



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003134143/12, 23.04.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.04.2002

(30) Конвенционный приоритет:
23.04.2001 (пп.1-18) US 60/285976

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2005

(45) Опубликовано: 20.06.2007 Бюл. № 17

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 5114003 A, 19.05.1992. US 5698217
A, 16.12.1997. WO 96/19394 A1, 27.06.1996. US
5322161 A, 21.06.1994. RU 2143386 C1,
27.12.1993.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
24.11.2003

(86) Заявка РСТ:
US 02/12620 (23.04.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 02/090210 (14.11.2002)

Адрес для переписки:
127055, Москва, а/я 11, пат.пов.
Н.К.Попеленскому, рег. № 31

(72) Автор(ы):

ДЖОНСОН Пол (US),
КЕЙНИОС Дэвид П. (US),
ЛИ Чень-Ченг (US),
МЭНТЕЛЛ Джуан Э. (US)

(73) Патентообладатель(и):

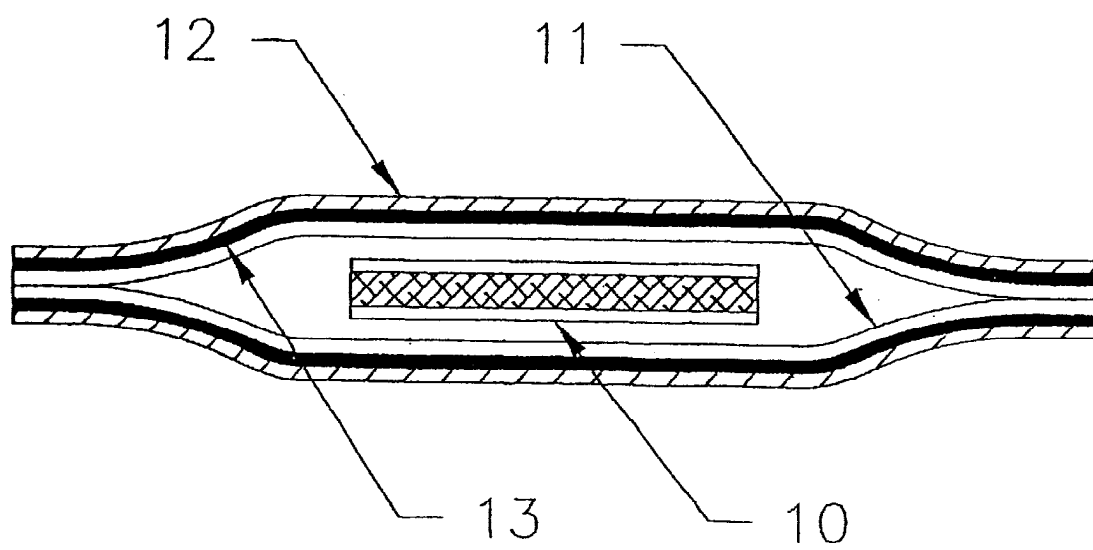
Ноувен Фамэсьютикэлз, Инк. (US)

(54) УПАКОВКА ДЛЯ СИСТЕМЫ ЧРЕСКОЖНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА (ВАРИАНТЫ)

(57) Реферат:

Изобретение относится к области
транспортировки и хранения фармацевтических
продуктов. Упаковка содержит непроницаемую для
влаги тару и расположенные в ней проницаемый
для влаги пакет и влагопоглотитель. Пакет
выполнен из основного слоя из термопластичного
материала, не абсорбирующего лекарственное
средство, и дополнительного слоя в виде листа или

слоистого материала. При этом определены
упаковочные материалы, из которых могут быть
выполнены основной и дополнительный слои. За
счет такого выполнения обеспечивается
стабилизация лекарственного средства, в
частности хирального, предотвращается или
сдерживается реакция деструкции, обеспечивается
возможность предохранения от вскрытия упаковки
детьми. 4 н. и 14 з.п. ф-лы, 2 ил., 2 табл.



Фиг. 1

9



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2003134143/12, 23.04.2002**

(24) Effective date for property rights: **23.04.2002**

(30) Priority:
23.04.2001 (cl.1-18) US 60/285976

(43) Application published: **27.03.2005**

(45) Date of publication: **20.06.2007 Bull. 17**

(85) Commencement of national phase: **24.11.2003**

(86) PCT application:
US 02/12620 (23.04.2002)

(87) PCT publication:
WO 02/090210 (14.11.2002)

Mail address:
**127055, Moskva, a/ja 11, pat.pov.
N.K.Popelenskomu, reg. № 31**

(72) Inventor(s):
**DZhONSON Pol (US),
KEJNIOŠ Dehvid P. (US),
LI Chen'-Cheng (US),
MEhNTELL Dzhuān Eh. (US)**

(73) Proprietor(s):
Nouven Famehs'jutikehlz, Ink. (US)

(54) **PACKAGE FOR ENDERMIC MEDICINE TRANSPORTATION SYSTEM (VERSIONS)**

(57) Abstract:

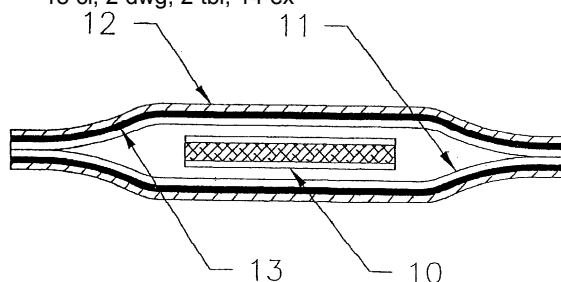
FIELD: transportation and storage of pharmaceutical products.

SUBSTANCE: package has moisture-impermeable container and moisture-permeable bag and moisture absorbent, which are placed within moisture-impermeable container. Bag consists of main layer of thermoplastic material which does not absorb medicine, and additional layer formed as sheet or laminated material. Defined in Specification are packaging materials from which main and additional layers are made.

EFFECT: stabilization of medicine such as chiral medicine drug, provision for preventing or controlling of destruction reaction, and reliable

protection from opening of package by children.

18 cl, 2 dwg, 2 tbl, 14 ex



Фиг. 1

9

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к стабилизации лекарственного средства в упакованном изделии. Более конкретно, настоящее изобретение относится к упаковке для предотвращения деструкции фармацевтических продуктов, в особенности, устройств доставки с контролируемым высвобождением лекарственного средства, таких как чрескожные системы.

Уровень техники

Использование систем чрескожной доставки лекарственного средства или патчей (аппликаторов) в качестве средств местного применения лекарственного средства хорошо известно. В таких системах лекарственное средство растворено или диспергировано в несущей композиции, например - в полимерной композиции и/или чувствительной к надавливанию (давлению) адгезивной композиции, из которых происходит высвобождение лекарственного средства. Эти системы чрескожной доставки лекарственного средства обычно прикрепляются к коже или слизистой оболочке пациента, и лекарственное средство диффундирует с контролируемой скоростью из полимерного резервуара или слоя в кожу или слизистую оболочку, и всасывается в кровь. Такие чрескожные системы раскрыты, например, в патентах US 4814168, 4994267, 5474783, 5656286, 5958446 и 6024976, содержание которых полностью включено в данное описание путем ссылки.

Типичные упаковки (упаковочные системы) для чрескожных систем предполагают размещение чрескожных систем внутри упаковочного материала, который герметически закрывается сформированием контейнера такого, как герметически закрытый пакет, в котором система может оставаться длительный период времени до ее извлечения и использования. Для обеспечения гарантии стабильности упакованной чрескожной системы при ее хранении необходимо учесть несколько факторов.

В стандартных чрескожных системах, содержащих твердые или кристаллические формы лекарственных средств, для обеспечения поступления их терапевтически эффективного количества требуется, чтобы эти лекарственные средства были растворены в полимерной композиции или чувствительной к надавливанию адгезивной композиции. Таким образом, для обеспечения доставки чрескожной системой терапевтически эффективного количества на протяжении заданного времени ее использования требуется, чтобы активный агент оставался в некристаллической или растворенной форме в несущей композиции вплоть до использования.

