

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4139689号  
(P4139689)

(45) 発行日 平成20年8月27日(2008.8.27)

(24) 登録日 平成20年6月13日(2008.6.13)

(51) Int.Cl.

F I

B 6 5 D 81/26 (2006.01)

A 6 1 J 1/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/70 (2006.01)

B 6 5 D 81/26 Q

A 6 1 J 1/00 3 7 0 C

A 6 1 K 9/70 4 0 1

請求項の数 18 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2002-587302 (P2002-587302)  
 (86) (22) 出願日 平成14年4月23日(2002.4.23)  
 (65) 公表番号 特表2004-525832 (P2004-525832A)  
 (43) 公表日 平成16年8月26日(2004.8.26)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/012620  
 (87) 国際公開番号 W02002/090210  
 (87) 国際公開日 平成14年11月14日(2002.11.14)  
 審査請求日 平成17年4月25日(2005.4.25)  
 (31) 優先権主張番号 60/285,976  
 (32) 優先日 平成13年4月23日(2001.4.23)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500134562  
 ノーヴェン ファーマシューティカルズ  
 インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 フロリダ州 33186  
 マイアミ サウスウエスト ワンハンド  
 レッドアンドフォーティフォース ストリ  
 ート 11960  
 (74) 代理人 100082005  
 弁理士 熊倉 禎男  
 (74) 代理人 100067013  
 弁理士 大塚 文昭  
 (74) 代理人 100074228  
 弁理士 今城 俊夫  
 (74) 代理人 100086771  
 弁理士 西島 孝喜

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮薬物送達システムのための包装システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

経皮送達システムの担体組成物中の薬物の劣化を防止するための製品包装システムであって、

(a) 1つの開口部及び該開口部に対して同一の広がりをもつ熱又は接着剤を用いて貼付された実質的に不透湿性のカバーシートを有する容器の形状に構成された、実質的に不透湿性で熱可塑性の製品パッケージと、

(b) 乾燥剤とを有し、該製品パッケージが、1つまたはそれより多くの湿気に対して透過性の袋を備え、該袋が、

(i) 薬物を吸収せずまたは薬物と反応しない熱可塑性材料の内層である一次層；

(i i) 金属箔、ポリエチレン、ポリエステル、ビニルアセテート樹脂、エチレン/ビニルアセテートコポリマー、ポリウレタン、塩化ポリビニル、織物、不織物、布及び紙からなる群から選ばれる材料のシートを1つまたは複数含む、外層である二次層であって、熱又は接着剤を用いて前記一次層に貼付された前記二次層；及び、

(i i i) 非水担体組成物中に治療上有効な量の薬物を含む経皮システムであって、各経皮システムが1つまたはそれより多くの袋内にそれぞれ密封された前記経皮システムを含み、

前記1つまたはそれより多くの袋及び前記乾燥剤が前記製品パッケージ内に密封されていることを特徴とする、前記システム。

10

20

## 【請求項 2】

前記製品パッケージがポリプロピレンを含む、請求項 1 に記載の製品包装システム。

## 【請求項 3】

前記実質的に不透湿性のカバーシートが熱又は接着剤を用いて貼付されている、請求項 1 に記載の製品包装システム。

## 【請求項 4】

前記製品パッケージが、カバーシートの上に再利用可能な蓋をさらに有する、請求項 3 に記載の製品包装システム。

## 【請求項 5】

前記袋の外層は、前記袋の内層よりも高い融解温度を有する、請求項 1 に記載の製品包装システム。

10

## 【請求項 6】

前記一次層がニトリルゴム変性アクリロニトリル - メチルアクリレートコポリマーであり、前記二次層がポリエステルである、請求項 1 に記載の製品包装システム。

## 【請求項 7】

前記経皮システムが治療上有効な量のキラル薬物を含む、請求項 1 に記載の製品包装システム。

## 【請求項 8】

前記キラル薬物がメチルフェニデートである、請求項 7 に記載の製品包装システム。

## 【請求項 9】

20

前記乾燥剤が、1 年の保存期間に亘って少なくとも 1 . 5 グラムの湿気を吸収することができる、請求項 1 に記載の製品包装システム。

## 【請求項 10】

経皮送達システムの担体組成物中の薬物の劣化を防止するための製品包装システムであって、

( a ) 1 つの開口部及び該開口部に対して同一の広がりをもつ熱又は接着剤を用いて貼付された実質的に不透湿性のカバーシートを有する容器の形状に構成された、実質的に不透湿性で熱可塑性の製品パッケージと、

( b ) 乾燥剤とを有し、該製品パッケージが、1 つまたはそれより多くの湿気に対して透過性の袋を備え、該袋が、

30

( i ) ニトリルゴム変性アクリロニトリル - メチルアクリレートコポリマーの内層である一次層；

( i i ) 熱又は接着剤を用いて前記一次層に貼付された、ポリエステルの外層である二次層；及び、

( i i i ) 非水担体組成物中に治療上有効な量のメチルフェニデートを含む経皮システムであって、各経皮システムが 1 つまたはそれより多くの袋内にそれぞれ密封された前記経皮システム、を含み、

前記乾燥剤が 1 年の保存期間に亘って少なくとも 1 . 5 グラムの湿気を吸収することができ、前記 1 つまたはそれより多くの袋及び前記乾燥剤が前記製品パッケージ内に密封されていることを特徴とする、前記システム。

40

## 【請求項 11】

経皮送達システムの担体組成物中の薬物の劣化を防止するための製品包装システムであって、

( a ) 実質的に不透湿性で密封可能な製品パッケージと、

( b ) 乾燥剤とを有し、該製品パッケージが、1 つまたはそれより多くの湿気に対して透過性の袋を備え、該袋が、

( i ) 薬物を吸収せずまたは薬物と反応しない熱可塑性材料の内層である一次層；

( i i ) 金属箔、ポリエチレン、ポリエステル、ビニルアセテート樹脂、エチレン / ビニルアセテートコポリマー、ポリウレタン、塩化ポリビニル、織物、不織物、布及び紙

50

からなる群から選ばれる材料のシートを1つまたは複数含む、外層である二次層であって、熱又は接着剤を用いて前記一次層に貼付された前記二次層；及び、

( i i i ) 非水担体組成物中に治療上有効な量の薬物を含む経皮システムであって、各経皮システムが1つまたはそれより多くの袋内にそれぞれ密封された前記経皮システム、  
を含み、

前記1つまたはそれより多くの袋及び前記乾燥剤が前記製品パッケージ内に密封されていることを特徴とする、前記システム。

【請求項12】

前記製品パッケージが、熱可塑性材料、箔、及び紙からなる群から選ばれる障壁材料を含む、請求項11に記載の製品包装システム。

【請求項13】

前記袋の外層は、前記袋の内層よりも高い融解温度を有する、請求項11に記載の製品包装システム。

【請求項14】

前記一次層がニトリルゴム変性アクリロニトリル-メチルアクリレートコポリマーであり、前記二次層がポリエステルである、請求項11に記載の製品包装システム。

【請求項15】

前記経皮システムが治療上有効な量のキラル薬物を含む、請求項11に記載の製品包装システム。

【請求項16】

前記キラル薬物がメチルフェニデートである、請求項15に記載の製品包装システム。

【請求項17】

前記乾燥剤が、1年の保存期間に亘って少なくとも1.5グラムの湿気を吸収することができる、請求項11に記載の製品包装システム。

【請求項18】

経皮送達システムの担体組成物中の薬物の劣化を防止するための製品包装システムであって、

( a ) バッグまたはポケットの形状に構成された、実質的に不透湿性で可撓性の製品パッケージと、

( b ) 乾燥剤とを有し、該製品パッケージが、1つまたはそれより多くの湿気に対して優先透過性の袋を備え、該袋が、

( i ) ニトリルゴム変性アクリロニトリル-メチルアクリレートコポリマーの内層である一次層；

( i i ) 熱又は接着剤を用いて前記一次層に貼付された、ポリエステルの外層である二次層；及び、

( i i i ) 非水担体組成物中に治療上有効な量のメチルフェニデートを含む経皮システムであって、各経皮システムが1つまたはそれより多くの袋内にそれぞれ密封された前記経皮システム、

