

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-506439

(P2008-506439A)

(43) 公表日 平成20年3月6日 (2008. 3. 6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 J 1/05 (2006. 01)	A 6 1 J 1/00 3 1 O	3 E 0 6 7
B 6 5 D 81/26 (2006. 01)	B 6 5 D 81/26 N	4 C 0 4 7
A 6 1 J 1/14 (2006. 01)	B 6 5 D 81/26 R	
	A 6 1 J 1/00 3 9 O R	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2007-520921 (P2007-520921)
 (86) (22) 出願日 平成17年7月4日 (2005. 7. 4)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年1月15日 (2007. 1. 15)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2005/002446
 (87) 国際公開番号 W02006/008651
 (87) 国際公開日 平成18年1月26日 (2006. 1. 26)
 (31) 優先権主張番号 60/588, 466
 (32) 優先日 平成16年7月16日 (2004. 7. 16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

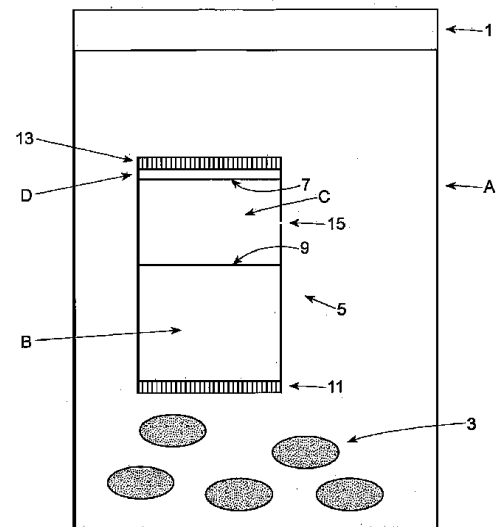
(71) 出願人 397067152
 ファイザー・プロダクツ・インク
 アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
 イースタン・ポイント・ロード
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
 (74) 代理人 100108903
 弁理士 中村 和広

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 低水分及び低酸素レベルを同時に維持するための医薬品包装容器

(57) 【要約】

本発明は、酸素透過性ボトル内に含有される医薬品剤形を取り囲む空気の酸素含量を減少するための装置に関し、製造品の品質保持期間内の当該空気中の相対的に低い水分レベルも維持する。したがって、医薬品包装容器は、第一サブ容器及中の乾燥剤及び第二サブ容器中の自己活性化酸素吸収剤を含有する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

周囲空気中の酸素含量と比較して減少したレベルで内部容積内の空気中の酸素含有量を維持するボトルを含む医薬品包装容器であって、下記：

A) 前記ボトル；

B) 前記ボトル内部に配置された第一のサブ容器内に配置される乾燥剤、

ここで、前記第一のサブ容器は、乾燥剤をボトル内部に晒すように適合されている；

C) 前記ボトル内部に配置された第二のサブ容器内に配置される自己活性化金属を基礎とする酸素吸収剤、

ここで、前記吸収剤は、周囲空気中の酸素レベルよりも小さい酸素レベルで前記容器の内部を減少し及び維持するのに十分な酸素を減少する能力を有し、

前記第二のサブ容器は、前記吸収剤をボトル内部に晒す開口部を有し、前記開口部は、容器内部が 50 % 未満の相対湿度で維持されるように、第二のサブ容器からの水の拡散速度を制限しながら、酸素を捕捉することができる面積を有するを含む、前記医薬品包装容器。

【請求項 2】

前記酸素吸収剤で使用される金属が鉄、スズ、ニッケル、銅、及び亜鉛から選択される、請求項 1 に記載の包装容器。

【請求項 3】

前記開口部の断面積が $0.8 \sim 38 \times 10^{-4} \text{ cm}^2$ の間である、請求項 1 又は 2 に記載の包装容器。

【請求項 4】

前記開口部が $100 \sim 700 \mu\text{M}$ の間の直径を有する穴である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の包装容器。

【請求項 5】

前記ボトルが、前記ボトルの酸素透過性が $3500 \text{ cc mil} / (\text{m}^2 \text{ day atm}) \sim 9500 \text{ cc mil} / (\text{m}^2 \text{ day atm})$ であるような厚さを有する重合性プラスチックから製作される、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の包装容器。

【請求項 6】

前記サブ容器が物理的に分離している請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の包装容器。

【請求項 7】

前記サブ容器が一体のカートリッジの物理的に分離しているコンパートメント（複数）として形成される、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の包装容器。

【請求項 8】

サブ容器（C）に含有される吸収剤から分離される一定量の自己活性化金属を基礎とする酸素吸収剤を含有するように適用された第三のサブ容器（D）を前記ボトル内にさらに含む、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の包装容器。

【請求項 9】

前記サブ容器（D）がサブ容器（B）及び（C）から物理的に分離している、請求項 8 に記載の包装容器。

【請求項 10】

前記サブ容器（D）が、個々のコンパートメントとしてサブ容器（B）及び（C）をも含有するカートリッジ内のコンパートメントとして設計される、請求項 8 又は 9 に記載の包装容器。

【請求項 11】

前記ボトルが、少なくとも一部に医薬として許容される重合体で製作される、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の包装容器。

【請求項 12】

前記乾燥剤がシリカゲルである、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の包装容器。

【請求項 13】

10

20

30

40

50

前記酸素吸収剤で使用される金属が鉄である、請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の包装容器。