Кроме этого, для обеспечения доставки чрескожной системой терапевтически эффективного количества на протяжении заданного времени ее использования требуется, чтобы лекарственное средство оставалось стабильным в его активной форме (т.е., не разрушалось, не трансформировалось, не разлагалось на составные части и т.д.). Терапевтическая активность многих лекарственных средств связана с абсолютной конфигурацией их молекул. Многие лекарственные средства существуют в виде различных структурных форм, обладающих способностью вращать плоскость плоскополяризованного света (хиральностью). В описании таких лекарственных препаратов, префиксы D и L, или R и S используются для обозначения абсолютной конфигурации молекулы вокруг ее хирального(ых) центра(ов). Префиксы d и l, или (+) и (-) используются для определения знака вращения плоскополяризованного света соединением, при этом (-) или l означает, что соединение является левовращающим. Соединение с префиксом (+) или d является правовращающим. Взаимосвязь между номенклатурой в абсолютной стереохимии и вращением энантиомера отсутствует. Так D-молочная кислота - то же самое, что (-) молочная кислота, а L-молочная кислота - это (+). Для данной химической структуры эти хиральные соединения существуют как пара энантиомеров (называемых стереоизомерами), являющихся идентичными за исключением того, что они не совмещаются при наложении, представляя собой зеркальное отражение друг друга. Специфический стереоизомер может быть также охарактеризован как энантиомер, а смесь таких изомеров часто называется энантиомерной или рацемической смесью.

Предупреждение деструкции (разложения, разрушения) лекарственных средств

является крайне необходимым, поскольку 50 из 100 наиболее распространенных в мире лекарственных средств обладают хиральностью. См., например, S.C.Stinson, Chemical & Engineering News, Americal Chemical Society, Washington, DC, Vol.76 (Sept. 21, 1998) pg83; и "Chiral Drugs," S.C.Stinson, Chemical & Engineering News, Americal Chemical

5 Society, Washington, DC (Oct. 9, 1995). В качестве подходящего примера можно назвать L-форму бета-адреноблокатора пропранолола, которая, как известно, в 100 раз более эффективна, чем D-энантиомер. Более того, некоторые изомеры могут в действительности быть не только неактивными или инертными, но и опасными. Например считается, что D-энантиомер талидомида является безопасным и эффективным седативным средством,
10 назначаемым для облегчения утренней тошноты при беременности, в то время как соответствующий L-энантиомер считается потенциальным тератогеном.

Таким образом, любой упаковочный материал, применяемый для упаковки чрескожной системы, не должен абсорбировать, вступать в реакцию или еще как-либо нежелательно
15 воздействовать на лекарственное средство или другие эксципиенты, а также на компоненты, используемые в чрескожной системе. Например, в патенте US №5008110 раскрыты некоторые полиолефиновые материалы, используемые в чрескожных устройствах, склонные абсорбировать липофильные растворители и/или агенты, усиливающие диффузию лекарственного средства, что может в значительной мере
20 уменьшить растворимость лекарственного средства в несущей композиции и вызвать физическое повреждение упаковочного материала. В патенте US №4943435 раскрыто отрицательное влияние никотина на многие распространенные материалы чрескожных систем, такие как адгезивы, мембраны, покрывающие и отсоединяемые элементы (удаляемые пленки, прокладки и т.п.). Также было установлено, что метилфенидат, хиральное лекарственное средство, существующие в виде четырех энантиомеров, из
25 которых только один в настоящее время известен как обладающий значительной фармакодинамической активностью, нестабилен в присутствии некоторых типов упаковочных материалов, используемых в чрескожных системах.

Кроме этого, известно, что обычные факторы окружающей среды, такие как присутствие воды (в жидком или парообразном состоянии), воздуха и света может неблагоприятно
30 воздействовать на стабильность некоторых лекарственных средств. См., например, патент US №5077104. Эти факторы окружающей среды также могут отрицательно повлиять на растворимость лекарственного средства в несущей композиции, что, в свою очередь, способно в значительной мере сократить сроки хранения чрескожной системы. Например, присутствие влаги ускоряет рост кристаллов или структурирование многих лекарственных
35 средств во время хранения чрескожных систем. Так как только растворенное лекарственное средство способно к высвобождению из чрескожной системы, любой упаковочный материал, используемый для упаковки чрескожной системы, должен препятствовать воздействию таких факторов окружающей среды.

При производстве упакованной чрескожной системы внутренняя часть герметичной
40 упаковки может и зачастую содержит уловленную влагу. Источником такой влаги может быть ее незначительное количество в компонентах чрескожной системы или воздействие окружающей среды при упаковывании чрескожной системы. Для предупреждения или контроля за количеством влаги в такой герметически закрытой упаковке применялись различные способы. Эти способы включают высушивание влажных материалов,
45 дополнительное высушивание чрескожной системы или хранение во влагопоглощающей атмосфере перед упаковыванием, вакуумную упаковку или упаковку в сухом помещении.

Однако способность предупреждать попадание влаги или удалять ее внутри герметической упаковки, особенно при длительных сроках хранения, зависит также от влагопроницаемости упаковочных материалов. В результате, производимые упаковочные
50 материалы содержат многочисленные слои из металлической фольги, обычно необходимые для создания барьера с окружающей средой. Такие требования к упаковке зачастую приводят к повышению стоимости материалов и продукции, а также к необходимости контроля за производством для достижения и поддержания требуемого

уровня влагонепроницаемости. Подобные упаковки могут быть трудны для открывания без помощи механических приспособлений, например ножниц, и, кроме этого, даже лучшие из них могут быть подвержены проникновению некоторых количеств влаги.

Хотя тщательный контроль условий производства и упаковочных материалов способен
5 снизить присутствие влаги внутри герметически закрытого пакета, содержащего чрескожную систему, однако зачастую все еще требуется дополнительное использование влагопоглотителя (десиканта).

Использование влагопоглотителя в упакованных продуктах широко известно в упаковочной промышленности. Например, в патенте US №5322161 раскрыта упаковка для
10 упаковывания материалов, чувствительных к влажности. Согласно патенту US №5322161 влагопоглотитель находится в пакете для влагопоглотителя. Влагопоглотителями могут являться молекулярные сита и силикагели. Упаковка по патенту US №5322161 также содержит термоклеевые слои для герметического закрытия упаковки.

Влагопоглотительные материалы также могут быть использованы совместно с
15 фармацевтическими продуктами. Например, в патенте US №5698217 раскрыт способ ингибирования в чрескожной системе преципитации лекарственного средства, образующего твердый гидрат в присутствии водяного пара. Это достигается в патенте US №5698217 укладыванием влагопоглотительного материала внутрь герметической упаковки, содержащей чрескожную систему. Влагопоглотительный материал дополнительно
20 упаковывается в собственный пакет. Соответственно для каждой отдельной чрескожной системы необходим пакет, содержащий влагопоглотитель. К тому же, необходим тщательный подбор такой упаковки для влагопоглотителя и влагопоглотительных материалов с целью обеспечения пригодности и совместимости (т.е. предотвращения порчи) с лекарственным средством и другими компонентами чрескожной системы, с
25 которыми они находятся в непосредственной близости или в контакте.

В патенте US №5114003 раскрыта емкость или упаковка для защиты материалов, чувствительных к влажности, характеризующаяся прикреплением закрытой коробки с влагопоглотителем изнутри емкости или упаковки. Закрытая коробка с влагопоглотителем прокалывается непосредственно перед укладкой в контейнер гигроскопичного материала с
30 последующим герметическим закрытием контейнера крышкой.

В патенте US №6050400 раскрыта упаковка для фармацевтических веществ, содержащая внутренний контейнер, проникаемый для влаги, находящийся внутри наружного контейнера, менее проникаемого для влаги и содержащего влагопоглотитель. В этом патенте не описывается использование пакета для чрескожных систем, проникаемого для
35 паров жидкости, и в то же время, соответствующего требованиям недоступности его содержимого для детей.

В предшествующем уровне техники отсутствуют упоминания о приемлемой по стоимости упаковки для систем чрескожной доставки лекарственного средства, содержащей в себе контейнер с используемым влагопоглотителем и влагонепроницаемый пакет с чрескожной
40 системой, который инертен в отношении лекарственного средства и других чрескожных компонентов, чем достигается предотвращение реакций деструкции лекарственного средства, которые могут быть вызваны загрязнением от некоторых упаковочных материалов и попаданием влаги, обеспечивая в то же время упаковку для чрескожной системы, предотвращающую доступ детям. В дополнение к этому ни один из источников
45 предшествующего уровня техники не указывает на важность контроля упаковочных материалов и контроля влажности для предотвращения реакций деструкции хиральных лекарственных средств или их фармацевтически активн(ого)ых энантиомера(ов) в чрескожных системах.