を含み、

前記乾燥剤が1年の保存期間に亘って少なくとも1.5グラムの湿気を吸収することができ、前記1つまたはそれより多くの袋及び前記乾燥剤が前記製品パッケージ内に密封されていることを特徴とする、前記システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2001年4月23日出願の米国特許仮出願第60/285,976号の恩典を主張する。

本発明は、包装された製品内の薬物の安定化に関する。より具体的には、本発明は、医薬品の劣化を防止するための、特に経皮システムのような制御放出薬物送達装置に対する

10

20

30

40

50

包装システムに関する。

【背景技術】

【0002】

薬物を局所的に投与する手段としての経皮薬物送達システム又は「パッチ」の利用は公知である。そのようなシステムは、ポリマー組成物及び／又は感圧接着剤組成物のような担体組成物中に薬物を溶解又は分散し、そこから薬物が送達される。これらの経皮薬物送達システムは、一般的に使用者の皮膚又は粘膜に粘着的に添付され、薬物は、制御された速度でポリマリーザーバ又はポリマー層から皮膚又は粘膜内に拡散して血液内に吸収される。このような経皮システムは、例えば、本明細書においてその全内容が引用により明示的に組み込まれる米国特許第4,814,168号、第4,994,267号、第5,474,783号、第5,656,286号、第5,958,446号、及び第6,024,976号に説明されている。

10

【0003】

経皮システムのための典型的な包装システムは、経皮システムを取り出して使用する前の長期間の間経皮システムが留まることができる、密封して密封袋のような容器を形成した包装材料内への経皮システムの封入を伴う。包装された経皮システムの保存安定性を確保するために、幾つかの因子を考慮しなければならない。

【0004】

固形又は結晶形態の薬物を組み込む従来の経皮システムは、治療上有効な量を送達するために、このような薬物がポリマー組成物及び／又は感圧接着剤組成物中に溶解されることを必要とする。意図する使用期間に対して治療上有効な量を送達する経皮システムの能力は、従って、使用前に活性物質が担体組成物中に非結晶又は溶解形態で留まっていることを必要とする。

20

【0005】

意図した使用期間の間治療上有効な量を送達するための経皮システムの能力は、薬物がその活性形態で安定したままである（例えば、劣化、転化、分解などを生じない）ことを更に必要とする。多くの薬物の治療活性は、それらの絶対分子配置に関連付けられる。多くの薬物は、平面偏光の平面を回転させる能力を有する（「キラル」である）異なる構造形態として存在する。そのような薬物を説明する際に、接頭語D及びL、又は、R及びSを使用して、分子の1つ又は複数のキラル中心の周りの絶対構成を表す。接頭語d及びl、又は、（+）及び（-）は、化合物による平面偏光の回転の符号を示すために用いられ、（-）又はlは、その化合物が左旋性であることを意味する。（+）又はdの接頭語を付された化合物は右旋性である。絶対立体化学に対する命名法と光学異性体の回転に対するそれとの間に相関関係はない。従って、D乳酸は（-）乳酸と同じであり、L乳酸は（+）である。任意の化学構造に対して、これらのキラル化合物は、互いに重ね合わせ不能な鏡像である点を除いて同一の一对の光学異性体（立体異性体と呼ばれる）として存在する。特定の立体異性体はまた、光学異性体と呼ばれることもあり、そのような異性体の混合物は、鏡像異性又はラセミ混合物と呼ばれることが多い。

30

【0006】

世界の上位100の薬物のうちの50がキラリティーを示すために、薬物の劣化防止は重大である可能性がある。例えば、米国ワシントン市所在の米国化学会発行「化学及び工学ニュース」第76巻（1998年9月21日）の83ページに掲載のS・C・スティンソン著の論文、及び、米国ワシントン市所在の米国化学会発行「化学及び工学ニュース」（1995年10月9日）に掲載のS・C・スティンソン著「キラル薬物」を参照することができる。好適例は、L形態のベータ遮断薬であるプロプラノロールにより提供されており、これは、D光学異性体の100倍の能力があることが公知である。更に、いくつかの異性体は、単に不活発又は不活性というよりも実際に有害である場合がある。例えば、サリドマイドのD光学異性体は、妊娠中のつわり抑制用に処方された場合には安全で有効な鎮痛剤であることが示唆されているが、同時に、対応するL光学異性体は、強いテラトゲンであると考えられている。

40

50

## 【 0 0 0 7 】

従って、経皮システムを封入するために用いられるいかなる包装材料も、経皮システムに用いられる薬物又は他の賦形剤又は成分を吸収したり、それらと反応したり、その他の悪影響を及ぼしてはならない。例えば、米国特許第 5 , 0 0 8 , 1 1 0 号は、経皮装置に用いられる特定のポリオレフィン材料が脂肪親和性溶剤及び / 又はエンハンサーを吸収する傾向があり、そのことが包装材料の物理的破壊を引き起こすだけでなく、担体組成物中の薬物の溶解度を顕著に低下させる可能性があることを開示している。米国特許第 4 , 9 4 3 , 4 3 5 号は、ニコチンが接着剤、膜、バッキング、及び剥離ライナのような多くの一般的な経皮システムの組成材料に悪影響を及ぼすことになることを開示している。更に、4つの光学異性体として存在し、その1つのみが薬力学的に顕著に活性であることが現在知られているキラル薬物であるメチルフェニデートは、経皮システムに用いられる特定種類の包装材料の存在下で不安定であることが発見されている。

10

## 【 0 0 0 8 】

更に、水（液体又は水蒸気の形態で）、空気、及び光の存在のような一般的な環境因子は、幾つかの薬物の安定性に悪影響を及ぼす可能性があることが公知である。例えば、米国特許第 5 , 0 7 7 , 1 0 4 号を参照することができる。そのような環境因子は、担体組成物中の薬物の溶解度に更に影響を及ぼす可能性がある。そのことが、次いで、経皮システムの保管期間にも顕著な影響を与える可能性がある。例えば、湿気の使用は、経皮システムの保存中に、多くの薬物において結晶の成長又は形成を促進する傾向がある。可溶性薬物のみが経皮システムからの送達に利用できるように、経皮システムを封入するために用いられるどのような包装材料も、そのような環境因子に対する制御をもたらすべきである。

20

## 【 0 0 0 9 】

包装された経皮システムの製造において、密封されたパッケージの内部は、捕捉された湿気を含む場合があり、また、多くの場合にそうである。そのような湿気の原因には、経皮システムの成分に偶然含まれる量又は経皮システムが最初に包装された際に受けた環境曝露を含むことができる。そのような密封されたパッケージ内の湿気の量を防止又は制御するために、様々な方法が用いられてきた。これらの方法には、原料の乾燥、包装に先立つ経皮システムの更なる乾燥又は乾燥雰囲気中での保存、真空包装、又は乾燥室内での包装が含まれる。

