) 내지 약 1.5 mil(0.0381 mm)이며, 더욱 더 바람직하게는 약 1.0 mil(0.0254 mm) 내지 약 1.5 mil(0.0381 mm)이다. 이보다 폭이 좁은 것과 넓은 것이 사용될 수 있긴 하지만, 내부층(11)의 두께는 투과 특성 및 안정성 특성에 해를 줄 정도로 얇아서는 안되며, 또한 자체 밀봉성 및 포장 특성에 해로운 영향을 줄 정도로 두꺼워서도 안된다.

- <39> 제2층(12)은 금속 박, 폴리에틸렌, 폴리에스테르, 비닐 아세테이트 수지, 에틸렌/비닐 아세테이트 공중합체, 폴리우레탄, 폴리비닐 클로라이드, 부직포 및 직포, 옷감 및 종이를 포함하는 시이트 또는 적층체일 수 있다. 본 발명의 바람직한 구체예를 실시하는 데 있어서, 제2층(12)의 두께는 약 0.2 mil(0.00508 mm) 내지 약 3.0 mil(0.0762 mm)이고, 더욱 바람직하게는 약 0.2 mil(0.00508 mm) 내지 약 1.5 mil(0.0381 mm)이며, 더욱 더 바람직하게는 약 0.5 mil(0.0127 mm) 내지 약 1.0 mil(0.0254 mm)이다. 이보다 두꺼운 폭 및 얇은 폭이 사용될 수 있긴 하지만, 제2층(12)의 두께는 파우치에 대한 투과 특성 및 내인열 특성에 해를 줄정도로 얇아서는 안되고, 제1층(11)에 해를 주거나 또는 파우치의 포장 특성에 해로운 영향을 줄 정도로 두꺼워서도 안된다.
- <40> 제2층(12)으로 사용되는 특히 바람직한 재료는 열 밀봉성 구조물을 제공할 목적으로 제1층 보다도 높은 융점 온도를 지니며, 파우치의 내용물을 보고 검사하는 능력을 상실하지 않도록 반투명하다(즉, 육안 투명도를 제공함). 제2 층(12) 재료로 바람직한 것은 폴리에스테르이다. 특히 바람직한 폴리에스테르로는 Mylar(등록상표) 및 Melines(등록상표)라는 상표명으로 이.아이, 듀퐁 드 느뮤아 앤드 컴페니에서 시판되는 것이며, Mylar(등록상표) S, Melines(등록상표) S 및 Melinex(등록상표) 800 폴리에스테르 필름을 포함한다.
- <41> 제2층(12)은 종래 기술에 공지된 임의의 기술에 의해 제1층(11)에 부착될 수 있다. 열 융합 또는 접착제, 특히 감압성 접착제로 부착하는 것이 바람직하다. 어린이 무해성이 입증된 포장체를 생성하는 데 바람직한 높은 인열성을 얻기 위해서 접착제를 사용하는 것이 바람직하다.
- <42> 접착성 부여제, 가소제, 가교제 또는 기타 첨가제와의 혼합에 의해 감압 접착제로서의 기능을 나타내거나 또는 그 자체가 감압성 접착제 특성을 나타낸다면, 그 접착제는 본원에서 사용된 용어의 의미에서 감압성 접착제이다.
- <43> 감압성 접착제는 용매계, 고온 용융 및 그레프트 접착제를 비롯한 경폐계중에 사용하기 적합하거나 또는 공지된 모든 비독성의 천연 및 합성 중합체를 포함하며, 이들은 단독으로 사용되거나 조합물로, 혼합물로 또는 블랜드로서 사용될 수 있다. 적합한 접착제의 예로는 폴리아크릴레이트, 폴리실록산, 실리콘, 고무, 검, 폴리이소부틸렌, 폴리비닐에테르, 폴리우레탄, 스티렌 불록 공중합체, 스티렌/부타디엔 중합체, 폴리에테르 불록 아미드 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트 공중합체 및 비닐 아세테이트 계 접착제 등을 들 수 있다. 적합한 폴리실록산으로는 미시간주 미들랜드 다우 코닝 코오포레이숀에서 BIO-PSA(등록상표)로 시판되는 것 등이 있다.
- <44> 본 발명의 실시에 특히 유용한 감압 접착제는 기타 공중합성 단량체 또는 아크릴산의 하나 이상의 단량체의 폴리아크릴레이트를 포함한다. 폴리아크릴레이트 접착제는 또한 작용기를 갖는 단량체 또는 알킬 아크릴레이트 및 /또는 메타크릴레이트 및/또는 공중합성 2차 단량체의 중합체를 포함한다. 용어 "폴리아크릴레이트"는 본 명세서에 사용되고 당업계에 공지된 바와 같은 용어 아크릴, 아크릴레이트 및 폴리아크릴과 호환적으로 사용된다. 적절한 감압성 아크릴 접착제는 시판되며, 미국 뉴저지주 브릿지워터에 소재하는 내쇼날 스타치 앤드 케미칼 컴파니가 상표명 DURO-TAK(등록상표)로 시판하는 것과 미국 미조리주 세인트 루이스에 소재하는 솔루티아 인코포레이티드가 GELVA(등록상표) 멀티폴리머 솔루션으로 시판하는 것들을 포함한다.
- <45> 파우치의 바람직한 구체예들을 실시하는 데 있어서, 접착제를 제2 층(12)에 도포하고 약 1 mil(0.0254 mm)을 초과하지 않는 두께, 바람직하게는 약 0.3 mil(0.00762 mm)~약 0.75 mil(0.01905 mm) 범위의 두께로 건조한 다음, 접착제가 코팅된 제2 층(12)을 제1 층(11)에 가압 밀봉한다.
- <46> 경폐계에 사용된 성분들 또는 약물 또는 기타 부형제를 유의적으로 흡수하거나, 이와 유의적으로 반응하거나, 또는 그렇지 않으면 이에 불리한 영향을 미치거나 하지 않으면서, 동시에 어린이 보호 포장에 대한 요구조건에 부합하는 파우치를 형성하는 데 사용된 재료 또는 구조와 관련 없이, 수증기에 대하여 투과성이어서 외부 건조제로 제거할 수 있어야 한다. 파우치는 경폐계의 물 이외의 성분 또는 약물보다 수증기를 우선적으로 투과시킨다. 용어 "수증기를 우선적으로 투과시킬 수 있는" 이란, 수증기 전달에 대한 미국 시험 및 재료 협회(ASTM)의 방법 ASTM E-96-95에 따라 측정시 파우치의 수증기 전달 속도가 $40^{\circ}\text{C}/95\% \text{ RH}$ 에서 약 2.5 g/hr/m^2 이하인 것을 의미한다.
- <47> 추가로 빛에 의해 열화될 수 있는 약물을 빛으로부터 보호하기 위해서, 변형된 형태의 제2층(12) 재료를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 재료에 빛의 일부 파장에만 영향을 미치는 부분 배리어를 제공하기 위해 색조를 가미하거나 또는 재료는 금속화된 폴리에스테르 막에서와 같이 실질적으로 불투명할 수 있다.
- <48> 도 1은 본 발명에 따른 경폐계(10)를 포함하는 바람직한 구체예의 파우치(9)의 단면도를 도시한다. 니트릴 고무 개질된 아크릴로니트릴 메틸-아크릴레이트 공중합체를 포함하는 제1 층(11)을 폴리에스테르를 포함하는 제2 층