Настоящее изобретение направлено на стабилизирование лекарственного средства, в
50 особенности, хирального лекарственного средства или его фармацевтически активного(ых) энантиомера(ов) в несущей композиции чрескожной системы, и прежде всего на создание упаковки, позволяющей предотвратить или контролировать реакции деструкции, которые могут являться результатом загрязнения от некоторых упаковочных материалов и

влажности, обеспечивая в то же время упаковку для чрескожной системы, предотвращающую доступ детям.

Раскрытие изобретения

Таким образом, задачей данного изобретения является создание приемлемой по стоимости упаковки для системы чрескожной доставки лекарственного средства, с улучшенной защитой от порчи, такой как кристаллизация или деструкция (разложение, разрушение) лекарственного средства, и от других факторов окружающей среды во время хранения системы до ее использования.

Другой задачей данного изобретения является создание упаковки для чрескожной системы, которая не обладает значительной абсорбцией, не вступает в реакции и не проявляет какого-либо другого неблагоприятного действия на лекарственное средство или другие эксципиенты или компоненты, используемые в чрескожной системе, при хранении системы до ее использования.

Еще одной задачей данного изобретения является создание упаковки, обладающей такими физическими характеристиками, которые соответствуют требованиям недоступности ее содержимого для детей.

Следующей задачей данного изобретения является создание упаковки для чрескожной системы, которая улучшает стабильность хиральных лекарственных средств или их фармацевтически активных энантиомеров, содержащихся в чрескожной системе, во время ее хранения вплоть до использования.

И еще одной задачей данного изобретения является создание способа изготовления упаковки из материалов, позволяющих визуальную проверку ее содержимого.

Вышеупомянутые и другие задачи достигаются в соответствии с данным изобретением путем создания пакета для чрескожной системы, который инертен в отношении компонентов чрескожной системы, проницаем для паров жидкости, что позволяет удалять влагу из пакета, и обеспечивает его защищенность от доступа детей (недоступность его содержимого для детей). Упакованная чрескожная система далее герметически упаковывается в упаковочную тару, в основном непроницаемую для паров жидкости, который содержит влагопоглощающий материал. Лекарственное средство, находящееся внутри чрескожной системы, в основном остается растворенным и стабильным в несущей композиции в чрескожной системе, свободным от загрязнения влагопоглостителем или воздействия влаги, при этом система хранится в пакете до ее использования.

В одном из вариантов выполнения изобретения предлагается упаковка для системы чрескожной доставки и предотвращения деструкции лекарственного средства в ее несущей композиции, содержащая упаковочную тару и влагопоглонитель, причем упаковочная тара выполнена в основном непроницаемой для влаги и из термопластичного материала в форме контейнера, снабженного одним отверстием и в основном непроницаемым для влаги покрывающим листом, имеющим равные (соразмерные) с указанным отверстием контейнера размеры. Упаковочная тара содержит по меньшей мере один защищенный от доступа детей пакет, преимущественно проницаемый для влаги и содержащий основной слой из термопластичного материала, не абсорбирующего лекарственное средство и не вступающего с ним в реакцию, дополнительный слой в виде листа или слоистого материала, прикрепленного к основному слою посредством нагрева или адгезива, и систему чрескожной доставки, содержащую терапевтически эффективное количество лекарственного средства в безводной несущей композиции, причем дополнительный слой выполнен из материала, выбранного из группы, включающей металлическую фольгу, полиэтилены, полиэфиры, винилацетатные полимеры, сополимеры этилена и винилацетата, полиуретаны, поливинилхлориды, тканые и нетканые материалы, ткань и бумагу, каждая указанная чрескожная система размещена внутри плотно закрытого пакета, а пакет и влагопоглонитель размещены внутри плотно закрытой упаковочной тары. В основном непроницаемый для влаги покрывающий лист может быть прикреплен при помощи нагрева или адгезива.

В предпочтительных вариантах выполнения упаковочная тара содержит полипропилен и

дополнительно имеет крышку многократного использования, расположенную сверху покрывающего листа. Пакет может быть выполнен самосклеивающимся.

Система чрескожной доставки может содержать терапевтически эффективное количество хирального лекарственного средства, представляющего собой метилфенидат.

5 В другом варианте выполнения изобретения предлагается упаковка для системы чрескожной доставки и предотвращения деструкции лекарственного средства в ее несущей композиции, содержащая упаковочную тару и влагопоглотитель, причем упаковочная тара выполнена в основном непроницаемой для влаги и из термопластичного материала в форме контейнера, снабженного одним отверстием и в основном непроницаемым для
10 влаги покрывающим листом, имеющим равные с указанным отверстием контейнера размеры и прикрепленным посредством нагрева или адгезива. Упаковочная тара содержит по меньшей мере один защищенный от доступа детей пакет, преимущественно проницаемый для влаги и содержащий основной слой сополимера акрилонитрила и метилакрилата, модифицированного нитрильным каучуком, дополнительный слой
15 полиэфира, прикрепленного к указанному основному слою посредством нагрева или адгезива и систему чрескожной доставки, содержащую терапевтически эффективное количество метилфенидата в безводной несущей композиции и размещенную в плотно закрытом пакете, причем влагопоглотитель имеет способность к абсорбции по меньшей мере 1,5 г влаги в течение срока хранения продолжительностью один год, а пакет и
20 влагопоглотитель размещены внутри плотно закрытой упаковочной тары.

Краткое описание чертежей

На фиг.1 представлен вид поперечного сечения пакета с двухслойной структурой согласно данному изобретению.

На фиг.2 представлен вид поперечного сечения упаковочной тары, содержащей
25 влагопоглотитель и пакеты с двухслойной структурой в соответствии с изобретением, внутри которых находятся чрескожные системы.

Осуществление изобретения

Термин "местное" или "местно" употребляется здесь в его общепринятом смысле, для обозначения прямого контакта с анатомической областью или площадью поверхности тела
30 млекопитающего, включая кожу, зубы, ногти и слизистую оболочку.

Термин "слизистая оболочка", употребляемый здесь, означает любую влажную анатомическую оболочку или поверхность у млекопитающего, такую как слизистая оболочка рта, щеки, влагалища, прямой кишки, носа или поверхности глаза.

Термин "чрескожный", как он использован здесь, означает прохождение внутрь и/или
35 через кожу или слизистую оболочку для локализованной или системной доставки активного агента.

Как употребляется здесь, "терапевтически эффективное" означает количество лекарственного средства, достаточное для достижения местного или системного эффекта или результата, такого как предупреждение, лечение, диагностика или облегчение
40 заболевания или состояния, при местном применении на протяжении заданного времени. Необходимые количества известны из литературы или могут быть определены известными из уровня техники методами, но обычно составляют от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20000 мг, предпочтительно от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1000 мг, наиболее предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 500 мг для
45 взрослого человека или млекопитающего с массой тела приблизительно 75 кг в течение 24 часов.

Термин "система", употребляемый здесь, в широком смысле означает устройство для чрескожной доставки лекарственного средства, используемое местно у млекопитающего для целей достижения полезного или терапевтического эффекта, и включает все
50 апплицируемые изделия, широко известные из уровня техники как резервуар, матрикс, адгезивный матрикс, ин-лайн структуры (in-line), мембраны и многослойные изделия, устройства для ионофореза, лекарственные повязки и прокладки. Другие детали и примеры чрескожных систем в общем описаны в патентах US №№4994267, 5006108, 5446070,

5474787, 5656286, 5719197 и заявках 60/115987 и 09/163351, которые принадлежат Ноувен Фамэсьютикэлз, Инк. и приведены здесь в качестве ссылки.

Термин "несущая композиция", как он используется здесь, относится к любому безводному материалу, известному из уровня техники в качестве пригодного для чрескожной доставки лекарственного средства, и включает любой полимерный материал, в котором может быть растворено лекарственное средство само по себе, либо в комбинации или в смеси с другими добавками и эксципиентами, включая растворители, средства, усиливающие диффузию, разбавители, стабилизаторы, наполнители, глины, буферные агенты, биоцидные, увлажняющие, антиирритантные, антиоксидантные, защитные средства, пластифицирующие агенты, структурирующие агенты, добавки для придания вкуса или запаха, красители, пигменты и т.п. Вне зависимости от типа чрескожной системы, используемой в изобретении при его осуществлении, несущая композиция предпочтительно является в основном свободной от воды (т.е. композиция содержит менее приблизительно 10 мас.%, предпочтительно менее приблизительно 3 мас.% воды по отношению к общей массе композиции перед ее местным применением).