30

## 【 0 0 1 0 】

しかし、密封パッケージ内の湿気を、特に長期の保存期間に亘って防止又は排除する能力は、包装材料の透湿性に更に依存する。その結果、多層で生産されて、多くが金属箔を組み込んでいる包装材料は、一般的に環境障壁を備えることが要求される。そのような包装要件は、しばしば、材料及び生産コストを高める結果となり、均一で所望のレベルの不透湿性を達成するための制御された生産を必要とする。そのようなパッケージは、ハサミのような機械的手段の助けなしでは開封することが困難であり、最善の場合は、ある程度まで依然として透湿性であることができる。

## 【 0 0 1 1 】

製造条件及び包装材料の注意深い制御により、経皮システムを収容している密封袋内の湿気の使用を減少させることができるが、乾燥剤を更に用いることが依然として必要であることが多い。

40

## 【 0 0 1 2 】

包装製品における乾燥剤の使用は、包装産業において公知である。例えば、米国特許第 5 , 3 2 2 , 1 6 1 号は、感湿性材料を包装するためのパッケージを開示している。この第 5 , 3 2 2 , 1 6 1 号特許においては、乾燥剤は、乾燥剤袋内に存在する。乾燥剤は、分子篩及びシリカゲルとすることができる。この第 5 , 3 2 2 , 1 6 1 号特許はまた、パッケージを密封するためのヒートシール層を含む。

## 【 0 0 1 3 】

乾燥材料はまた、医薬品と共に用いられてきた。例えば、米国特許第 5 , 6 9 8 , 2 1

50

7号は、水蒸気の存在下で固形水和物を形成する経皮システムにおける薬物の沈殿を抑制する方法を開示している。この第5,698,217号特許は、経皮システムを収容するのと同じ製品パッケージ内に密封された乾燥剤材料を配置することによりこれを達成している。乾燥剤材料は、それ自体のパッケージ内に更に封入される。従って、乾燥剤収容パッケージが、個々の経皮システムの各々に対して必要となる。更に、そのような乾燥剤包装と乾燥剤材料の両方は、それらが極めて近接するか又は接触する経皮システムの薬物及び他の成分との適合性及び相容性（すなわち、汚染問題の制御）を保証するために注意深く選択されるべきである。

#### 【0014】

米国特許第6,050,400号は、湿気に対する透過性が低くて乾燥剤を収容する外側容器内に封入された湿気を透過する内側容器を含む、感湿性医薬物質のための包装システムを開示している。この第6,050,400号特許は、水蒸気に対して透過性であると同時に子供に安全な包装に関する要求事項を満たす経皮システムのための袋の使用については教示していない。

10

#### 【0015】

どの関連技術も、特定の包装材料及び湿気からの汚染により生じる可能性のある薬物の劣化反応を防止し、一方で経皮システムに対する子供に安全な包装をも提供するために、乾燥剤と、薬物及び他の経皮成分に対して不活性な経皮システムを保持するための透湿性の袋との使用を容器内に組み込む経皮薬物送達システムのためのコスト効率の高い包装システムについては教示していない。更に、どの関連技術も、経皮システムにおけるキラル薬物又はそれらの1つ又は複数の薬理活性光学異性体の劣化反応を防止するために包装材料及び湿気を制御することの重要性について教示していない。

20

#### 【0016】

【特許文献1】米国特許仮出願第60/285,976号

【特許文献2】米国特許第4,814,168号

【特許文献3】米国特許第4,994,267号

【特許文献4】米国特許第5,474,783号

【特許文献5】米国特許第5,656,286号

【特許文献6】米国特許第5,958,446号

【特許文献7】米国特許第6,024,976号

30

【特許文献8】米国特許第5,008,110号

【特許文献9】米国特許第4,943,435号

【特許文献10】米国特許第5,077,104号

【特許文献11】米国特許第5,322,161号

【特許文献12】米国特許第5,698,217号

【特許文献13】米国特許第6,050,400号

【特許文献14】米国特許第5,006,108号

【特許文献15】米国特許第5,446,070号

【特許文献16】米国特許第5,474,787号

【特許文献17】米国特許第5,719,197号

40

【特許文献18】米国特許出願一連番号第60/115,987号

【特許文献19】米国特許出願一連番号第09/163,351号

【特許文献20】米国特許第3,426,102号

【非特許文献1】S・C・スティンソン著の論文、「化学及び工学ニュース」、第76巻、米国化学会、1998年

【非特許文献2】S・C・スティンソン著「キラル薬物」、「化学及び工学ニュース」、米国化学会、1995年

【非特許文献3】「ASTM E-96-95」、米国材料試験協会

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

50

## 【 0 0 1 7 】

本発明は、特定の包装材料及び湿気による汚染からもたらされる可能性のある劣化反応を防止又は制御するための製品包装システムを提供し、同時に経皮システムのための子供に安全な包装を提供することにより、経皮システムの使用の前に経皮システムの担体組成物中の薬物、特にキラル薬物又は1つ又は複数のそれらの薬理活性光学異性体を安定化することに関する。

## 【課題を解決するための手段】

## 【 0 0 1 8 】

本発明の目的は、従って、システム使用前のその保存中の結晶化又は劣化のような薬物の汚染及び他の環境因子に対する防御を向上する、経皮薬物送達システムのためのコスト効率の高い包装システムを提供することである。

10

## 【 0 0 1 9 】

本発明の別の目的は、従って、システム使用前のその保存中に、経皮システムに用いられている薬物、又は他の賦形剤又は成分を顕著には吸収せず、それらと反応せず、他の悪影響を及ぼさない、経皮システムのための包装システムを提供することである。

## 【 0 0 2 0 】

本発明の目的はまた、子供に安全な包装に関する要求事項を満たす物理的特性を備えた包装システムを提供することである。

## 【 0 0 2 1 】

本発明の更なる目的は、システム使用前のその保存中の経皮システムに含まれるキラル薬物及びそれらの薬理活性光学異性体の安定性を改善する、経皮システムのための包装システムを提供することである。

20

## 【 0 0 2 2 】

本発明の更に別の目的は、内容物の目視検査を可能にする材料で包装システムを作る方法を提供することである。

## 【 0 0 2 3 】

上記及び他の目的は、経皮システムの成分に対して不活性であり、袋内から湿気を除去することを可能にする水蒸気透過性であり、子供に安全である経皮システムのための袋を提供することにより、本発明によって達成される。袋に入れられた経皮システムは、乾燥剤材料を収容する実質的に水蒸気不透過性の製品パッケージ内に更に密封される。経皮システムに組み込まれた薬物は、システム使用前にシステムが製品パッケージに保存されている間、乾燥剤又は湿気により汚染されることなく、実質的に可溶性のままであり、経皮システムの担体組成物中で安定性を保つ。

30

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【 0 0 2 4 】

本明細書においては、用語「局所的」又は「局所的に」は、皮膚、歯、爪、及び粘膜を含む哺乳類の解剖学的部位又は表面区域との直接的接触を指す従来の意味で使用される。

## 【 0 0 2 5 】

本明細書において使用する用語「粘膜」は、口腔表面、頬表面、膣表面、直腸表面、鼻腔表面、又は眼表面のような哺乳類の任意の湿った解剖学的な膜又は表面を意味する。

40

## 【 0 0 2 6 】

本明細書において使用する用語「経皮的」は、活性物質を局所的又は組織的に送達するために皮膚又は粘膜内へ、及び／又は、それを通して通過させることを意味する。

## 【 0 0 2 7 】

本明細書において使用する用語「治療上有効な」は、意図された使用期間に亘って局所的に投与された場合に、病気又は体調を予防、治癒、診断、緩和、又は治療するなどの目標とする局所的又は組織的效果又は結果を達成するのに十分な薬物の量を意味する。必要量は、文献で知られているか、又は当業技術で公知の方法で判断することができるが、一般的に、体重約75 kgの大人又は哺乳類及び24時間あたりで、約0.1 mgから約20,000 mg、好ましくは、約0.1 mgから約1,000 mg、最も好ましくは、約