【請求項 14】

第二のサブ容器の開口部が 200 ～ 600 μM の間の直径を有する穴である、請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の包装容器。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、酸素透過性ボトル内に含有される医薬品剤形を囲む空気の酸素含量を減少させるための装置に関し、同時に製品の品質保持期間に当該空気中の相対的に低い水分レベルを維持する前記装置に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

酸素によって誘導される薬物分解は、有効期限によって通常示される薬物製品の品質保持期間を制限し得る因子である。非常な酸素感受性である薬物の場合、このような分解は薬物を市場に向かないものさせるか、又は候補化合物を開発から排除させるかもしれない。

【0003】

ある場合には、酸素感受性は、ある種の賦形剤の存在下でのみ生じる。酸化は、標準的なアレニウスに基づく増加温度研究（当該技術分野において「加速寿命試験」として知られる）によって頻繁には加速しないので、薬物開発が開発の後期段階に進行するまで、薬物の酸素感受性が認められない場合が生じ得る。このような開発の後期段階で、再製剤化及び標準的な抗酸化剤の添加は、かなり多くの時間と費用を必要とする場合がある。加えて、新規製剤を用いたより多くの臨床データが必要となるかもしれない。つまり、製剤の変更を必要としない、酸素に基づく薬物の不安定性を減少又は排除するための必要性が、当該技術分野に実在している。

【0004】

薬物開発においてはしばしば、酸素によって誘導される薬物の候補化合物の分解を減少若しくは妨げ、又は着想を実証する前に多くの資金を投入せずに初期の研究のための十分な安定性を提供する必要性が生じるかもしれない。候補化合物が更なる開発用に選択されれば、次に、酸素感受性は、より多くの慣例的な計略によって処理することができる。

【0005】

剤形中の医薬として活性な成分の酸素感受性に加えて、剤形それ自身が水分に感受性であり得る。この感受性は、直接反応（例えば、加水分解）、又は剤形を互いに固着する（「結合する（twinning）」する薬物若しくは賦形剤の可塑化のような物理的効果、又は潮解（大気中の水分の吸収）に起因し得る。これらの理由で、多くの医薬品剤形は、添加した乾燥剤と共に包装される。最も一般的な医薬として許容される乾燥剤は、相対湿度（RH）を 20 % 以下に調節するシリカである。

【0006】

食品保存のための食品産業における金属を基礎とする酸素吸収剤の使用は周知である。このような系において、減少した酸化状態での金属は、水の存在下で酸素と反応し、金属酸化物を形成する。例えば、Mitsubishi Gas Corporation は、酸化を防ぐことによって包装された食品の安定化に使用する Ageless（商標）という商品名で鉄プラス炭酸塩サシェ（sachet）を導入した。他の鉄及び金属を基礎とする吸収剤は種々の塩と結合し、そして、他の追加分の改良物は、通常、粉末の形態又は他の細分された形態中の金属、及び酸素透過性のサシェ内に含有される吸収剤の全ての成分と即座に適合した。金属酸化反応において、水は、大部分のこのような酸素を捕捉する応用において使用される活性化機序を提供する。酸素を吸収するサシェは、酸素を消費

10

20

30

40

50

せずに処理することができる乾燥状態で一般的に保存される。

【0007】

最近、食品産業の会社は、乾燥食品製品に酸素吸収させるために自己活性化酸素吸収剤を導入している。これらは、サシェ中で水分を保持している付加物と金属（通常、鉄）とを組み合わせることに関係がある（例えば、特開昭56-50618及び昭57-31449；及び米国特許第5,725,795号を参照されたい）。欧州特許出願第864630A1及び964046A1は、ヨウ化鉄及び臭化鉄を使用して、水中にもたらしことを必要とせずに、低湿度の環境下で酸素吸収を可能にすることを記載する；しかしながら、本技術の商業的な応用は実現していない。

【0008】

医薬品産業では、薬物を安定化するために酸素吸収剤を用いるいくつかの限定された報告がある。例えば、1984年に、抗炎症剤の錠剤は、6ヶ月間50℃で大型のガラス製（即ち、酸素不透過性）のジャー内で酸素吸収サシェを用いて安定化させた（特願昭59-176247）。除去される酸素の供給源は、入口、即ちジャーの壁面を通じた酸素の透過によるものからではなく、主に上部空間からであった。同様に、特願平8-253638は、ボトル中で窒素を除去するか又は酸素吸収剤を伴うかのいずれかによって、不透過性のボトルで安定化した冷却した医薬品の錠剤について記載する。1990年の刊行物において、眼の軟膏中のL-システインが酸素吸収剤と共に貯蔵された。（即ち、K y u s h u Y a k u g a k k a i K a i h o, “ L - C y s t e i n e O p h t h a l m i c S o l u t i o n S t a b i l i z e d w i t h O x g e n A b s o r b a r ”, 44, 37-41（1990）を参照されたい。）1995年には、ビタミンCの強壮溶液は、ポリオレフィンで被覆した酸素吸収剤を有するボトルキャップを用いて安定化された（特願平6-17056）。米国特許第5,839,593号は、ボトルキャップの裏当てへの酸素吸収剤の取り込みを記載する。より最近では、米国特許第6,093,572号；第6,007,529号；及び第5,881,534号；並びに、P C T 公 開 W O 9 7 3 7 6 2 8 は、非経口剤と共に酸素吸収剤の使用、及び滅菌のためのそれらの具体的な利益を記載する。静脈内（I V）バッグ又は血液バッグとその外側の包装との間の酸素吸収サシェの設置は、商業的な応用に一般的に使用される。シリンジと外側の包装との間に予め吸収剤で満たしたシリンジもまた知られている。E P 0 8 3 7 0 6 9 A 1 は、気体不透過なボトル中でアカルボーズ（a c a r b o s e）を安定化するための酸素吸収剤の使用を開示する。