Термин "растворенный" означает, что в несущей композиции диспергирован или растворен активный агент, находящийся на кристаллическом, молекулярном или ионном уровне. Соответственно активный агент рассматривается здесь как находящийся в "некристаллизированной" форме в композициях согласно представленному изобретению.

Как употребляется здесь, термин "деструкция" относится к любому изменению лекарственного средства в чрескожной системе, которое может происходить во время хранения, приводя (а) к появлению нежелательного побочного продукта, например при гидролизе или окислении лекарственного средства, или к нежелательной форме, такой как кристаллы, или (b) к потере лекарственного средства, например, посредством абсорбции внутрь других материалов чрескожной системы или упаковки, или посредством испарения.

Как употребляется здесь, термин "упаковочная тара" в широком смысле относится к плотно закрытой таре, которая в основном непроницаема для паров воды, ограничивая пространство, содержащее и окружающее плотно (герметически) упакованную чрескожную систему и влагопоглощающий материал внутри упаковочной тары. Термин "в основном непроницаемый для паров воды" означает, что скорость проникновения паров жидкости через упаковочную тару не превышает 0,0002 г/день на кв. дюйм (6,45 см²) при температуре 40°C и относительной влажности 75%. Таким образом, при обычном сроке хранения 2 года, упаковка пропускает не более 1 г влаги при температуре 25°C и относительной влажности 60%.

Как употребляется здесь, термин "пакет" в широком смысле относится к любому упаковочному материалу, содержащему или укрывающему чрескожную систему, и изолированному как минимум с одной стороны. Согласно изобретению пакет может содержать два листа или слоя упаковочного материала, соприкасающихся по всем его краям. Он также может включать один лист или слоистый материал, который сложен и плотно (герметически) закрыт по всем его краям, или по всем не сложенным краям. Кроме этого, он может включать сумку или карман, которые плотно закрыты по одному краю или по нескольким краям. По периметру пакет может иметь любой дизайн, очертания или форму, неправильную или упорядоченную. Упорядоченная форма, такая как квадраты, прямоугольники, круги и овалы, является предпочтительной для облегчения упаковочного и производственного процесса. Герметическое закрытие может производиться путем нагревания, воздействия ультразвуком или лазером, склеивания и т.д. Предпочтительным упаковочным материалом является самосклеивающийся (т.е. способный образовывать устойчивую связь между двумя наложенными друг на друга поверхностями без использования адгезива).

Для эффективного достижения таких характеристик механической прочности, которые позволяют считать изделие обеспечивающим недоступность его содержимого для детей (т.е. по существу не позволяющим ребенку открыть контейнер руками, как это определено в соответствии с процедурой, установленной в "Требованиях к специальной упаковке для

бытовых веществ" (Requirements for the Special Packaging of Household Substances) с изменениями в соответствии с Федеральным Реестром США, Вып.60, №140, стр.37710-3744, 1995 (Federal Register, Vol.60, №140, pp.37710-3744, 1995)), предпочтительной является двухслойная структура пакета. При использовании одной пленки или листа может потребоваться соответствующее увеличение толщины, которое может повлиять на другие требуемые свойства, такие как проницаемость для паров жидкости и способность к самосклеиванию, а также - увеличить стоимость упаковки.

Предпочтительным упаковочным материалом для использования в качестве основного (первичного) слоя 11 пакета является термопластичный полимер, который не абсорбирует, не вступает в реакции и не производит какого-либо другого неблагоприятного воздействия на лекарственное средство, другие эксципиенты или компоненты, используемые в чрескожной системе. Наиболее предпочтительным термопластичным материалом являются сополимеры акрилонитрила и метилакрилата, модифицированные нитрильным каучуком. Такие материалы раскрыты, к примеру, в патенте US №426102 и находятся в коммерческой продаже под товарным знаком BAREX[®] компании BP Chemicals, Inc., Кливленд, штат Огайо, США. Имеются в наличии разные композиции полимеров Barex[®], например BAREX[®] 210, 2218 (которая имеет больший процент модифицированного каучуком содержимого, чем 210) и 214. Наиболее предпочтителен материал BAREX[®] 210.

В практическом осуществлении предпочтительных вариантов изобретения толщина основного слоя 11 составляет от приблизительно 0,5 мил (0,0127 мм) до приблизительно 2,5 мил (0,0635 мм), более предпочтительно от приблизительно 0,75 мил (0,01905 мм) до приблизительно 1,5 мил (0,0381 мм), еще более предпочтительно от приблизительно 1,0 мил (0,0254 мм) до приблизительно 1,5 мил (0,0381 мм). При использовании более тонкого или более толстого слоя нужно учитывать, что внутренний слой 11 должен быть не слишком тонким, чтобы соответствовать требуемому соотношению свойств проницаемости и стабилизирующих свойств, и не слишком толстым, чтобы не повлиять отрицательно на свойства самосклеивания и упаковывания.

Дополнительный (вторичный) слой 12 может представлять собой лист или слоистый материал, содержащий металлическую фольгу, полиэтилены, полиэфиры, винилацетатные полимеры, сополимеры этилена и винилацетата, полиуретаны, поливинилхлориды, тканые и нетканые материалы, ткань, бумагу. В практическом осуществлении предпочтительных вариантов изобретения толщина дополнительного слоя 12 составляет от приблизительно 0,2 мил (0,0508 мм) до приблизительно 3,0 мил (0,0762 мм), более предпочтительно от приблизительно 0,2 мил (0,0508 мм) до приблизительно 1,5 мил (0,0381 мм), еще более предпочтительно от приблизительно 0,5 мил (0,0127 мм) до приблизительно 1,0 мил (0,0254 мм). При использовании более тонкого или более толстого слоя нужно учитывать, что дополнительный слой 12 должен быть не слишком тонким, чтобы соответствовать требуемому соотношению свойств проницаемости и прочности на разрыв пакета, и не слишком толстым, чтобы не повлиять отрицательно на свойства приклеивания к основному слою 11, и на упаковочные свойства пакета.

Особенно предпочтительные материалы для использования в качестве дополнительного слоя 12 имеют более высокую температуру плавления, чем материал основного слоя, для получения термосклеивающейся структуры, которая полупрозрачна (т.е. не влияет на визуальную четкость), обеспечивая таким образом возможность осмотра и проверки содержимого пакета. Предпочтительным вариантом материала дополнительного слоя 12 является полиэфир. Особенно предпочтительны полиэфиры, находящиеся в коммерческой продаже под товарным знаком Mylar[®] и Melinex[®] компании E.I. du Pont de Nemours and Company, Вилмингтон, Делавар, США и включающие Mylar[®] S, Melinex[®] S и Melinex[®] 800 полиэфирные пленки.

Дополнительный слой 12 может быть прикреплен к основному слою 11 с помощью любой известной методики. Предпочтительным является прикрепление путем склеивания при нагревании или без нагревания, в частности склеивание при надавливании.

Использование адгезива предпочтительно для достижения большей прочности на разрыв, которая необходима для создания упаковки с подтвержденным свойством недоступности ее содержимого для детей.

Адгезив представляет собой самосклеивающийся адгезив в значении терминов, использованных здесь, если он обладает свойствами самосклеивающегося адгезива сам по себе, или если он функционирует как самосклеивающийся адгезив при смешивании с веществами для повышения клейкости, пластификаторами, структурирующими агентами или другими добавками.

Адгезивы, склеивающиеся при давлении, включают все нетоксичные природные и синтетические полимеры, известные или приемлемые для использования в чрескожных системах, включая материалы на основе растворителя, термоклеевые и привитые адгезивы, и могут быть использованы самостоятельно или в комбинациях, смесях или композициях. Примерами подходящих адгезивов являются полиакрилаты, полисилоксаны, силиконы, каучуки, смолы, полиизобутилены, поливиниловые эфиры, полиуретаны, блоксополимеры стирола, сополимеры стирола и бутадиена, блоксополимеры полиэфира и амида, сополимеры этилена и винилацетата, а также адгезивы на основе винилацетата. Приемлемые полисилоксаны включают те, которые имеются в продаже под товарным знаком BIO-PSA[®] компании Dow Corning Corporation, Мидлэнд, Мичиган, США.