(12)에 접착제(13)로 고정한다. 파우치(9) 형태의 적층체의 연부를, 예컨대 열로 밀봉할 수 있다.

<49> 본 발명은 일반적으로 메틸페니데이트를 포함하는 경피계용으로 사용하기 위한 개선된 팩키징 시스템에 관한 것이다. 메틸페니데이트는 4가지 에난티오머, 즉 (2R:2'S)-(+)-트레오-에난티오머, (2S:2'S)-(-)-트레오-에난티오머, (2R:2'S)-(+)-에리트로-에난티오머, (2S:2'R)-(-)-에리트로-에난티오머로서 존재하지만, 현재 d-트레오-메틸페니데이트가 유의적인 활성을 갖는 것으로 알려져 있다. "활성" 에난티오머는 대응쌍 에난티오머보다 약동학 활성이 큰 키랄 약물의 이성체를 의미한다. 주요 열화제(degradant)는 리탈린산과 에리트로-에난티오머(d:1과 1:d)를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "열화제"는 약물 분자 또는 이의 또 다른 에난티오머보다 특정 치료 목적 또는 당연한 이로운 효과에 대해 약동학 활성이 없거나 또는 유의적으로 낮은 임의의 불순물, 대사물질, 비대사물질, 에난티오머 등을 의미한다.