【0009】

米国特許第6,688,468B2及びEP1243524A2は、透過性包装容器中の医薬品剤形と共に酸素吸収剤の使用を開示する。これらの特許出願に使用される酸素吸収剤は、塩スラリーによって調節された余分の水分を伴う大部分鉄に基づいている。これらの系は、多くの医薬品応用のために十分に実行されるが、ボトル環境内の湿度を55～75%の相対湿度にする原因となり、これは酸素の消費反応が操作のために湿度を必要とするからである。ボトルの環境を乾燥剤を用いて幾分乾燥させることは可能であるが、酸素吸収剤はまた、一般的に乾燥剤によって乾燥され、ボトルの壁面を通じて透過する酸素を除去することにはほとんど効果がないであろう。結果として、ボトル内の酸素レベルは、全品質保持期間を超えて医薬として活性な成分の有益な安定性を提供するために十分に低いままではないであろう。

【0010】

上記で言及した文献の全部において、例えば乾燥剤の使用を通じて、容器内の環境を水分が低い状態に同時に維持しながら、酸素透過性の医薬品容器中の酸素を吸収するための自己活性化酸素吸収剤を使用する方法の記事に関する開示も手引きもない。そうすることは、水を吸収する乾燥剤を用いて、機能するための水を必要とする、自己活性化酸素吸収剤の組み合わせを必要とする。

【0011】

吸収ユニットに近い相対湿度を増加しない鉄を基礎としない酸素吸収剤が、M i t s u

10

20

30

40

50

b i s h i G a s C o r p o r a t i o n 及び S u d - C h e m i e C o r p o r a t i o n による商標登録された P h a r m a K e e p (登録商標) による医薬品と一緒に使用するために市販されている。しかしながら、これらの吸収剤は、制限された吸収能力(典型的には、約 40cc 未満の酸素)のみを提供するが、少なくとも 2 年の典型的な品質保持期間のための透過性の包装容器中で医薬品を保護を与えるには十分でない。30-250cc の一般的なボトルサイズ用に、継続的に十分な酸素吸収を与えるために多くのこのようなユニットを使用することは理論的に可能であるが、医薬品の品質保持期間に低酸素レベルを維持するのに必要とされる非常に多くのものを剤形と共に満たすことは一般的には不可能であろう。

【0012】

10

上記で示した全ての理由のために、少なくとも 2 年の品質保持期間に酸素透過性医薬品包装容器を使用可能な十分何酸素吸収能力を便利さとコスト効率のやり方で提供することができるが、しかし、包装容器内部の相対湿度を 50% 以下、好ましくは 40% 以下、より好ましくは 30% 以下に維持することもできる酸素吸収剤の必要性が残されている。

【発明の開示】

【0013】

発明の概要

本発明は、自己活性化酸素吸収剤を含有する少なくとも 1 つのサブ容器、及び乾燥剤を含有する少なくとも 1 つのサブ容器を含有する酸素透過性ボトルを含む医薬品包装容器を提供する。該サブ容器は、分離しているユニット又は一体、即ち、1 つの分室 (c o m p a r t m e n t) に自己活性化酸素吸収剤を含有し、別の分室に乾燥剤を含有する、本明細書では「カートリッジ」と称する 1 個のユニット内に互いに分離している分室として製作されていてもよい。本発明は、ある課題、即ち、ボトルの内部は、酸素感受性医薬品を保護するために低酸素レベルで維持され、同時に水分感受性医薬品及び／又は剤形を保護するために低水分レベルで維持されることを解決する。たとえ自己活性化酸素吸収剤が機能するために水分を要求し、それが存在するサブ容器又は分室がボトルの内部に晒されているとしても、この二重の保護が起こる。

20

【0014】

1 つの側面において、本発明は、ボトル外部の空気中の酸素含量と比較して減少したレベルで医薬品ボトル内部の空気中の酸素含量を維持する方法を提供し、該ボトルは、少なくとも部分的に医薬品として許容される酸素透過性材料で製作され、同時に、50% 未満の相対湿度で該内部の空気を維持し、下記の工程：

30

前記ボトル内に、第一及び第二のサブ容器を設置すること、

乾燥剤を含有する前記第一サブ容器が前記ボトル内部に前記乾燥剤を晒すように適用すること、

第二サブ容器が自己活性化金属を基礎とした酸素吸収剤を含有すること、

前記吸着剤が周囲(即ち、ボトル外部)の空気中の酸素レベルよりも小さいレベルで前記内部空気の酸素含量を減少させ及び維持するのに十分な酸素を減少させる能力を有すること、