Согласно данному изобретению наиболее подходящими адгезивами, склеивающимися при надавливании, являются полиакрилаты из одного или более мономеров акриловых кислот или других сополимеризующихся мономеров. Полиакрилатные адгезивы также включают полимеры алкилакрилатов и/или метакрилатов, и/или сополимеризующиеся вторичные мономеры, или мономеры с функциональными группами. Термин "полиакрилат" употребляется взаимозаменяемо с терминами акриловый, акрилат и полиакриловый, как они используются здесь и известны из уровня техники. Приемлемые адгезивы, склеивающиеся при надавливании, коммерчески доступны и включают имеющиеся в продаже продукты под товарным знаком DURO-TAK[®] компании National Starch and Chemical Company, Бриджуотер, Нью-Джерси, США и Gelva[®] Multipolimer Solution компании Solutia, Inc., Сент-Луис, Миссури, США.

В практическом осуществлении вариантов пакета в соответствии с данным изобретением адгезив наносится на дополнительный слой 12 и высушивается до толщины, которая предпочтительно не должна превышать приблизительно 1 мил (0,0254 мм), более предпочтительно в пределах от приблизительно 0,3 мил (0,00762 мм) до приблизительно 0,75 мил (0,01905 мм), до герметического склеивания при надавливании покрытого адгезивом дополнительного слоя 12 и основного слоя 11.

Какой бы материал или структура ни использовались для формирования пакета, они должны не обладать значительными абсорбирующими свойствами, не вступать в реакции и не производить какого-либо другого неблагоприятного воздействия на лекарственное средство, другие эксципиенты или компоненты, используемые в чрескожной системе, кроме этого, они должны соответствовать требованиям к упаковке, обеспечивающей недоступность ее содержимого для детей, а также быть проницаемыми для паров жидкости, чтобы обеспечить ее удаление с помощью наружного влагопоглотителя. Предпочтительно пакет является проницаемым для паров жидкостей над безводными компонентами или лекарственными средствами чрескожной системы. Термин "преимущественно проницаемый для паров жидкости (влаги)" означает, что скорость проникновения паров жидкости не превышает приблизительно 2,5 г/ч/м² при температуре 40°C и относительной влажности 95%, как определено Американским обществом тестирования и материалов American Society of Testing and Materials (ASTM) в отношении проницаемости для паров жидкостей (ASTM E-96-95).

Для того чтобы обеспечить защиту от света лекарственных средств, которые могут быть подвержены деструкции при световом воздействии, может быть необходимо применение модифицированной формы материала для дополнительного слоя 12. Например, материал может быть окрашен для создания частичного барьера, отсекающего

свет с определенными длинами волн или в значительной степени затемнен металлизированной полиэфирной пленкой.

На фиг.1 показано поперечное сечение предпочтительного варианта пакета 9, содержащего чрескожную систему 10 в соответствии с данным изобретением. Основной
 5 слой 11, содержащий сополимер арилнитрила и метилакрилата, модифицированный нитрильным каучуком, прикреплен к дополнительному слою 12, содержащему полиэфир, посредством адгезива 13. Слоистый материал в форме пакета 8 может быть герметизирован (уплотнен) по краям, например, путем нагревания.

Настоящее изобретение в общем направлено на улучшение упаковки для чрескожных
 10 систем, содержащих метилфенидат. Метилфенидат существует в виде четырех энантиомеров, а именно (2R:2'R)-(+)-трео-энантиомер, (2S:2'S)-(-)-трео-энантиомер, (2R:2'S)-(+)-эритро-энантиомер и (2S:2'R)-(-)-эритро-энантиомер, но только d-трео-метилфенидат в настоящее время известен в качестве соединения, обладающего
 15 значительной активностью. Понятие "активный" энантиомер относится к изомеру хирального лекарственного средства, которое проявляет большую фармакодинамическую активность, чем его противоположные энантиомеры. Главными продуктами деструкции являются риталиновая кислота и эритро-энантиомеры (оба d:l и l:d). Термин "продукт деструкции", как он употребляется здесь, относится к любой примеси, метаболиту, неметаболиту, энантиомеру и т.п., которые не проявляют или проявляют незначительную
 20 фармакодинамическую активность при использовании с конкретной терапевтической целью или для достижения полезного эффекта, чем молекула лекарственного средства или его другой энантиомер.

Установлено, что в присутствии влаги метилфенидат путем гидролиза образует риталиновую кислоту. Также выявлено, что присутствие влаги приводит к образованию
 25 эритро-энантиомеров. Не ограничиваясь рамками какой-либо одной научной теории, принято считать, что такие реакции деструкции включают образование енолятов как промежуточных продуктов реакции, которые затем подвергаются самоокислению или рацемизации. В безводных несущих композициях, обеспечивающих низкополярную или неполярную среду, вода облегчает образование енолятов путем уменьшения суммарной
 30 энергии активации реакции деструкции. Соответственно другие лекарственные средства, содержащие кетоновые, альдегидные, эфирные или бензильные функциональные группы, такие как норэтиндрон, норэтиндрон ацетат, эстрадиол, и также образующие еноляты, могут быть сохранены путем предупреждения попадания влаги в чрескожную систему.

Хотя наиболее предпочтительные варианты осуществления данного изобретения в
 35 целом направлены на чрескожные системы, содержащие метилфенидат, особенно в форме свободного основания, тем не менее упаковочные материалы, применяемые в данном изобретении, будут также полезными для систем, содержащих любое лекарственное средство, несовместимое (нестабильное) со стандартными упаковочными
 40 материалами, приведенными здесь в примерах (такие как полиэтилен или полипропилен). Такие лекарственные средства включают хиральные лекарственные средства, например цефтриаксон, талидомид, пропранолол, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, пироксетин, финастерид, сертралин, паклитаксел, терфенадин, верапамил, эналаприл, лизиноприл, ифосамид, метилдопа, индакринон, бупивакаин, локсиглумид, амлодипин, пиридиниум, левосимедан, онданстрон, салметерол, кеторолак, доксазон, цизаприд, албутерол,
 45 оксibuтинин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как флуоксетин, лоратадин, фексофенадин, цетиризин, формотерол, триптаны, такие как суматриптан, доксазонин, золпидем, сибутрамин, аторвастатин, надолол, абакавир, ситалопрам, нифедипин, глитазоны, такие как троглитазон, проглиотазон и росиглитазон, клоразепат, лоразепам, оксазепам, темазепам, омепразол, левофлоксацин, каптоприл и
 50 дилтиазем.

Следует понимать, что описание примеров осуществления изобретения, приведенное здесь, в первую очередь направленное на чрескожные системы, содержащие метилфенидат, особенно в форме свободного основания, касается также любого

лекарственного средства, которое образует кристаллы или продукты деструкции в присутствии влаги.

Термин "лекарственное средство" употребляется здесь в самом широком смысле, и является взаимозаменяемым с понятиями активный агент, лекарственный препарат, медикамент, а также любое вещество, направленное на достижение полезного эффекта, включая терапевтическое, профилактическое, фармакологическое или физиологическое вещество, косметические средства и средства личной гигиены, а также их смеси. Более конкретно, любое вещество, способное вызывать фармакологический ответ, местный или системный, вне зависимости от того, является ли оно терапевтическим, диагностическим, косметическим или профилактическим, попадает в объем притязаний данного изобретения. Следует отметить, что лекарства могут быть использованы сами по себе или в комбинациях и смесях. Несмотря на отсутствие ограничений типов активных агентов, которые могут применяться в данном изобретении, предпочтительным является применение лекарственных средств, находящихся при комнатной температуре в твердом состоянии.

Активные агенты, содержащиеся в несущей композиции, могут находиться в различных формах в зависимости от растворимости и требуемых параметров высвобождения, например, в формах нейтральных молекул, компонентов молекулярных комплексов, фармацевтически приемлемых солей, свободных кислот и оснований или их четвертичных солей. Могут быть также использованы простые производные лекарственных средств, такие как фармацевтически приемлемые эфиры, сложные эфиры, амиды и т.д., которые имеют требуемые характеристики хранения и параметры высвобождения, и при этом легко метаболизируются при pH организма, а также ферменты, проактивные формы, пролекарства и т.п.