50

0.1 から約 500 mg の範囲である。

【0028】

本明細書において使用する用語「システム」は、何らかの薬効又は治療上の効果を提供する目的で哺乳類に対して局所的に投与される経皮薬物送達装置を広く意味するように意図されており、当業技術でリザーバ装置、マトリックス装置、接着性マトリックス装置、インライン装置、膜装置、及び多層装置、イオン導入装置、及び薬用包帯及びパッドと一般的に参照される全てのパッチ式装置を含む。一般的に、経皮システムの更なる詳細及び例は、ノーベン・ファーマスーティカルズ・インコーポレーテッドに譲渡され、本明細書において引用により組み込まれる、米国特許第 4,994,267 号、第 5,006,108 号、第 5,446,070 号、第 5,474,787 号、第 5,656,286 号、  
第 5,719,197 号、及び、米国特許出願一連番号第 60/115,987 号及び第 09/163,351 号に説明されている。

10

【0029】

本明細書において使用する用語「担体組成物」は、経皮薬物送達処理に適するとして当業者に公知の任意の非水溶性材料を指し、任意のポリマー材料を含み、このポリマー材料中に、薬物を単一か、又は溶媒、浸透エンハンサー、希釈剤、安定剤、充填剤、粘土、緩衝剤、殺生剤、湿潤剤、抗刺激剤、酸化防止剤、防腐剤、可塑剤、架橋剤、芳香剤、着色剤、色素などを含む他の添加剤及び賦形剤と組み合わせる又はそれらと混合して可溶性にすることができる。本発明を実施するのに用いられる経皮システムの種類に関係なく、担体組成物は、実質的に無水であるのが好ましい（例えば、組成物は、局所投与前のその全重量を基準にして、約 10 重量% よりも少ない、好ましくは、約 5 重量% よりも少ない、最も好ましくは、約 3 重量% よりも少ない水分を含む）。

20

【0030】

用語「可溶性にされた」は、担体組成物中に活性物質が結晶レベル、分子レベル、又はイオンレベルで十分に分散又は溶解することを意味するように意図されている。従って、本明細書において、活性物質は、本発明の組成物中では非結晶化形態であるとみなされる。

【0031】

本明細書において使用する用語「劣化」は、(a) 例えば薬物の加水分解又は酸化による好ましくない副産物、又は、結晶のような好ましくない形態、又は (b) 例えば経皮システム又は袋内の他の材料内への吸収又は蒸発による薬物の損失をもたらす、保存中に発生する可能性のある経皮システム内の薬物に対する任意の変化を意味する。

30

【0032】

本明細書において使用する「製品パッケージ」は、製品パッケージ内の袋に密封された経皮システム及び乾燥剤材料を収容して取り囲む空間を形成する、実質的に水蒸気に対して不透過性の密封されたパッケージを指すように広義に定義される。用語「実質的に水蒸気に対して不透過性」は、製品パッケージが 40 / 75 % 相対湿度 (RH) において約 0.0002 g / 日 / 平方インチよりも大きくない水蒸気透過率を有することを意味する。従って、2 年間の一般的な保存期間に対して、製品パッケージは、25 / 60 % RH において約 1 g よりも多くない湿気を透過させるべきである。

40

【0033】

本明細書において使用する用語「袋」は、経皮システムを収容するか又は覆い、少なくとも 1 つの側部において密封された任意の包装材料を指すように広く定義される。袋は、その全ての縁部に沿って接合された本発明の 2 枚のシート又は積層体の包装材料を備えることができる。袋は、折り畳まれて、全縁部に沿って又は全ての折り畳まれていない縁部に沿って密封された 1 枚のシート又は積層体を備えることもできる。袋は、1 つ又はそれ以上の縁部に沿って密封されたバッグ又はポケットを更に備えることができる。袋の周囲は、不規則又は均一な任意のデザイン、形状、又は形態とすることができる。密封工程及び製造工程を容易にするために、正方形、矩形、円形、及び楕円形のような均一な形状が好ましい。密封は、熱、超音波、レーザ、又は接着剤及びその類似物により達成すること

50



ができる。好ましい包装材料は、自己密封式である（例えば、接着剤を使用せずに同じ材料の２つの向き合う表面間に安定した結合を形成することができる）。

【 0 0 3 4 】

「子供に安全」（すなわち、１９９５年発行の官報第６０巻、第１４０号、３７７１０－３７４４頁に掲載された変更と併せて「家庭用物質の特別包装」に関する要求事項に示された手順に基づいて判断された子供が手で容器を開けることのできる力を実質的に減じると呼ばれる機械的強度特性を事実上達成するために、袋に対する２層構造が好ましい。１枚のフィルム又はシートを用いることもできるが、それは、相応の厚さを必要とし、包装コストの上昇のみならず、水蒸気に対する透過性及び自己密封力のような他の所望の特性に影響を及ぼす可能性がある。

10

【 0 0 3 5 】

袋の一次層１１として用いるのに好ましい包装材料は、経皮システムに用いられる薬物又は他の賦形剤又は成分を吸収せず、それらと反応せず、その他の悪影響を及ぼさない熱可塑性ポリマーである。特に好ましい熱可塑性材料は、ニトリルゴム変性アクリロニトリル－メチル・アクリレート・コポリマーである。そのような材料は、例えば、米国特許第３，４２６，１０２号に開示されており、米国オハイオ州クリーブランド所在のＢＰ・ケミカルズ・インコーポレーテッドにより「Ｂａｒ ｅ ｘ（登録商標）」のもとに市販されている。「Ｂａｒ ｅ ｘ（登録商標）」樹脂の様々な材料組成、例えば、「Ｂａｒ ｅ ｘ（登録商標）」の２１０、２２１８（２１０よりも高いゴム変性内容物を有する）、及び２１４が利用可能である。特に好ましい材料は、「Ｂａｒ ｅ ｘ（登録商標）」２１０である。

20

【 0 0 3 6 】

本発明の好ましい実施形態の実施において、一次層１１の厚さは、約０．５ミルから約２．５ミルであり、約０．７５ミルから約１．５ミルであるのが更に好ましく、約１．０ミルから約１．５ミルであるのが更に好ましい。それよりも薄い幅及びそれよりも厚い幅を使用してもよいが、内側層１１は、その透過特性及び安定化特性を損なうほど薄くすべきではなく、その自己密封特性及び包装特性に悪影響を及ぼすほど厚すぎてもならない。

【 0 0 3 7 】

二次層１２は、金属箔、ポリエチレン、ポリエステル、ビニルアセテート樹脂、エチレン／ビニル・アセテート・コポリマー、ポリウレタン、ポリ塩化ビニル、織物及び不織物、布、及び紙を含むシート又は積層体とすることができる。本発明の好ましい実施形態の実施において、二次層１２の厚さは、約０．２ミルから約３．０ミルであり、約０．２ミルから約１．５ミルであるのが更に好ましく、約０．５ミルから約１．０ミルであるのが更に好ましい。それよりも薄い幅及びそれよりも厚い幅を使用してもよいが、二次層１２は、袋に対するその透過特性及び耐引裂特性を損なうほど薄くすべきではなく、一次層１１に対する密封特性又は袋の包装特性に悪影響を及ぼすほど厚すぎてもならない。