前記第二サブ容器が前記吸着剤を前記ボトル内部に晒す開口部を有し、当該開口部が前記ボトル内の前記吸収剤によって酸素を捕捉することができ、同時に前記ボトル内部が 50% 以下の RH、好ましくは 40% 以下の RH、より好ましくは 30% 以下の RH に維持されるような前記第二のサブ容器からの水の拡散速度を制限する面積を有することを含む。

40

【0015】

第二の側面では、本発明は、周囲空気の酸素含量に比べて減少したレベルで内部容積内で空気の酸素含量を維持するボトルを含む医薬品包装容器を提供し、下記：

A) 少なくとも部分的に酸素透過性材料で製作される前記ボトル、

B) 前記ボトル内部に配置された第一のサブ容器中に配置された乾燥剤、

前記第一のサブ容器は前記乾燥剤を前記ボトル内部に晒すように適用される、

50

C) 前記ボトル内部に配置された第二のサブ容器中に配置された自己活性化金属を基礎とする酸素吸収剤、

前記酸素吸収剤は周囲空気の酸素レベルよりも小さい酸素レベルで前記ボトル内部を減少し及び維持するのに十分な酸素を捕捉する能力を有し、

前記第二のサブ容器は前記吸収剤を前記ボトル内部に晒す開口部を有し、前記開口部は、前記ボトル内部が50%以下のRH、好ましくは40%以下のRH、より好ましくは30%以下のRHで維持されるように前記第二のサブ容器からの水の分散速度を制限しながら、酸素を捕捉することができる面積を有するを含む。

【0016】

最良の態様では、ボトルは密封され、そして、シールがない場合に本発明を実施することができるが、好ましくはシールされる。

用語「ボトル」は、一般的なものであり、酸素透過性材料から少なくとも部分的に製作される医薬品容器の任意の型又は形状を含むことが意図される。「医薬品ボトル」は、製作される酸素透過性材料が医薬として許容されるものである。つまり、「ボトル」は、伝統的な四角若しくは球形のプラスチックボトル、ジャー、バッグ、ポーチ、又はその他の医薬として許容される容器を含む。

【0017】

「相対湿度」は、時として本明細書中で「RH」として省略され、通常の意味を有し、即ち、同温度で飽和した湿度に対する実際の湿度の比率である。

本明細書中に開示される「包装容器」は、医薬品ボトルの組み合わせを意味し、その中に配置された自己活性化酸素吸収剤及び乾燥剤を有し、それぞれが各サブ容器に含有され、ボトルは、多くの（通常は予め決定される）固体医薬品剤形、典型的には錠剤又はカプセル剤によって充填されることが意図される。ボトルの「内部」又は「内側」は、一度、上記の(B)及び(C)で記載した第一及び第二のサブ容器、又は下記に記載される追加のサブ容器若しくはカートリッジを充填し及び含有すると、空いている、即ち、占有していない容積を意味する。空いている容積はまた、このような充填されたボトルの「上部空間」として当該技術分野において意味され、一般的に10~100ccの間である。上部空間の量は、1個より多くの酸素吸収サブ容器がボトルに添加され得るので重要ではない。一般的に、医薬品ボトルの典型的なサイズ、及び医薬ボトルを製作するのに使用される既知の酸素透過性プラスチックを酸素が透過する速度を与えると、酸素吸収サブ容器は、直径にして100~700ミクロン、好ましくは200~600ミクロンである穴（覆われていない）を有するように実施される。この穴は、一般的には丸であり、それはドリルを用いて実施することができるためであるが、形状は重要ではなく、均等な範囲を有する他の形状もまた使用することができる。代替の態様において、大きな穴は実施され、そして、一般的に0.05~0.2の間の多孔性、及び0.5~2.5mmの間の厚さを有する微孔性材料で被覆され得る。適したメンブレンは、例えば、General Electric Osmonics (GE Water Technologies, Treviso, PAの部局) 及びMillipore Corporation (Billerica, MA) から幅広く商業的に利用することができる。細孔領域の総量は、多孔度×領域として定義され、上述される面積を有する穴の領域に均等であるべきである。

【0018】

酸素透過性ボトルは、シール又は密封された場合、妥当な品質保持期間を超えて含有された活性な医薬成分の酸化的分解を引き起こすのに十分な酸素を許すであろう材料で作られたものを意味し、「妥当な品質保持期間」は、通常は6ヶ月と3年の間、典型的には2年である。このような材料は、産業上一般的に使用され、さらに上記で検討し同定した任意の医薬として許容され利用可能なプラスチックを含む。上記のように、ボトルは、医薬品剤形、並びに上記の少なくとも2個のサブ容器(B)及び(C)で充填されると、製造作業の一部として密封され及び好ましくはシールされるものである。妥当な品質保持期間中の含有される活性な医薬成分又は化合物の0.2%より多くの酸化的分解を可能にする

任意の酸素透過性ボトルは、本発明から利益を受けることができる。ボトルの形状は重要ではない。

【0019】

用語「自己活性化酸素吸収剤」は、酸素と化学的に結合するように酸素と反応することによって、一般的には酸化金属を形成することによって、酸素を除去する金属を基礎とする物質を意味する。用語「活性化」は、金属を基礎とする物質が酸化金属形成反応を促進する水（即ち、反応物質として）の存在を要求することを意味する。本発明に有用な酸素吸収剤は、「自己活性化」であり、酸化物形成を可能にするのに必要とされる水を含むユニットして販売されることを意味し、水は、通常、物質を制御する湿度の形態で、典型的には塩又は糖の水性スラリーで存在し、このような組成物は、密閉した環境中で特定の湿度を維持するために設計される。好ましい金属は、表面積を増加させるために粉末にされた元素鉄である。有用である他の金属は、それほど好ましくはないが、ニッケル、スズ、銅及び亜鉛を含む。