Согласно изобретению упаковочная тара должна изолировать и защищать ее содержимое от обычных факторов окружающей среды, таких как водяные пары, воздух и свет, которые могут неблагоприятно воздействовать на него. Приемлемые материалы для данного элемента упаковки широко известны из уровня техники и включают полиэтилены, полиэфиры, полипропилены, полиуретаны, полиолефин, поливинилалкоголь, поливинилхлорид, поливинилиден, полиамид, винилацетатные полимеры, BAREX®, сополимеры этилена и винилацетата, сополимеры этилена и этилакрилата, металлизированные пленки или листы, каучуковые листы или пленки, листы или пленки из синтетической пены, нетканые материалы, фольгу и бумагу. Такие защитные материалы могут использоваться самостоятельно, в комбинациях, в виде слоистых структур (уложенных в холодном или в нагретом состоянии, или залитых, или частично покрытых натуральными или синтетическими адгезивами) или путем совместной экструзии, до той степени, пока они соответствуют требованиям к проницаемости и к барьерным (защитным) свойствам по отношению к окружающей среде.

Упаковочной таре может быть придана любая форма, она может быть гибкой или твердой. Она может содержать два листа, соприкасающихся вдоль всех их краев. Упаковочная тара может также содержать единственный лист или единственный слоистый лист, который сложен и герметически закрыт вдоль всех его краев, или вдоль всех несложенных краев. Она может также быть выполнена в форме мешка (сумки) или кармана, герметически закрытых вдоль одного или более их краев. Альтернативно упаковочная тара может быть отлита под давлением или отформована в виде открытого контейнера, такого как бак или коробка, герметически закрытого по периметру колпаком или крышкой, сделанной из дополнительного листа упаковочного материала. Колпак или крышка могут быть сделаны из того же или другого упаковочного материала, и могут быть выполнены с возможностью повторного плотного закрытия. В качестве листа упаковочного материала для крышки предпочтительным является слоистый материал из фольги, бумаги или нейлона для создания подходящей поверхности для нанесения печатной информации об изделии и обеспечения достаточной непроницаемости для влаги. Герметическое закрытие может осуществляться любым подходящим способом, например посредством

общепринятых укупорочных средств или с помощью лазера, нагреванием, использованием ультразвука, адгезива и т.д.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения упаковочная тара в основном является твердой и содержит основной лист 18 (фиг.2) из полипропилена толщиной 46 мил (1,1684 мм), которому придана форма открытой цилиндрической емкости. Полипропилен, являясь относительно недорогим материалом, может быть использован самостоятельно в виде листа, который легко отливается или формируется в нужную форму, и пригоден к переработке для вторичного использования. Затем при нагревании производят герметическое закрытие отверстия емкости с использованием покрывающего листа 16, равного с отверстием размера (под отверстием емкости (контейнера) здесь или далее понимается непосредственно само отверстие и образующие его края или торцы емкости) из слоистого материала толщиной 5 мил (0,127 мм), состоящего из полиэтилена и/или фольги, и/или нейлона. Крышка многократного использования, сделанная из подходящего материала, такого как полиэфир или полипропилен, может быть использована для последующего поддержания упакованных чрескожных систем в высушивающих условиях после удаления покрывающего листа 16 до использования всех находящихся в упаковке систем.

Размеры контейнера должны быть достаточными для хранения от минимум месячного запаса упакованных чрескожных систем (т.е. приблизительно 30) до трехмесячного запаса. Для хранения такого содержимого вместе с влагопоглощающим материалом предпочтительно, чтобы упаковочная тара имела площадь поверхности приблизительно 35 кв. дюймов (225,8 см²).

Тип применяемого влагопоглощающего материала зависит от природы компонентов чрескожной системы и может быть определен специалистом при помощи общепринятых экспериментов. Приемлемые материалы для использования в качестве влагопоглотителей включают оксиды алюминия, кальция, титана, циркония, кремния, тория, магния и бария, глинозем, гидроксид алюминия, природные и синтетические молекулярные сита, силикагели, осажденный кремнезем, глины, перхлораты, цеолит, природные смолы, сульфаты магния и кальция, хлориды кальция, лития или кобальта, и карбонат кальция. Несмотря на то, что для осушения могут быть использованы селективные влагопоглощающие материалы, такие как молекулярные сита, предпочтительным является использование пакета, который в основном предотвращает или сдерживает проникновение лекарственного средства или любых безводных компонентов, создающих большое давление при испарении или других эксципиентов, таких как гликоли. Для контроля количества влаги, абсорбированной во время хранения упаковки с изделием, к влагопоглощающему материалу может также быть добавлен индикаторный краситель.

Количество используемого влагопоглотителя зависит от нескольких факторов, включая влагонепроницаемость типов материалов, применяемых в изготовлении пакета и упаковочной тары, влагоабсорбирующей емкости конкретного влагопоглощающего материала, и предполагаемого срока хранения чрескожной системы. Минимально необходимым количеством является такое количество, которое будет эффективно абсорбировать пары воды внутри упаковки на протяжении всего срока хранения чрескожной системы, обычно два года, а также будет обеспечивать приемлемый уровень потери лекарственного средства из-за кристаллизации или деструкции, при котором все еще будет обеспечена возможность доставки терапевтически эффективного количества лекарственного средства. Влагопоглотитель должен быть способен абсорбировать как минимум от приблизительно 1,5 г до приблизительно 5 г влаги за предполагаемый срок хранения и использования упаковочной тары. Количество влагопоглощающего материала, необходимого для предотвращения такого попадания влаги, может быть определено любым специалистом при помощи обычных экспериментов.

В предпочтительном варианте выполнения упаковка по изобретению содержит чрескожные системы, включающие метилфенидат в термически герметизированных пакетах из слоистого материала BAREX[®]/адгезив/полиэфир, вложенных внутри

полипропиленовой упаковочной тары, а предпочтительным влагопоглотительным материалом является силикагель в количестве приблизительно 4-5 г.

Приемлемый влагопоглотительный материал может содержаться внутри упаковочной тары в любом виде, включая сжатые гранулы, или быть вложенным внутрь такой емкости как капсула, мешочек или контейнер. Для изготовления емкости, содержащей влагопоглотитель, подойдет любой материал, проницаемый для паров воды, не вступающий в реакции и не оказывающий другого неблагоприятного действия (например, путем выщелачивания или абсорбции) на компоненты чрескожной системы или другие материалы, используемые при изготовлении пакета и упаковочной тары. Примерами таких материалов являются полиэтилен, полиэтилена терефталат, полипропилен, бумага с покрытием или без покрытия, перфорированный лист и слоистые материалы. Предпочтительным материалом для емкости, содержащей влагопоглотитель, является нетканый полиолефин.

Упаковка может быть изготовлена путем загрузки содержимого (т.е. пакета и влагопоглотителя) посредством любой подходящей или общепринятой операции производства и упаковочного процесса. Со ссылкой на фиг.2 показан вид поперечного сечения упаковочной тары 14 в соответствии с предпочтительным вариантом выполнения данного изобретения, содержащей несколько пакетов 9 согласно фиг.1, влагопоглотитель 15, основной лист 18, покрывающий лист 16, и крышку 17 многократного использования.

Примеры

Следующая процедура в целом иллюстрирует изготовление чрескожной системы, и в частности описывает чрескожные системы, используемые в испытательных пакетах из различных упаковочных материалов, описанных в примерах.

Чрескожная система, содержащая метилфенидат в форме свободного основания, состоящий из рацемата с приблизительно 50%-ным содержанием каждого из d-трео-метилфенидата и l-трео-метилфенидата в чувствительной к надавливанию адгезивной несущей композиции, была изготовлена смешиванием 6,0 частей основания метилфенидата с 4,5 частями этилцеллюлозы (Ethocel® 20, Dow Chemical Corp., Мидлэнд, Мичиган, США) в 22,75 частях этилацетата. Затем были добавлены и тщательно перемешаны следующие компоненты: 8,6 частей полиакрилатного адгезива (GMS 3067; Solutia Inc., Сент-Луис, Миссури, США) и 24,5 частей полисилоксанового адгезива (BIO-PSA® 7-4302 Dow Corning Corp., Мидлэнд, Мичиган, США). Несущая композиция затем была нанесена во влажном состоянии слоем 20 мил, подходящим инструментом, например в виде шпателя, на фторуглеродный отсоединяемый лист (Scotch Pak® 1022, 3М, Миннеаполис, Миннесота, США) и пропущена через сушильный шкаф для удаления быстро испаряющихся растворителей. Сухая композиция отформована в (полиэфирную) защитную пленку (Scotch Pak® 1022, 3М, Миннеаполис, Миннесота, США). Несущая композиция имеет концентрации ингредиентов в расчете на сухую массу, как показано ниже.