30

【 0 0 3 8 】

二次層１２として用いるのに特に好ましい材料は、ヒートシール可能な構造を提供するように一次層よりも高い融解温度を有し、袋の内容物を目視して検査する能力を失わないように半透明（すなわち、視覚的な明瞭さを付与する）でもある。好ましい二次層１２の材料は、ポリエステルである。特に好ましいポリエステルは、米国デラウェア州ウィルミントン所在のＥ・Ｉ・デュボン・デ・ネモア・アンド・カンパニーにより「Ｍｙ ｌ ａ ｒ（登録商標）」及び「Ｍ ｅ ｌ ｉ ｎ ｅ ｘ（登録商標）」のもとに市販されているものであり、「Ｍｙ ｌ ａ ｒ（登録商標）」Ｓ、「Ｍ ｅ ｌ ｉ ｎ ｅ ｘ（登録商標）」Ｓ、及び「Ｍ ｅ ｌ ｉ ｎ ｅ ｘ（登録商標）」８００」ポリエステルフィルムが含まれる。

40

【 0 0 3 9 】

二次層１２は、当業者に公知の任意の技術により一次層１１に添付することができる。熱融合又は接着剤、特に感圧接着剤による取り付けが好ましい。接着剤の使用は、チャイルドレジスタント／プルーフ包装を生成するのに望ましいより大きい耐引裂特性を達成するのに好ましい。

【 0 0 4 0 】

50

接着剤は、それが本質的に感圧接着剤の特性を有する場合、又は、それが粘着付与剤、可塑剤、架橋剤、又は他の添加剤との混合により感圧接着剤として機能する場合には、本明細書において使用する用語の意味内の感圧接着剤である。

【 0 0 4 1 】

感圧接着剤には、溶媒ベースの接着剤、ホットメルト接着剤、及びグラフト接着剤を含む経皮システムに用いるのに公知の又は適する無毒性の天然ポリマー及び合成ポリマーが含まれ、単独又は組合せ、及び、混合物又は配合物で用いることができる。適切な接着剤の例は、ポリアクリレート、ポリシロキサン、シリコン、ゴム、ガム、ポリイソブチレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、スチレン・ブロック・コポリマー、スチレン/ブタジエン・ポリマー、ポリエーテル・ブロック・アミド・コポリマー、エチレン/ビニル・アセテート・コポリマー、及びビニル・アセテートベースの接着剤が含まれる。適切なポリシロキサンには、米国ミシガン州ミッドランド所在のダウ・コーニング・コーポレーションにより「B I O - P S A (登録商標)」のもとに市販されているものが含まれる。

10

【 0 0 4 2 】

本発明を実施するのに特に有用な感圧接着剤には、1つ又はそれ以上のアクリル酸のモノマー又は他の共重合可能なモノマーのポリアクリレートが含まれる。ポリアクリレート接着剤には、アルキルアクリレート及び/又はメタクリレート及び/又は共重合可能な二級モノマー、又は官能基を有するモノマーのポリマーも含まれる。用語「ポリアクリレート」は、本明細書において使用し、当業者に公知の用語アクリル、アクリレート、及びポリアクリルと互換的に使用するように意図されている。適切な感圧アクリル接着剤は市販されており、米国ニュージャージー州ブリッジウォーター所在のナショナル・スターチ・アンド・ケミカル・カンパニーにより「D U R O - T A K (登録商標)」のもとに販売されているもの、及び、米国ミズーリ州セントルイス所在のソルティア・インコーポレーテッドによる「G E L V A (登録商標) マルチポリマー溶液」が含まれる。

20

【 0 0 4 3 】

袋の好ましい実施形態の実施において、接着剤は、二次層12に付加され、接着剤が付加された二次層12が一次層11に圧力密封される前に、好ましくは約1ミルを超えてはならず、好ましくは約0.3ミルから約0.75ミルの範囲にある厚さまで乾燥される。

【 0 0 4 4 】

経皮システムに用いられる薬物、又は、他の賦形剤又は成分を顕著には吸収せず、それらと反応せず、その他の悪影響を及ぼさず、同時に子供に安全な包装に関する要求事項を満たす袋を形成するためにどのような材料又は構造を用いるにせよ、それは、水蒸気を外部の乾燥剤により除去することを可能にするために、水蒸気に対して透過性でなければならない。袋は、経皮システムの非水成分又は薬物よりも水蒸気に対して優先透過性であるのが好ましい。用語「水蒸気に対して優先透過性」は、袋が、水蒸気透過に関する米国材料試験協会(ASTM)の「ASTM E - 9 6 - 9 5」に従って定められた40 / 95 % RHでの約2.5 g / 時間 / 平方メートルを超えない水蒸気透過率を有することを意味する。

30

【 0 0 4 5 】

光により更に劣化する可能性のある薬物を光から防御するために、修正を加えた形態の二次層12の材料を用いることが望ましい場合がある。例えば、この材料は、特定の波長の光のみに作用する部分的な障壁をもたらすように着色するか、又は金属化ポリエステルフィルムのように実質的に不透明にすることができる。

40

【 0 0 4 6 】

図1を参照すると、本発明による経皮システム10を収容する袋9の好ましい実施形態の断面図が示されている。ニトリルゴム変性アクリロニトリル・メチル・アクリレート・コポリマーを含む一次層11が、接着剤13により、ポリエステルを含む二次層12に添付されている。袋9の形態の積層体は、例えば熱により縁部を密封することができる。

【 0 0 4 7 】

本発明は、一般的に、メチルフェニデートを含む経皮システムのための改良された包装

50

システムに関する。メチルフェニデートは、(2R:2'R)-(+) -トレオ - 光学異性体、(2S:2'S)-(-) -トレオ - 光学異性体、(2R:2'S)-(+)-トレオ - 光学異性体、及び、(2S:2'R)-(-) -トレオ - 光学異性体である4つの光学異性体として存在するが、d -トレオ - メチルフェニデートのみが顕著に活性であることが現在公知である。「活性」光学異性体は、その対応する光学異性体よりも強い薬理作用を示すキラル薬物の異性体を意味する。主要な劣化物質には、リタリン酸及びエリトロ - 光学異性体(両方ともd:1及び1:d)が含まれる。本明細書において使用する用語「劣化物質」は、特定の治療目的又は相応の薬効に対して薬理作用を示さないか、又は、薬物分子又はその別の光学異性体よりも顕著に低い薬理作用を示す、任意の不純物、代謝物質、非代謝物質、及び光学異性体などを意味する。

10

#### 【0048】

湿気の下で、メチルフェニデートは、加水分解によりリタリン酸を形成することが観察され、湿気に対する曝露は、エリトロ - 光学異性体の形成をもたらすことが更に発見された。特定の科学的理論に拘束されることは望まないが、そのような劣化反応は、反応中間体としてのエノラートの形成を含み、その後、エノラートは自動酸化又はラセミ化すると考えられている。低極性環境又は無極性環境を提供する非水担体組成物中においては、水分は、劣化反応の活性化エネルギー全体を低下させることによりエノラートの形成を容易にする。従って、ノルエチンドロン、ノルエチンドロン・アセテート、及びエストラジオールのようなケトン官能基、アルデヒド官能基、エステル官能基、又はベンジル官能基を含有し、エノラートも形成する他の薬物は、経皮システムにおける湿気汚染の防止により恩恵を受けるであろう。