【0020】

酸素吸収剤は、ボトルが密封され又はシールされると、ボトル外部の周囲空気、例えば倉庫若しくは船倉、又は他の貯蔵環境若しくは輸送手段における周囲空気の酸素レベル以下であるレベルまで、ボトル内の空気の酸素含量を減少する。その後、吸収剤は、好ましくは10.0%（即ち、上部空間の体積に基づく体積比）以下、好ましくは3.0%以下、より好ましくは1.0%以下、最も好ましくは0.5%以下のレベルで上部空間の空気中の酸素を維持する。

【0021】

サブ容器（B）及び（C）は、物理的に分離している容器として実施することができ、製造過程において別々にボトルに添加される。好ましい態様において、及びさらに下記に開示するように、サブ容器（B）及び（C）は、本明細書中で「カートリッジ」として言及される1個のユニットの物理的に分離している分室（複数）として形成される。このようなカートリッジを検討する場合、その中の分室は、（B）、（C）などとして示され、サブ容器（B）、（C）等について上記で与えた文字記号に対応する意味を有する。カートリッジは、適した成形操作によってプラスチック（本明細書中に開示した酸素透過性プラスチックを含む）から好都合には製作することができる。

【0022】

さらに好ましい態様は、下記に説明され、前記ボトル中に、別々の量の自己活性化金属を基礎とする酸素吸収剤をサブ容器又はキャニスター（c a n i s t e r）分室（C）中のそれから含有するように適合した第三のサブ容器又はカートリッジの封入に関する。この第三のサブ容器又は分室は、ボトルが貯蔵、輸送、及び／又は販売のために密封され又はシールされると、ボトルの上部空間に初期に含有した酸素を急速に減少し又は除去するように機能する。好ましくは、（D）は、その中の個別の分室として（B）及び（C）をも含有するカートリッジ内に第三の分室として設計される。この第三のサブ容器又は分室は、上部空間に初期に存在する酸素を除去するために設計されるため、ボトルが密封され又はシールされると、上部空間に初期に存在する酸素とおおよそ化学量論的に反応するのに十分な金属及び水だけを含有するのが好ましい。上部空間からの酸素除去を促進するために、第三のサブ容器又は分室は、好ましくは、自己活性化酸素吸収剤を含有するサブ容器又は分室（C）に提供された開口部と比較して、酸素の流入が3日未満で3%（v/v）以下、好ましくは3日で2%以下まで上部空間の全体を捕捉することを可能にするように透過性を有する多孔性メンブレンの形態で開口部を有する。サブ容器又は分室（D）における非常に大きな多孔性領域を提供することは、急激な酸素除去をもたらす、したがって、ボトルが密封され又はシールされると、相対的に酸素不含環境を急速に実施することができる。その後、サブ容器又は分室（C）は、相対的に低いレベルで酸素を維持する。

【0023】

以下、本発明は、その中のカートリッジ及び分室を参照することによって記載されるであろうし、これは便利で容易な記載のためであり、以下に記載したカートリッジ及び分室

がまた別々のサブ容器として均等に実施できることが理解されよう。

【0024】

乾燥剤を含有する分室（B）に開口している入口はまた、分室（C）の開口部によって与えられるボトル内部への入口よりも相対的に非常に大きく、それ故、ボトル内部に開かれている。分室（B）の乾燥剤を上部空間に晒す開口部分は、好ましくは、分室（B）からの乾燥剤の流出を避けるために、大きな細孔領域を有するメンブレンの形態である。その代わりに、ドリル穴のような多数の小さな開口部は、メンブレンの代わりに別々に実施することができる。キャニスター分室（C）の開口部より相対的に非常に大きい分室（B）の全開口部表面領域を作製することによって、ボトルの内部は、相対的に乾燥を維持し、（水を含有する）酸素を吸収する分室（C）の内部よりも多く乾燥している。しかしながら、この領域は、乾燥剤を用いて典型的に維持されるよりも、幾分高い値でボトルAにおいて相対的湿度を与えるように限定されもよい。これは、分室（C）からの水分喪失を最小限にするのに役立つ。サブ容器（B）の開口部領域の全領域は、該領域が穴又は多孔性メンブレンの形態であるかどうかに関わらず、典型的には少なくとも 0.3 cm^2 、好ましくは $0.3 \text{ cm}^2 \sim 0.4 \text{ cm}^2$ の間である。