<50> 수분의 존재 하에 메틸페니데이트는 가수분해에 의해 리탈린산을 형성하는 것으로 관찰되었다. 수분에의 노출은 또한 에리트로-에난티오머를 형성하는 것으로 밝혀졌다. 특정한 과학 이론에 구애받지 않으면서, 이러한 열화작용은 반응 중간체로서 엔올레이트의 형성을 포함하고, 이 후에 자동 산화 또는 라세미화가 진행되는 것으로 생각된다. 극성이 낮거나 또는 비극성인 환경을 제공하는 비수성 담체 조성물에서, 물은 전체 열화 반응의 활성 에너지를 낮춤으로써 엔올레이트의 형성을 촉진한다. 따라서, 케톤, 알데히드, 에스테르 또는 벤질 작용기, 예컨대 노르에틴드론, 노르에틴드론 아세테이트 및 에스트라디올을 함유하고, 엔올레이트를 형성하는 기타 약물에서는 경피계의 수분 오염을 방지하는 것이 이롭다.

<51> 본 발명의 특히 바람직한 구체예는 일반적으로 메틸페니데이트를, 특히 유리 염기 형태로 포함하는 경피계에 관한 것이지만, 본 발명에 유용한 포장재는 본 명세서의 실시예에 개시된 것(예, 폴리에틸렌 또는 폴리프로필렌)으로서 통상적으로 사용되는 포장재에 적합하지 않은(불안정한) 임의의 약물을 함유하는 계에 유용하다. 이러한 약물로는 키랄 약물, 예컨대 세프트리악손, 탈리도미드, 프로프라놀롤, 이부프로펜, 케토프로펜, 나프록센, 페록세틴, 피나스테라이드, 세르트랄린, 파클리탁셀, 테르페나딘, 베라파밀, 에날라프릴, 리시노프릴, 이포사미드, 메틸도파, 인다크리논, 부피바카인, 록시글루미드, 암로디핀, 피리디늄, 레보슬메단, 온단세트론, 살메테롤, 케토로락, 독사조신, 시사프라이드, 알부테롤, 옥시부티닌, 선택성 세로토닌 재흡수 억제제, 예컨대 폴루옥세틴, 로라타딘, 펙소페나딘, 세티리진, 포르모테롤, 트립탄, 예컨대 수마트립탄, 독사조신, 졸피뎀, 시부트라민, 아토르바스타틴, 나돌롤, 아바카비르, 시탈로프람, 니페디핀, 클리타존, 예컨대 트로글리타존, 프로글리오타존, 및 로시글리타존, 클로라제페이트, 로라제팜, 옥사제팜, 테마제팜, 오메프라졸, 레보플록사신, 캡토프릴 및 딜티아펩 등이 있다.

<52> 본 명세서의 예시적 구체예의 설명은 주로 메틸페니데이트를, 특히 유리 염기 형태로 포함하는 경피계에 관한 것이지만, 본 발명은 수분의 존재 하에 결정 또는 열화제를 형성하는 임의의 약물을 포함한다는 것을 이해해야 한다.

<53> 본 명세서에 사용된 용어 "약물"은 가능한 가장 광범위한 의미를 갖으며, 활성제, 약학제, 약제 및 이로운 효과를 제공하기 위한 임의의 물질, 예컨대 치료, 예방, 약리 또는 생리 물질, 화장품 및 개인 보호 제제, 및 이의 혼합물과 호환적으로 사용된다. 더욱 구체적으로, 그 특성이 치료용, 진단용, 화장용 또는 예방용인가와 무관하게, 국소 또는 전신의 약리학적 반응을 생성할 수 있는 임의의 물질은 본 발명에 속한다. 약물은 단독으로, 또는 병용하여 혼합물로 사용할 수 있음을 알아야 한다. 본 발명에 사용할 수 있는 활성제의 종류에는 제한이 없지만, 실온에서 고체인 약물이 바람직하다.