Ингредиент	Сухая масса, %
Полисилоксанового адгезива (BIO-PSA® 7-4302)	50
Полиакрилатного адгезива (GMS 3067)	15
Этилцеллюлозы (Ethocel® 20)	15
Основания метилфенидата	<u>20</u>
	100

Образцы чрескожной системы размером 10 см² затем высекались и помещались в 2,5 кв. дюймовые (16,13 см²) пакеты, герметически закрытые путем нагревания, состоящие из различных комбинаций материалов, описанных в каждом последующем примере.

Пример 1. Пленка из материала Varrex® 210 толщиной 1,25 мил (0,03175 мм) послойно отформована горячим способом с алюминиевой фольгой толщиной 0,35 мил (0,00889 мм).

Алюминиевая фольга затем связана с 35# Крафт-бумагой, с использованием адгезива (слоистый материал, произведенный компанией Richmond Technology, Редлэндс, Калифорния, США).

Пример 2. Пленка из материала Vareth[®] 210 толщиной 1,25 мил (0,03175 мм) послойно отформована с полиэфирной пленкой, с использованием уретанового адгезива, коммерчески доступного как 94035 и продаваемого Lawson Mardon (Шелбивилль, Кентукки, США).

Пример 3. Пленка из материала Vareth[®] 210 толщиной 1,25 мил (0,03175 мм) послойно отформована с алюминиевой фольгой, с использованием адгезива, а затем - послойно отформована с полиэфирной пленкой, с использованием адгезива, который коммерчески доступен как 90580, продаваемый Lawson Mardon.

Пример 4. Пленка из материала Vareth[®] 210 толщиной 1,25 мил (0,03175 мм) (предоставлена Greenway Plastics Industries Corporation, Вэйн, Нью Джерси, США).

Пример 5. см. как в Примере 1.

Пример 6. Пленка 1012 толщиной 2,0 мил (0,0508 мм) фирмы Scotch Pak[®] (полиэфирная пленка, послойно отформованная термическим приклеиванием к этилен/винилацетатному слою, производства 3M).

Пример 7. Пленка 1009 толщиной 2,0 мил (0,0508 мм) фирмы Scotch Pak[®] (полиэфирная пленка, послойно отформованная с алюминиевой фольгой и этилен/винилацетатным термосклеиваемым слоем производства 3M).

Пример 8. Слой запатентованной защитной ламинированной пленки толщиной 3 мил (0,0762 мм), коммерчески доступной как 5488-9913, продаваемой фирмой Kappler Protective Apparel & Fabrics, Inc., Гюнтерсвилль, Алабама, США).

Пример 9. Пленка из материала Vareth[®] 210 толщиной 1,25 мил (0,03175 мм) послойно отформована с полиэфирной пленкой толщиной 2 мил (0,0508 мм), с использованием акрилатного адгезива (DURO-TAK[®] 87-2296 фирмы National Starch and Chemical Company, Бриджуотер, Нью-Джерси, США).

Пример 10. Так же, как в Примере 9, но полиэфирная пленка имеет толщину 0,92 мил (0,02337 мм).

Пример 11. Так же, как в Примере 9, но полиэфирная пленка имеет толщину 0,2 мил (0,00508 мм).

Пример 12. Слой запатентованной защитной ламинированной пленки толщиной 3 мил (0,0762 мм), коммерчески доступной как 5488-99A, продаваемой фирмой Kappler Protective Apparel & Fabrics, Inc.

Пример 13. Полиэфирная пленка толщиной 2,0 мил (0,0508 мм).

Пример 14. Пленка из материала Vareth[®] 210 толщиной 1,25 мил (0,03175 мм), из которой термосклеиванием изготовлен пакет, помещенный внутрь термосклеенного пакета из полиэфира толщиной 2 мил (0,0508 мм).

Три образца, каждый из которых содержит чрескожную систему, затем были помещены в термостат при температуре 80°C на 4 дня для ускорения старения (т.е. для имитации срока хранения продолжительностью приблизительно 2 года). Чрескожные системы затем были удалены из пакетов и после удаления отсоединяемого листа помещены в экстрагирующий раствор подкисленного метанола. Экстрагирующий раствор, содержащий систему, затем обработали ультразвуком в течение 45 мин при комнатной температуре. Затем аликвотные образцы были извлечены и исследованы при помощи жидкостной хроматографии под высоким давлением для определения и измерения процентного содержания продуктов деструкции и потери активного лекарственного средства.

Такая же процедура была применена к материалам, из которых изготовлены пакеты, для определения и измерения количества активного лекарственного средства (т.е. d-трео-метилфенидата), абсорбированного такими материалами в мг по отношению к сухой массе. Результаты приведены в Таблице 1.

Таблица 1			
Пример	Суммарная деструкция, %	Потеря лекарственного средства, %	Абсорбция лекарственного средства, %

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

Пример	Суммарная деструкция, %	Потеря лекарственного средства, %	Абсорбция лекарственного средства, %
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

* Пример 1 был использован в качестве контроля, в котором образец находился при комнатной температуре в течение 4-х дней.

Значительная потеря лекарственного средства также наблюдалась в присутствии винилацетата. В примерах с использованием слоистых материалов из Barex® и полиэфирной пленки демонстрировалась хорошая стабильность на протяжении времени.

Эффект от использования влагопоглотителя для контроля деструкции, вызываемой попаданием влаги, был протестирован в образцах чрескожных систем (изготовленных, как указано выше) площадью 25 см², помещенных в термосклеенные 2,5 кв. дюймовые (16,13 см²) пакеты, изготовленные из материалов по Примеру 10.

Было протестировано приблизительно 40 пакетов, которые помещались в два эксикатора, непроницаемых для паров воды. В одном эксикаторе, на дно были уложены гранулы осушающей соли - сульфата кальция. Эксикаторы затем помещались в термостат при температуре 40°C и относительной влажности 75% на срок 1 месяц для ускорения старения. После удаления пакетов из эксикаторов из каждой группы было случайным образом выбрано по 3 пакета, и чрескожные системы, содержащиеся в них, после удаления отсоединяемого листа были помещены в экстрагирующий раствор подкисленного метанола. Экстрагирующий раствор, содержащий систему, затем обработали ультразвуком с течение 45 мин при комнатной температуре. После этого аликвотные образцы были извлечены и исследованы при помощи жидкостной хроматографии под высоким давлением для определения и измерения процентного содержания продуктов деструкции, риталиновой кислоты (RA) и эритро-изомера (EI).

Такая же процедура экстракции была применена для определения и измерения количества основных продуктов деструкции в трех образцах из контрольной группы пакетов, которые поддерживались в охлажденном состоянии при температуре 8°C и относительной влажности 2% для минимизации подверженности к деструкции, имеющей место при комнатной температуре. Результаты приведены в таблице II.

Таблица 2			
Пример	RA (%)	EI (%)	Общее содержание продуктов деструкции (%)
Не обезвоженный 1	2,60	2,27	4,87
Не обезвоженный 2	2,57	2,26	4,81
Не обезвоженный 3	2,57	2,27	4,81
Обезвоженный 1	0,33	0,69	1,02
Обезвоженный 2	0,34	0,67	1,01
Обезвоженный 3	0,34	0,69	1,03
Контрольный 1	0,34	0,32	0,66
Контрольный 2	0,32	0,32	0,64
Контрольный 3	0,33	0,30	0,63

Формула изобретения

1. Упаковка для системы чрескожной доставки и предотвращения деструкции

лекарственного средства в ее несущей композиции, содержащая упаковочную тару и влагопоглотитель, причем упаковочная тара выполнена в основном непроницаемой для влаги и из термопластичного материала в форме контейнера, снабженного одним отверстием и в основном непроницаемым для влаги покрывающим листом, имеющим

5 равные с указанным отверстием контейнера размеры и прикрепленным посредством нагрева или адгезива, отличающаяся тем, что упаковочная тара содержит по меньшей мере один защищенный от доступа детей пакет, проницаемый для влаги и содержащий основной слой из термопластичного материала, не абсорбирующего лекарственное средство и не вступающего с ним в реакцию, дополнительный слой в виде листа или

10 слоистого материала, прикрепленного к основному слою посредством нагрева или адгезива, и систему чрескожной доставки, содержащую терапевтически эффективное количество лекарственного средства и безводной несущей композиции, причем дополнительный слой выполнен из материала, выбранного из группы, включающей

15 металлическую фольгу, полиэтилены, полиэферы, винилацетатные полимеры, сополимеры этилена и винилацетата, полиуретаны, поливинилхлориды, тканые и нетканые материалы, ткань и бумагу, каждая указанная чрескожная система размещена внутри каждого плотно закрытого пакета, а пакет и влагопоглотитель размещены внутри плотно закрытой упаковочной тары.