【0025】

詳細な説明

図1は、包装された製品の延長された期間、低水分で酸素吸収を提供するように設計された本発明の好ましい態様を説明する。図1において、「A」は、一般的に、酸素透過性プラスチックで全体又は部分的に製作される医薬品ボトルを表す。ボトルAは、好ましくはシールされ、最も好ましくは、金属ホイール、及びボトルとホイールの結合を生ずる接着剤から作られる熱誘導シール（HIS）1を用いてシールされる。医薬品剤形3、好ましくは錠剤、カプセル剤等は、医薬品ボトルA内に配置される。一般的に5として設計されるカートリッジもまた医薬品ボトルA内に配置され、説明だけの目的で、3個の分離している分室B、C及びDから構成され、分離剤7及び9によって互いに分離され、キャニスター5の残りとして同じ材料から好ましくは製作された壁であり、例えば成形過程の一部としてそれと一体化して製造される。分室Bは、シリカゲルのような乾燥剤（示されていない）を含有し、多孔性メンブレン11の手段によってボトル内部に晒され、それによって、分室（B）とボトルの上部空間との間に相対的に自由な交換を可能にし、ボトルA内部に湿った空気が入り、乾いた空気が分室に残る。第二の分室Dは、ボトルAの初期の上部空間の酸素を除去するのに十分な量で存在する自己活性化酸素吸収剤を含有する。分室Dは、酸素の捕捉を生ずるボトルAの上部空間の酸素を含有する空気に分室Dによって相対的に自由な接近を可能にする。第三の分室Cは、製品の品質保持期間にボトル壁を通して透過する酸素を捕捉するために十分な自己活性化鉄吸収剤（即ち、金属及び水分）を含有する。分室Cは、穴、管又は微孔性フィルターの形態で実施可能な開口部15を含有する。開口部の断面積は、ボトルAに酸素の移入速度を適合するのに十分な酸素捕捉速度を与えるようなものであるが、しかしながら、この面積は、医薬として活性な成分の全品質保持期間、分室に適度な水分が存在するように（即ち、酸化金属形成を可能にするために）、開口部が分室Cからの水分喪失の速度を制限するようなものである。いくらかの水分は、分室（C）から逃れるが、しかし、その速度は、サブユニット「D」の乾燥剤の水分吸収能力と比べて小さい。これは、本発明の重要な特徴であり、即ち、分室（C）の開口部（又は複数）の断面積である。一方、この領域は、製品の品質保持期間のボトルの内部から効率的に酸素を捕捉するのに十分大きなものであり、それによって、医薬製品の酸化的分解を排除し又は減少する。一方、この領域は、品質保持機関の乾燥剤によって除去し得るもの以下まで分室（C）から逃れる水分量を制限するのに十分小さい。

【0026】

前述したように、開口部は、円形の穴として実施する場合、 $100 \sim 700$ ミクロンの直径を有し、約 $0.8 \times 10^{-4} \sim 38 \times 10^{-4} \text{ cm}^2$ の断面積に対応する。開口部の形状は重要ではなく、均等な断面積を有する他の形状は等しく効果的に実施することができる。

。

10

20

30

40

50

【0027】

図2は、直径が変化する1本の管を有するバリエーを通して、開口部の直径の関数（例えば、分室（C））として乾燥剤シリカゲルによって捕捉される水分の速度における（実験的に決定した）変形を示す。グラフ中のデータ点は、外部環境を40℃及び75%の相対湿度（RH）を維持しながら測定した。グラフは、高湿度の分室（C）を有するカートリッジの外への水分の移動速度が開口部の適したサイズを選択することによって予測できる方法で制御できることを示す。

【0028】

図3は、開口部（即ち、管）の断面積の関数として、その中に実施された1本の管を有するバリエーを通して鉄による酸素の捕捉速度を示す。データは、酸素の捕捉速度、即ち、分室（C）によって、開口部のサイズに依存した予測できる方法で制御できることを示す。

【0029】

図1において、医薬品容器Aは、医薬品剤形を分配するためのボトル又は他の容器である。ボトルは、機械的な害から剤形を保護し、その中に含有した剤形を環境における光や汚染に晒すのを制限するために設計される。ガラスボトルは、ある場合には、酸素及び水分に対するガラスの低い（本質的に無い）透過性により効果的に機能し、本発明の範囲内である。しかしながら、ガラスによる破損の危険性及び作業の追加費用により、ボトルは、好ましくは、通常は全体的に、プラスチックで作製され、本質的にはこのようなプラスチックの全部が種々の程度で酸素透過性である。医薬品ボトルの製作における使用に適したプラスチックは、一般的に、低密度ポリエチレン（LDPE）、高密度ポリエチレン（HDPE）、ポリプロピレン（PP）、ポリスチレン（PS）及びポリカーボネート（PC）のようなプラスチックを含む。これらの材料の酸素透過性は、PSについての3500cc mil / (m²日atm) からLDPEについての9500cc mil / (m²日atm) までの範囲にある。他の適した包装容器材料は、ポリエステル（PET、PEN）、ナイロン、ポリ塩化ビニル（PVX）、ポリ（塩化ビニリデン）（PVC）、ポリ（テトラフルオロエチレン）など、及び1つ又はそれより多くのこのような材料の層を含有するラミネート（laminated）を含む。本発明は、好ましい態様において、医薬品ボトルに添加することができ、酸素レベル及び水分レベルにおける有意な減少（上記で開示した透過速度でのこのような減少を含む）を与えるカートリッジを提供する。