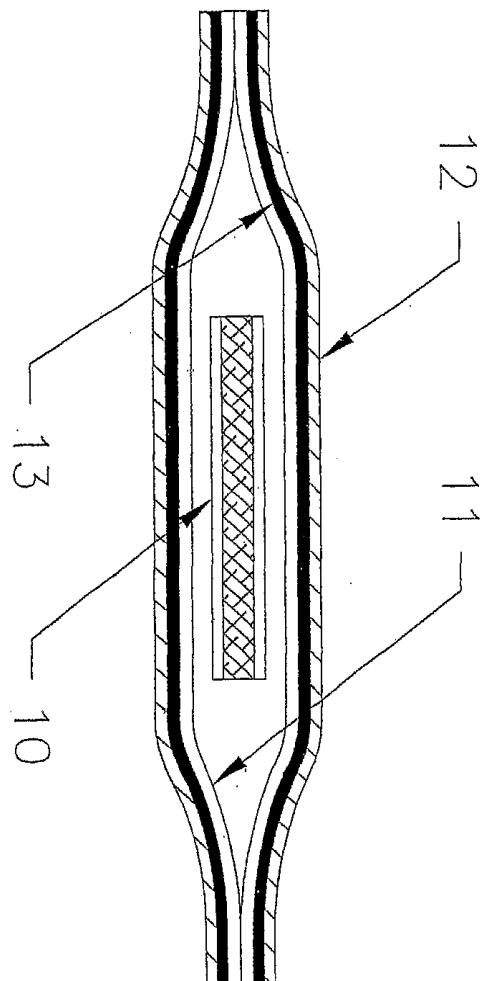
<54> 담체 조성물 내에 함유된 활성제는 목적하는 방출 특성 및 용해도에 따라 상이한 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 중성 분자, 분자 복합체의 성분, 및 약학적 허용염, 유리산 또는 염기, 또는 상기의 4차염으로 존재할 수 있다. 바람직한 유지 및 방출 특성을 갖지만 체내 pH 및 효소로 쉽게 대사되는 약학적 허용 에테르, 에스테르, 아미드 등과 같은 약물의 단순한 유도체, 활성전구 형태, 프로드릭 등도 사용할 수 있다.

<55> 본 발명의 제품 포장체는, 내용물에 불리한 영향을 줄 수 있는 수증기, 공기 및 빛과 같은 주변 환경 인자로부터 내용물을 분리 및 보호해야 한다. 제품 포장체로서 사용하기 적절한 물질은 당업계에 공지되어 있으며, 폴리에틸렌, 폴리에스테르, 폴리프로필렌, 폴리우레탄, 폴리올레핀, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐리덴, 폴리아미드, 비닐 아세테이트 수지, BAREX(동록상표), 에틸렌/비닐 아세테이트 공중합체, 에틸렌/에틸아크릴레이트 공중합체, 금속-증착 막 또는 이의 시이트, 고무 시이트 또는 막, 발포 합성 수지 시이트 또는 막, 부직포 직물, 금속박편 및 종이를 포함한다. 이들 재료는, 목적하는 투과성과 주변 환경으로부터의 배리어 특성을 제공하는 한 단독으로, 또는 조합하여 적층체(저온 밀봉, 고온 밀봉 또는 천연 또는 합성 접착제로 코팅된 패턴 또는 플러드(flood)) 또는 공압출물로서 사용될 수 있다.