20

#### 【0049】

本発明の特に好ましい実施形態は、一般的に、特に遊離塩基形態のメチルフェニデートを含む経皮システムに関するが、本発明に有用な包装材料は、本明細書の実施例に説明する一般的に用いられる包装材料(ポリエチレン又はポリプロピレンのような)と非相容性の(不安定な)薬物を含むシステムに対して有用である。そのような薬物は、キラル薬物を含み、それらは、例えば、セフトリアキソン、サリドマイド、プロプラノロール、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ペルオキシチン、フィナステライド、セルトラリン、パクリタクセル、テルフェナジン、ベラパミル、エナラプリル、リシノプリル、イフォスファミド、メチルドーパ、インダクリノーネ、ブピバカイン、ロキシグルミド、

30

アムロディピン、ピリジニウム、レボスルメダン、オンダンセトロン、サルメテロール、ケトロラック、ドクサゾシン、シサプライド、アルブテロール、オキシブチニン、フルオキセチン、ロラタジン、フェキソフェナジン、セチリジン、フォルモテロールのような選択的セロトニン再取込阻害薬、スマトリプタン、ドキサゾシン、ゾルピデム、シブトラミン、アトルバスタチン、ナドロール、アバカビル、シタロプラム、ニフェジピンのようなトリプタン、トログリタゾンやプログリオタゾンやロシグリタゾンのようなグリタゾン、クロラゼパイト、ロラゼパム、オキサゼパム、テマゼパム、オメプラゾール、レボフロキサシン、カプトプリル、及びジルチアゼムを含む。

#### 【0050】

本明細書における例示的な実施形態の説明は、主に、特に遊離塩基形態のメチルフェニデートを含む経皮システムに関するが、本発明は、湿気の下で結晶又は劣化物質を形成するどのような薬物も包含することは理解されるものとする。

40

#### 【0051】

本明細書において使用する用語「薬物」は、可能な限り広い意味を有し、活性物質と、治療、予防、薬理、又は生理的物質、化粧及びパーソナルケア製剤、及びそれらの混合物を含む薬効を提供することを意図した医薬用、薬剤用、及び、任意の物質とに対して互換的に用いられるように意図されている。より具体的には、本質的に治療上、診断上、化粧上、又は予防上であるかを問わず、局所的又は組織的に薬理反応を生じさせることのできる物質は、本発明の想定範囲に属するものである。薬物は、単独か、又は、組合せ及び混合物として用いることができることに注意すべきである。本発明に用いることのできる活

50

性物質の種類に制限はないが、室温において固体である薬物が好ましい。

【0052】

担体組成物中に含まれる活性物質は、所望の溶解度特性及び放出特性により異なる形態、例えば中性分子、分子錯体の成分、及び製薬条件を満たす塩、遊離酸又は遊離塩基、又はその第四級塩の形態をとることができる。所望の保持及び放出特性を有するが身体pHで容易に代謝される製薬条件を満たすエーテル、エステル、及びアミドなどのような薬物の単純な誘導体、酵素、プロアクティブ形態、及びプロドラッグなども用いることができる。

【0053】

本発明の製品パッケージは、その内容物を、それらに悪影響を及ぼす可能性のある水蒸気、空気、及び光のような周囲環境から隔離して保護しなければならない。製品パッケージとして用いるのに適切な材料は当業者に公知であり、ポリエチレン、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリウレタン、ポリオレフィン、ポリビニルアルコール、塩化ポリビニル、ポリビニリデン、ポリアミド、ビニルアセテート樹脂、「BAREX（登録商標）」、エチレン/ビニルアセテート・コポリマー、エチレン/エチルアクリレート・コポリマー、金属蒸着フィルム又はそれらのシート、ゴムシート又はゴムフィルム、拡張合成樹脂のシート又はフィルム、不織布、ホイル、及び紙を含む。そのような材料は、それらが所望の透過性及び周囲環境からの障壁特性を付与する限り、単独、組合せ、積層体（コールドシール、ヒートシール、又は、天然又は合成接着剤をフラッド又はパターンコーティングした）、又は、共押し出し材料として用いることができる。

【0054】

製品パッケージは、どのような方法で構成してもよく、可撓性又は剛性であってもよい。製品パッケージは、その全縁部に沿って接合された2枚のシートを備えることができる。製品パッケージは、折り畳まれて、全てのその縁部又は全ての折り畳まれていない縁部に沿って密封された1枚のシート又は積層体を備えることもできる。製品パッケージは、1つ又はそれ以上の縁部に沿って密封されたバッグ又はポケットを更に備えることができる。代替的に、製品パッケージは、桶又は箱のような蓋のない容器の形態に成形又は形成し、第2のシート材料又は包装材料で作られたカバー又は蓋で周囲を密封することができる。このカバー又は蓋は、同一又は異なる包装材料で作ることができ、再密封可能である。シートの包装材料をカバーに用いる場合は、ホイル、紙、又はナイロンとの積層体は、製品情報を印刷するのに適切な表面を作り出し、十分な不透湿性をもたらすので好ましい。密封は、従来のリッドクロージャに対する加圧による、又は、レーザ、熱、超音波、及び接着剤などによる任意の適切な方法により達成することができる。

【0055】

好ましい実施形態において、製品パッケージは、実質的に剛性で蓋のない桶の形態に形成された46ミルのポロプロピレンのベースシート18を備える。ポロプロピレンは、比較的安価な材料であり、単独でシートとして用いることができ、所望の形態に成形又は形成するのが容易でリサイクル可能である。5ミルのポリエチレン/ホイル/ナイロンの同一の広がりを持つ積層体カバーシート16が、その後、桶の開口部にヒートシールされる。カバーシート16の除去後にシステムの供給が尽きるまで袋に入れた経皮システムを乾燥環境中に維持し続けるために、ポリエステル又はポロプロピレンのような適切な包装材料で作られた再使用可能な蓋を更に用いることができる。

【0056】

容器のサイズは、袋に入れた経皮システムの少なくとも1ヶ月分の供給量（例えば、約30個）及び最大3ヶ月分の供給量を収容するのに十分な大きさであるべきである。約35平方インチの表面積を有する製品パッケージは、乾燥剤材料と共にそのような内容物を収容するのに好ましい。

【0057】

用いることのできる乾燥剤材料の種類は、経皮装置の成分の性質に依存し、所定の実験を通して当業者が判断することができる。乾燥剤として用いるのに適切な材料には、アル

ミニウム、カルシウム、チタニウム、ジルコニウム、シリコン、トリウム、マグネシウムの酸化物及びバリウム、アルミナ、水酸化アルミナ、天然分子篩及び合成分子篩、シリカゲル、沈降シリカ、粘土、過塩素酸塩、ゼオライト、天然ガム、硫酸マグネシウム又は硫酸カルシウム、カルシウム、塩化リチウム又は塩化コバルト、及び炭酸カルシウムが含まれる。分子篩のような湿気選択的乾燥剤材料を用いることもできるが、薬物又は任意の非水高蒸気圧成分、又は、グリコールのような他の賦形剤又は他の薬物の浸透を実質的に防止又は制御する袋の使用が好ましい。製品パッケージの保存中に吸収された湿気の量をモニタする機能を提供するために、乾燥剤材料に指示色素を添加することもできる。乾燥剤材料の特定の経皮システムとの適合性又は相溶性。

#### 【 0 0 5 8 】

10

使用することができる乾燥剤の量は、袋及び製品パッケージを作るのに用いられる種類の材料の透湿性、特定の乾燥剤材料の吸湿力、及び経皮システムの意図された保存期間を含む幾つかの因子に依存することになる。使用される最小量は、一般的に2年間である経皮システムの意図された保存期間に亘って製品パッケージ内の水蒸気を有効に吸収し、許容レベルの結晶化又は劣化による薬物損失を達成して尚も治療上有効な量の薬物を送達することになるような量である。乾燥剤は、製品パッケージの意図された保存及び使用期間に亘って少なくとも約1.5グラムから約5グラムの湿気を吸収することができるべきである。そのような湿気による汚染を防止するために必要な乾燥剤材料の量は、通常の実験を通して当業者が判断することができる。