【0030】

酸素透過性ボトルを予め決定した量の酸素感受性薬物及び本発明に係るカートリッジで充填して、次に、例えばひねって閉める蓋でキャップし、又は栓をし、又はシールすることによってボトルを密封する。ボトルがシールされる場合、好ましいシールは、熱誘導シール（HIS）である。他の有用なシールは、感圧接着剤、熱接着剤、光硬化（photocured）接着剤、及び二成分混合物接着剤（例えばエポキシ樹脂類）のような接着剤を含む。接着はまた、接着剤を要求しない超音波溶接のような技術によって行うことができる。単位剤形の欠けや割れなど内容物の任意の損傷を防止するために、シール前にパッキング材料（例えばコットン）をボトルに場合によっては添加もよい。HISは、剤形を環境から保護する手段、及び、任意の混入を防止する（及び明らかにする）手段として、プラスチックボトルの口をシールするのに製薬業では一般に使用されている。誘導シールとボトルは、許容されるシールを達成するために適合しているのが好ましい。誘導シールの手順は当業者には周知である。詳細な記載については、“Induction Sealing Guidelines”, R. M. Cain (Kerr Group, Inc.), 1995年、及び、W. F. Zito “Unraveling the Myths and Mysteries of Induction Sealing”, J. Packaging Tech., 1990年を参照されたい。

【0031】

酸素に晒された結果として、分解し易い酸素感受性医薬化合物を含有する任意の医薬品剤形3は、医薬品ボトル内に配置することができる。酸素に晒したことにより分解を受け

10

20

30

40

50

る酸素感受性材料の例には、アミン類（塩又は遊離塩基として）、硫化物類、アリル型アルコール類、フェノール類、アルコール類、アルデヒド類等のような材料が含まれる。加えて、いくつかの塩基性の医薬として活性な材料又は化合物、特にpKa値が約1～約10の範囲、より具体的には約5～約9の範囲のアミン類は、しばしば酸素分解を受けやすく、したがって、本発明から利益を得ることができ、並びに、いくつかの医薬として活性な材料又は化合物は、 Ag/Ag^+ に対して約1300mV未満又はそれに等しい、より好ましくは Ag/Ag^+ に対して約1000mV未満又は等しい酸化還元電位を有する。適した医薬として活性な化合物は、アトルバスタチン（特に非結晶質形態で使用される場合）、偽エフェドリン、チアガビン(t i a g a b i n e)、アシトレチン(a c i t r e t i n)、レシンナミン、ロバスタチン、トレチノイン、イソトレチノイン、シムバスタチン、イベルメクチン、ベラパミル、オキシブチニン、ヒドロキシウレア、セレジリン、エステル化エストロゲン類、トラニルシプロミン、カルバマゼピン、チクロピジン、メチルドーパヒドロ、クロロチアジド、メチルドーパ、ナプロキセン、アセトミノフェン(a c e t o m i n o p h e n)、エリスロマイシン、ブプロピオン、リファペンチン、ペニシラミン、メキシレチン、ベラパミル、ジルチアゼム、イブプロフェン、シクロスポリン、サクイナビル、モルヒネ、セルトラリン、セチリジン、N-[[2-メトキシ-5-(1-メチル)フェニル]メチル]-2-(ジフェニルメチル)-1-アザビシクロ[2.2]オクタン-3-アミン等を含む。本発明は、酸化に対して高エネルギー剤形を安定化するのに特に適している。高エネルギー剤形の例には、非結晶質形態、及び小粒子サイズの剤形が含まれる。薬物の高エネルギー形態の好ましい例は、EP1027886A2及びEP901786A2（各々、参照により本明細書中に援用される）に記載される腸溶性重合体と併用して分散剤としての薬物を噴霧乾燥させることによって調製することができる。適した腸溶性重合体は、特許出願WO0147495A1、EP1027886A2、EP1027885A2、及び米国出願第2002/0009494A1（参照により本明細書中に援用される）に記載されるものを含む。

【0032】

本発明は、追加的に、剤形中の賦形剤を酸化的分解に対して安定化することができる。例えば、変色、薬物の活性成分との有害な反応性、又は溶解率若しくは分解率など剤形性能の変化へと導く分解である。医薬製剤に一般的に使用され、本発明の適用によって安定化できる賦形剤の非排他的な例は、ポリ（エチレンオキシド類）、ポリ（エチレングリコール類）、及びポリ（オキシエチレン）アルキルエーテル類を含む。

【0033】

本発明は、酸化的分解又は脱色の程度の減少を提供するが、このような分解又は脱色は、光吸収分析又は反射分光分析及び／又はクロマトグラフィー分析、特にHPLC分析によって測定できる。本発明は、このような分解を全体的に除去する必要はないが；しかしながら、本発明の実施により、本明細書中に開示されるカートリッジ／酸素吸収剤がない状態で貯蔵した試料と比較した場合に、少なくとも約20%、より好ましくは約50%、そして、最も好ましくは約75%の分解を好ましくは減少する。

【0034】

カートリッジの形状は重要ではないが、本明細書中に記載されるカートリッジは、高速ボトル挿入を促進するために一般的に管状の形態であり得る。カートリッジは、キャニスター、即ち、所望の数の分室を有し、充填を促進するために開くことができる端の分室のいずれか又は両方を有する管状の容器であることができる。管の端は、所望の通り、平ら又は円形、凸状又は凹状であることができる。カートリッジは、適した鋳型及び成形過程を用いて、典型的には、温度形成が可能な重合体を用いる注入成形によって当該技術分野に既知なものとして製作することができる。