2. Упаковка по п.1, отличающаяся тем, что упаковочная тара содержит полипропилен.

3. Упаковка по п.1, отличающаяся тем, что в основном непроницаемый для влаги покрывающий лист прикреплен посредством нагрева или адгезива.

4. Упаковка по п.3, отличающаяся тем, что упаковочная тара дополнительно имеет крышку многократного использования, расположенную сверху покрывающего листа.

5. Упаковка по п.1, отличающаяся тем, что пакет выполнен самосклеивающимся.

6. Упаковка по п.1, отличающаяся тем, что основной слой состоит из сополимера акрилонитрила и метилакрилата, модифицированного нитрильным каучуком, а дополнительный слой состоит из полиэфира.

7. Упаковка по п.1, отличающаяся тем, что система чрескожной доставки содержит терапевтически эффективное количество хирального лекарственного средства.

8. Упаковка по п.7, отличающаяся тем, что хиральное лекарственное средство представляет собой метилфенидат.

9. Упаковка по п.1, отличающаяся тем, что влагопоглотитель имеет способность к абсорбции по меньшей мере 1,5 г влаги в течение срока хранения продолжительностью один год.

10. Упаковка для системы чрескожной доставки и предотвращения деструкции лекарственного средства в ее несущей композиции, содержащая упаковочную тару и влагопоглотитель, причем упаковочная тара выполнена в основном непроницаемой для влаги и из термопластичного материала в форме контейнера, снабженного одним отверстием и в основном непроницаемым для влаги покрывающим листом, имеющим

40 равные с указанным отверстием контейнера размеры и прикрепленным посредством нагрева или адгезива, отличающаяся тем, что упаковочная тара содержит по меньшей мере один защищенный от доступа детей пакет, проницаемый для влаги и содержащий основной слой из сополимера акрилонитрила и метилакрилата, модифицированного нитрильным каучуком, дополнительный слой из полиэфира, прикрепленный к указанному

45 основному слою посредством нагрева или адгезива и систему чрескожной доставки, содержащую терапевтически эффективное количество метилфенидата в безводной несущей композиции и размещенную в каждом плотно закрытом пакете, причем влагопоглотитель имеет способность к абсорбции по меньшей мере 1,5 г влаги в течение срока хранения продолжительностью один год, а пакет и влагопоглотитель размещены

50 внутри плотно закрытой упаковочной тары.

11. Упаковка для системы чрескожной доставки и предотвращения деструкции лекарственного средства в ее несущей композиции, содержащая упаковочную тару и влагопоглотитель, причем упаковочная тара выполнена в основном непроницаемой

для влаги и с возможностью плотного закрытия, отличающаяся тем, что упаковочная тара содержит по меньшей мере один пакет, проницаемый для влаги и содержащий основной слой из термопластичного материала, не абсорбирующего лекарственное средство и не вступающего с ним в реакцию, дополнительный слой в виде листа или слоистого

5 материала, прикрепленного к основному слою посредством нагрева или адгезива, и систему чрескожной доставки, содержащую терапевтически эффективное количество лекарственного средства в безводной несущей композиции, причем дополнительный слой выполнен из материала, выбранного из группы, включающей металлическую фольгу, полиэтилены, полиэфир, поливинилхлориды, тканые и нетканые материалы, ткань и
10 бумагу, каждая указанная чрескожная система размещена внутри каждого плотно закрытого пакета, а пакет и влагопоглотитель размещены внутри плотно закрытой упаковочной тары.

12. Упаковка по п.11, отличающаяся тем, что упаковочная тара содержит защитный
15 материал, выбранный из группы, состоящей из термопластических материалов, фольги и бумаги.

13. Упаковка по п.11, отличающаяся тем, что пакет выполнен самосклеивающимся.

14. Упаковка по п.11, отличающаяся тем, что основной слой состоит из сополимера акрилонитрила и метилакрилата, модифицированного нитрильным каучуком, а
20 дополнительный слой состоит из полиэфира.

15. Упаковка по п.11, отличающаяся тем, что система чрескожной доставки содержит терапевтически эффективное количество хирального лекарственного средства.

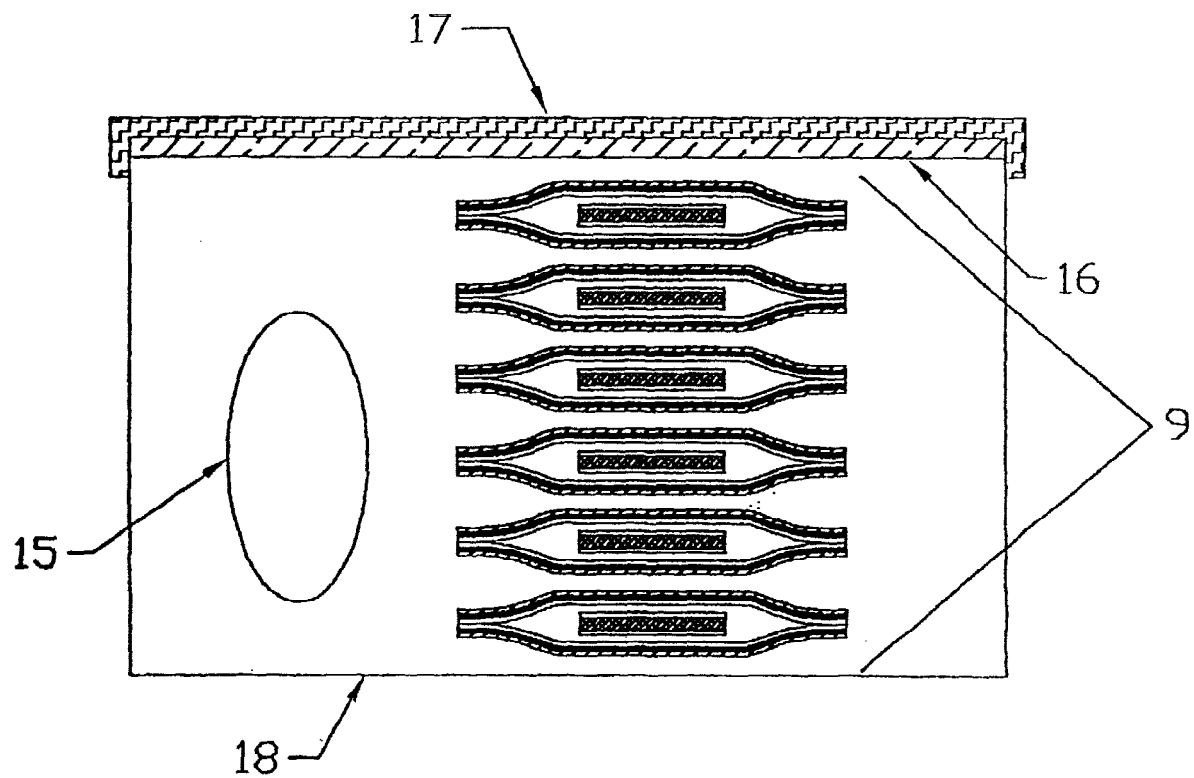
16. Упаковка по п.15, отличающаяся тем, что хиральное лекарственное средство представляет собой метилфенидат.

25 17. Упаковка по п.11, отличающаяся тем, что влагопоглотитель имеет способность к абсорбции по меньшей мере 1,5 г влаги в течение срока хранения продолжительностью один год.

18. Упаковка для системы чрескожной доставки и предотвращения деструкции лекарственного средства в ее несущей композиции, содержащая гибкую упаковочную тару,
30 выполненную в основном непроницаемой для влаги в форме мешка или кармана, и влагопоглотитель, отличающаяся тем, что упаковочная тара содержит по меньшей мере один защищенный от доступа детей пакет, проницаемый для влаги и содержащий основной слой из сополимера акрилонитрила и метилакрилата, модифицированного нитрильным каучуком, дополнительный слой из полиэфира, прикрепленный к указанному основному
35 слою посредством нагрева или адгезива и систему чрескожной доставки, содержащую терапевтически эффективное количество метилфенидата в безводной несущей композиции и размещенную в каждом плотно закрытом пакете, причем влагопоглотитель имеет способность к абсорбции по меньшей мере 1,5 г влаги в течение срока хранения продолжительностью один год, а пакет и влагопоглотитель размещены внутри плотно
40 закрытой упаковочной тары.

45

50



Фиг. 2

14