#### 【 0 0 5 9 】

20

ポロプロピレンの製品パッケージ内に封入された「Barex（登録商標）」/接着剤/ポリエステル積層体のヒートシールされた袋内にメチルフェニデートを含有する経皮システムを備えた包装システムの好ましい実施形態においては、好ましい乾燥剤材料は、約4～5グラムの量のシリカゲルである。

#### 【 0 0 6 0 】

適切な乾燥剤材料は、圧縮ペレットを含む任意の方法で製品パッケージ内に組み込むか、又は、カプセル、芳香袋、又は包装箱のようなホルダ内に封入することができる。透湿性であって経皮システムの成分又は袋及び製品パッケージを作るのに用いられる他の材料と反応せず、又は、それらに悪影響を及ぼさない（例えば、浸出又は吸収により）いかなる材料も乾燥剤ホルダを形成するのに適する。そのような材料には、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポロプロピレン、コーティングした及びコーティングしていない紙、及び、多孔性シート及び積層体材料が含まれる。乾燥剤ホルダ用に好ましい材料は、不織ポリオレフィンである。

30

#### 【 0 0 6 1 】

包装システムは、製品パッケージの内容物（例えば、袋及び乾燥剤）を任意の適切な又は従来の製造作業及び密封処理を用いて充填することにより調製することができる。図2を参照すると、図1の複数の袋9、乾燥剤15、ベースシート18、カバーシート16、及び再使用可能な蓋17を備えた本発明の好ましい実施形態による製品パッケージ14の断面図が示されている。

#### 【 0 0 6 2 】

40

##### 実施例

以下の手順は、経皮システムを一般的に調製する方法を説明するものであり、特に、実施例において説明する様々な包装材料の袋を試験する際に用いられる経皮システムを説明する。

#### 【 0 0 6 3 】

22.75部のエチルアセテート中で6.0部のメチルフェニデート塩基を4.5部のエチルセルロース（米国ミシガン州ミッドランド所在のダウ・ケミカル・コーポレーションの「Ethocel（登録商標）20」）と化合させることにより、遊離塩基形態のメチルフェニデートを含有し、感圧接着剤担体組成物中でそれぞれ約50%のd-トレオ-メチルフェニデートとl-トレオ-メチルフェニデートとのラセミ化合物から成る経皮シ

50

ステムが調製された。次に、８．６部のポリアクリレート接着剤（米国ミズーリ州セントルイス所在のソルティア・インコーポレーテッドの「GMS 3067」）、及び２４．５部のポリシロキサン接着剤（米国ミシガン州ミッドランド所在のダウ・コーニング・コーポレーションの「BIO-PSA（登録商標）7-4302」）が加えられて十分に混合された。担体組成物は、その後、フルオロカーボン剥離ライナ（米国ミネソタ州ミネアポリス所在の３Ｍの「Scotch Pak（登録商標）1022」）上に湿式ギャップバーを用いて２０ミルで湿式成形され、オープンに通して揮発性溶剤を蒸発させた。乾燥した成分は、（ポリエステル）バックグフィルム（米国ミネソタ州ミネアポリス所在の３Ｍの「Scotch Pak（登録商標）1012」）に積層された。この担体組成物は、以下に示す乾燥重量を基準とした成分濃度を有していた。

10

【００６４】

【表１】

成分	乾燥重量%
ポリシロキサン接着剤 （BIO-PSA（登録商標）7-4302）	50
ポリアクリレート接着剤 （GMS 3067）	15
エチルセルロース （Ethocel（登録商標）20）	15
メチルフェニデート塩基	20
	100

20

【００６５】

10 cm<sup>2</sup>の経皮システムのサンプルがその後ダイカットされ、以下の実施例の各々に説明する様々な材料の組合せから成る2.5 in<sup>2</sup>のヒートシールされた袋内に置かれた。

【実施例１】

【００６６】

0.35ミルのアルミニウムホイルにヒート積層された「Barex（登録商標）210」の1.25ミルのフィルム。アルミニウムホイルは、その後、接着剤（米国カリフォルニア州レッドランズ所在のリッチモンド・テクノロジーにより製造された積層体材料）を用いて「35番クラフト」紙に結合された。

30

【実施例２】

【００６７】

ローソン・マードン（米国ケンタッキー州シェルビービル所在）により「94035」として市販されているウレタン接着剤を用いてポリエステルフィルムと積層された「Barex（登録商標）210」の1.25ミルのフィルム。

【実施例３】

【００６８】

接着剤を用いてアルミニウムホイルと積層した「Barex（登録商標）210」の1.25ミルのフィルム。フィルムは、その後、ローソン・マードンにより「90580」として市販されている接着剤を用いてポリエステルフィルムに積層された。

40

【実施例４】

【００６９】

「Barex（登録商標）210」の1.25ミルのフィルム（米国ニュージャージー州ウェイン所在のグリーンウェイ・プラスチクス・インダストリーズ・コーポレーションにより提供）。

【実施例５】

【００７０】

実施例１に同じ。

50

## 【実施例 6】

## 【0071】

「S c o t t c h P a k (登録商標) 1 0 1 2」の 2 . 0 ミルのフィルム ( 3 M により製造されたエチレン / ビニル / アセテートヒートシール層に積層したポリエステルフィルム )。

## 【実施例 7】

## 【0072】

「S c o t t c h P a k (登録商標) 1 0 0 9」の 2 . 0 ミルのフィルム ( アルミニウムホイル及び 3 M により製造されたエチレン / ビニル / ヒートシール層と積層したポリエステルフィルム )。

10

## 【実施例 8】

## 【0073】

カブラー・プロテクティブ・アパレル・アンド・ファブリクス・インコーポレーテッド ( 米国アラバマ州ガンターズビル所在 ) により「5 4 8 8 - 9 9 1 3」として市販されている工業所有権を有する積層体障壁フィルムの 3 ミルのフィルム。

## 【実施例 9】

## 【0074】

アクリレート接着剤 ( 米国ニュージャージー州ブリッジウォーター所在のナショナル・スターチ・アンド・ケミカル・コーポレーションによる「D u r o - T a k (登録商標) 8 7 - 2 2 9 6」) を用いて 2 ミルのポリエステルフィルムに積層した「B a r e x (登録商標) 2 1 0」の 1 . 2 5 ミルのフィルム。

20

## 【実施例 10】

## 【0075】

0 . 9 2 ミルのポリエステルフィルムを用いたことを除き実施例 9 に同じ。

## 【実施例 11】

## 【0076】

0 . 2 ミルのポリエステルフィルムを用いたことを除き実施例 9 に同じ。

## 【実施例 12】

## 【0077】

カブラー・プロテクティブ・アパレル・アンド・ファブリクス・インコーポレーテッドにより「5 4 8 8 - 9 9 A」として市販されている工業所有権を有する積層体障壁フィルムの 3 ミルのフィルム。