- <56> 제품 포장체는 임의의 방식으로 형성할 수 있으며, 가요성 또는 강성일 수 있다. 제품 포장체는 그 연부를 따라 결합된 2개의 사이트를 포함할 수 있다. 또한 연부를 따라서 접히고 밀봉되거나, 또는 접혀지지 않은 연부를 따라 밀봉된 적층체 또는 단일 사이트를 포함할 수 있다. 추가로, 하나 이상의 연부를 따라 밀봉된 백 또는 포켓을 포함할 수 있다. 대안적으로, 제품 포장체는 개방 용기의 형태, 예컨대 통 또는 박스 형상으로 성형 또는 형성하고, 포장재의 제2 사이트로 만든 커버 또는 뚜껑으로 외주 주변을 밀봉할 수 있다. 커버 또는 뚜껑은 동일하거나 상이한 포장재로 만들 수 있으며, 재밀봉가능하다. 커버용으로 포장재 사이트를 사용하는 경우, 제품 정보를 인쇄하기 위한 적절한 표면을 형성하고 충분한 수분 불투과성을 제공하기 위해서 금속박편, 종이 또는 나일론과의 적층체가 바람직하다. 임의의 적절한 방법, 예컨대 통상적인 뚜껑 폐쇄를 위한 가압 수단, 또는 레이저, 열, 초음파, 접착제 등으로 밀봉할 수 있다.
- <57> 바람직한 구체예에서, 제품 포장체는 실질적으로 강성이며, 개방 통의 형상으로 형성된 46 mil(1.1684 mm)의 폴리프로필렌으로 된 베이스 사이트(18)를 포함한다. 폴리프로필렌은 비교적 저렴한 재료이고, 사이트로서 단독으로 사용될 수 있으며, 소정의 형상으로 성형하기 쉽고, 재활용가능하다. 5 mil(0.127 mm) 폴리에틸렌/금속박편/나일론으로 된 동시연신성 적층체 커버 사이트(16)를 통 개구에 열 밀봉한다. 시스템의 보급량이 고갈될 때까지 커버 사이트(16)를 제거한 후에도 건조 환경에서 파우치형 경폐계를 계속 유지하기 위해서 폴리에스테르 또는 폴리프로필렌과 같은 적절한 포장재로 만든 재사용가능한 뚜껑을 추가로 이용할 수 있다.
- <58> 용기의 크기는 파우치형 경폐계를 적어도 1개월(즉 약 30) 내지 약 3개월 공급할 수 있는 양을 수용하기에 충분해야 한다. 표면적이 약 35 in²(88.9 cm²)인 제품 포장체가 건조제 물질과 함께 내용물을 수용하는 데 바람직하다.
- <59> 사용할 수 있는 건조 물질의 종류는 경폐 장치의 성분의 특성에 따라 달라지며, 일반적인 실험으로 당업자가 결정할 수 있다. 건조제로서 사용하기 적절한 물질로는 알루미늄, 칼슘, 티탄, 지르코늄, 규소, 토리움, 마그네슘 및 바륨의 산화물, 알루미나, 알루미나 수화물, 천연 및 합성 분자체, 실리카 겔, 침전 실리카, 점토, 퍼클로레이트, 제올라이트, 천연 검, 마그네슘 또는 칼슘 황산염, 칼슘, 리튬 또는 코발트 염화물, 및 칼슘 탄산염 등이 있다. 분자체와 같은 수분 선택적 건조제 물질을 사용할 수 있지만, 약물 또는 물이 아닌 임의의 고 증기압 성분 또는 기타 부형제, 예컨대 글리콜, 또는 약물의 투과를 실질적으로 방지 또는 제어하는 파우치의 사용이 바람직하다. 제품 포장체의 보관 과정에서 흡수된 수분의 양을 모니터링하기 위해서 지시제 염료를 건조제 물질에 첨가할 수 있다. 건조제 물질은 특정 경폐계와의 적합성 또는 혼화성이 있어야 한다.
- <60> 사용할 수 있는 건조제의 양은 제품 포장체 및 파우치의 제조에 사용되는 재료의 종류의 수분 투과성, 특정 건조제 물질의 수분 흡수능, 및 경폐계의 목적하는 저장 수명을 비롯한 몇가지 인자에 따라서 달라진다. 사용하고자 하는 최소량은 경폐계의 목적하는 저장 수명, 통상적으로 2년 동안 제품 포장체 내에 수증기를 효과적으로 흡수하고, 약물의 치료 유효량을 전달하기 위해서 결정화 또는 열화로 인한 약물 손실이 용인가능한 수준이 되는 양이다. 건조제는 제품 포장체의 목적하는 보관 및 사용 기간 동안 수분을 적어도 약 1.5 g~약 5 g 흡수할 수 있어야 한다. 수분 오염을 방지하는 데 필요한 건조제 물질의 양은 일반적인 실험으로 당업자가 결정할 수 있다.
- <61> 폴리프로필렌 제품 포장체에 내장된 Barex(등록상표)/접착제/폴리에스테르 적층체로 된 열 밀봉된 파우치 중에 메틸페니레이트를 함유하는 경폐계를 포함하는 팩키징 시스템의 바람직한 구체예에서, 바람직한 건조제 물질은 약 4~5 g의 실리카 겔이다.
- <62> 적절한 건조제 물질을, 압축 펠렛을 비롯한 임의의 방식으로 제품 포장체 내로 혼입하거나, 또는 캡슐, 주머니(sachet) 또는 용기와 같은 홀더 내에 넣을 수 있다. 수증기 투과성이고, 경폐계의 성분 또는 파우치 및 제품 포장체의 제조에 사용되는 기타 물질과 반응하거나 또는 불리한 영향(예를 들어, 누출 또는 흡수)을 미치거나 하지 않는 임의의 물질이 건조제 홀더 제조에 적합하다. 이러한 물질로는 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리프로필렌, 코팅지, 비코팅지, 천공 사이트 및 적층체 물질 등이 있다. 건조제 홀더로서 바람직한 물질은 부직 폴리울레핀이다.
- <63> 임의의 적절하거나 또는 통상적인 제조 조작 및 밀봉 공정으로 제품 포장체 내용물(즉, 파우치 및 건조제)을 적재하여 팩키징 시스템을 제조할 수 있다. 도 2는 도 1의 복수의 파우치(9), 건조제(15), 베이스 사이트(18), 커버 사이트(16) 및 재사용가능한 뚜껑(17)을 포함하는 본 발명의 바람직한 구체예에 따른 제품 포장체(14)의 단면을 도시한다.

도면

도면1



9

도면2