30

## 【実施例 13】

## 【0078】

2 ミルのポリエステルフィルム。

## 【実施例 14】

## 【0079】

2 ミルのポリエステルのヒートシール袋内の袋の中にヒートシールされた「B a r e x (登録商標) 2 1 0」の 1 . 2 5 ミルのフィルム。

40

## 【0080】

経皮システムを包含する各実施例の 3 つのサンプルは、その後、経年劣化を加速するために ( 例えば、約 2 年の保存期間をシミュレートするために )、8 0 のオープン内に 4 日間置かれた。経皮システムは、その後袋から除去され、剥離ライナの除去後に酸性化したメタノールの抽出溶液中に置かれた。システムの入った抽出溶液は、室温で 4 5 分間、超音波で分解された。アリコートサンプルがその後抽出されて高圧液体クロマトグラフィにより試験が行われ、劣化物質及び活性薬物損失の割合が判断及び測定された。

## 【0081】

同じ抽出手順が袋の材料に対して用いられ、そのような材料を吸収した活性薬物 ( 例えば、d - トレオ - メチルフェニデート ) の量が乾燥重量により m g 単位で判断及び測定された。その結果を表 I に示す。

50

【 0 0 8 2 】

【 表 2 】

表 1			
実施例	全劣化量 (%)	薬物損失 (%)	薬物吸収 (mg)
1 *	0 . 1	0	0 . 1 0 8
2	9 . 7	1 0 . 1	0 . 4 4 0
3	2 5 . 3	2 3 . 7	0 . 2 5 4
4	8 . 6	6 . 2	0 . 2 6 5
5	1 5 . 0	1 4 . 1	0 . 2 0 9
6	8 . 3	1 6 . 9	2 . 9 7 9
7	8 . 6	1 9 . 2	3 . 1 8 2
8	8 . 5	1 2 . 1	1 . 6 9 2
9	8 . 7	7 . 9	0 . 1 7 6
1 0	8 . 7	6 . 6	0 . 1 0 7
1 1	8 . 6	6 . 9	0 . 1 1 7
1 2	8 . 7	2 1 . 4	2 . 2 1 7
1 3	8 . 6	4 . 8	0 . 2 0 4
1 4	8 . 7	6 . 2	0 . 1 4 7
* 実施例 1 は、室温で 4 日間維持された実験対照として用いられた。			

10

【 0 0 8 3 】

20

ビニルアセテートの存在下で顕著な薬物損失も観察された。「Barex (登録商標)」及びポリエステルフィルム積層体を用いた実施例は、時間に亘って良好な安定性を明らかにした。

【 0 0 8 4 】

湿気汚染により生じる劣化を制御するために乾燥剤を用いる効果は、実施例 1 0 に説明した材料から成るヒートシールされた  $2.5 \text{ in}^2$  の袋の中に置かれた  $25 \text{ cm}^2$  の経皮システムサンプル (上述のように調製) において試験された。

【 0 0 8 5 】

約 4 0 袋が、水蒸気の透過に対して不透過性の 2 台の乾燥器にそれぞれ置かれた。1 つの乾燥器は、底の内側が乾燥用の塩である硫酸カルシウムの顆粒で覆われた。乾燥器は、その後、経年劣化を加速するために 4 0 及び 7 5 % の相対湿度においてオープン内に置かれた。袋を乾燥器から除去した後、3 つの袋がそれぞれから不規則に選択され、中に収容されていた経皮システムは、剥離ライナを除去した後に、酸性化したメタノールの抽出溶液中に置かれた。システムが入っている抽出溶液は、室温で 4 5 分間、超音波で分解された。アリコートサンプルは、その後抽出されて高圧液体クロマトグラフィにより試験が行われ、主要な劣化物質であるリタリン酸 (RA) 及びエリトロ異性体 (EI) の割合が判断及び測定された。

30

【 0 0 8 6 】

また、同じ抽出手順を用いて、室温での劣化に対する感受性を最小化するために 8 及び 2 % の相対湿度において冷蔵して維持された実験対照群の袋からの 3 つのサンプルにおける主要な劣化物質の量も判断及び測定された。その結果を表 II に示す。

40

【 0 0 8 7 】



【表 3】

表II			
実施例	% R A	% E I	劣化物質の合計%
非乾燥 1	2. 6 0	2. 2 7	4. 8 7
非乾燥 2	2. 5 7	2. 2 6	4. 8 1
非乾燥 3	2. 5 7	2. 2 7	4. 8 1
乾燥 1	0. 3 3	0. 6 9	1. 0 2
乾燥 2	0. 3 4	0. 6 7	1. 0 1
乾燥 3	0. 3 4	0. 6 9	1. 0 3
対照 1	0. 3 4	0. 3 2	0. 6 6
対照 2	0. 3 2	0. 3 2	0. 6 4
対照 3	0. 3 3	0. 3 0	0. 6 3

10

## 【図面の簡単な説明】

## 【 0 0 8 8 】

【図 1】 2 層構造の実施形態における袋の断面図である。

【図 2】 袋が 2 層構造の実施形態における袋である経皮システム収容袋と乾燥剤とを含む製品パッケージの断面図である。

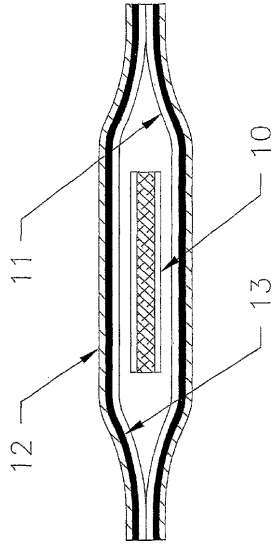
## 【符号の説明】

## 【 0 0 8 9 】

20

- 9 複数の袋
- 1 4 製品パッケージ
- 1 5 乾燥剤
- 1 6 カバーシート
- 1 7 再使用可能な蓋
- 1 8 ベースシート

【図 1】



9

Fig. 1

【図 2】

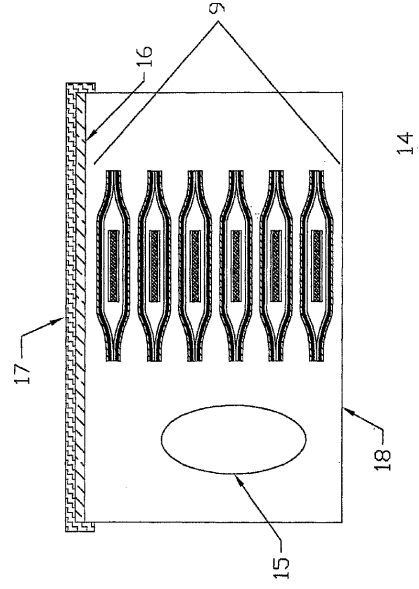


Fig. 2

---

フロントページの続き

- (72)発明者 カニオス デイヴィッド ピー  
アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 1 5 7 マイアミ サウスウエスト エイティーフィフス ア  
ヴェニュー 1 7 5 2 3
- (72)発明者 マンテル ジュアン エイ  
アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 1 7 6 マイアミ サウスウエスト ナインティーセカンド  
アヴェニュー 1 0 8 2 1
- (72)発明者 ジョンソン ポール  
アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 1 3 3 マイアミ サウスウエスト トゥエンティセヴンス  
レーン 2 3 1 5
- (72)発明者 リ チェンシェン  
アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 1 8 6 マイアミ サウスウエスト ワンハンドレッドアンドサ  
ーティーナインス アヴェニュー 1 4 4 6 5

審査官 関谷 一夫

- (56)参考文献 特開2 0 0 1 - 9 9 8 5 ( J P , A )  
特開平 8 - 3 2 5 1 4 1 ( J P , A )  
実開平 7 - 0 2 8 8 5 0 ( J P , U )  
特開平 9 - 2 9 9 4 4 5 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

B65D 81/26  
A61J 1/00  
A61K 9/70