【0035】

乾燥剤（サブ容器又は分室B）は、医薬品包装容器に低い相対湿度を提供する。本発明の実施に使用するための乾燥剤は、任意の利用可能な乾燥剤であることができる。好ましい乾燥剤は、ボトル内への水分の移入及び自己活性化酸素吸収剤によって発せられる水分

10

20

30

40

50

の組み合わせを操作するのに十分な能力を有する、製薬業において一般的に使用されるものを含む。適した乾燥剤は、R. L. Dobson, J. Packaging Technol., 1, 127-131 (1987) に開示される。好ましい乾燥剤は、シリカゲルである。乾燥剤は、サシェ、カートリッジ、又はキャニスターの形態で供給することができる。

【0036】

湿度の負の効果から剤形の保護をなお提供しながら、分室Cから水分喪失を最小限にするレベルで、ボトルA内の相対湿度を維持することが望まれる。この効果に対して、バリアー11は、水分の移動速度を制限するために作製され得る。この速度の制限は、幾分制限した水分の透過性のメンブレンを用いて（材料又は厚さによって）、又は適切な透過性を有する材料の適した選択によって達成することができる。この材料及び表面領域の選択は、実験に基づいて行うことができ、使用される剤形の具体的な水分感受性に依存する。一般的に、水分に対するバリアー11の透過性は、ボトルA内の相対強度を40%で又はそれ以下のRH、より好ましくは30%以下のRHで（参照として、30℃、及び75%のRHの貯蔵条件下で）維持されるものが望まれる。

【0037】

使用される乾燥剤の量は、外部環境の湿度に依存して、貯蔵期間中、医薬品ボトルの壁を通じての水分の移入を操作するのに十分であることが好ましい。30℃及び60%のRHの条件については、40%以下のRHに保たれた内部湿度を有する60ccのHDPEボトルへの水の透過速度は、約0.25mg/日（91mg/年）と推測される。加えて、酸素吸収剤から水分喪失を操作するのに十分な乾燥剤があることが好ましい（下記に検討されるように約146mg/年と推測される）。シリカゲルは、約0.5mg H₂O/mgシリカで40%以下の相対湿度を維持する適切な能力を有する。つまり、サブ容器又は分室Bに設置されるシリカゲルの量は、475～1100mgの間であり、分室の開口部サイズに基づき、妥当な品質保持期間中の外部透過からの水分及び吸収剤分室（C）から内部的に逃れる水分の両方を吸収するであろう量である。水の異なる透過率を有する異なるボトル材料、上部空間の容積、並びに温度及び相対湿度の異なる条件について類似の計算を行うことができることを当業者は認識するであろう。カートリッジ分室は、医薬品成分の直接接触から乾燥剤を物理的に分離するが、医薬品包装容器の内部からの水分を捕捉されるように構築される。

【0038】

カートリッジの分室Dは、医薬品ボトルAの上部空間から酸素を急速に酸素を除去することができる自己活性化酸素吸収剤を含有する。この吸収剤は、好ましくは鉄を基礎とする吸収剤であり、吸収剤分室（C）内に配置された自己活性化酸素吸収剤と同じ材料であり得る。金属が酸素を捕捉することができるように、水分供給源が提供されなければならない。本発明において、商業的に利用可能なように、この水分供給源は、塩又は糖スラリーの形態で提供されるのが好ましい。分室Dは、ボトルAの内部の上部空間から酸素を急速に除去するように設計されているので、数日間機能することが必要であるに過ぎず、つまり、相対的に少量の吸収剤だけを必要とする。したがって、分室Bの乾燥剤が水分を奪い合うので、水分を急速に枯渇するであろうが、分室（D）の吸収剤は、高い相対湿度で存在することができる。好ましくは、分室Bの湿度供給源は、約50%以上；より好ましくは約60%以上；さらにより好ましくは65%以上の相対湿度（RH）を維持する。好ましい水分供給源は、塩又は塩混合物である。特に好ましい塩は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、及び硫酸カリウムである。分室Dは、医薬品剤形との直接接触から自己活性化酸素吸収剤を物理的に分離するが、医薬品包装容器の内部からの酸素が捕捉されるように構築される。好ましい分室（D）は、サシェを含有し、ここで、閉じ込め袋は多孔性（例えば織った）材料から製作される。その代わりに、カートリッジ分室（D）はそれ自身、例えば多孔性の織物又はメンブレンで覆われた開かれた断面を有することによって、多孔性であることができる。

【0039】

ボトルAの上部空間の酸素量は、ボトルの容積を測定し、剤形の容積を差し引き、及び（酸素の存在量を説明するために）残っている体積を5で割ることによって決定することができる。例えば、剤形で半分満たしている約60ccのボトルでは、上部空間の容積は、約6ccの酸素となるであろう。酸素を除去するために使用される鉄の量は、移入による任意の酸素を排除して、少なくとも化学量論的に十分であるべきである。鉄による酸素を捕捉する能力は約300cc/gであるので、60ccボトルの上部空間の酸素を除去するのに必要な鉄の最小量は20mgである。したがって、このサブユニットについての鉄の量は、20～100mgの間であることが好ましい。

【0040】

分室Cは、ボトル内への酸素の移入速度を酸素を捕捉する比較され得る速度を用いて均衡にすることによって、製品の妥当な品質保持期間中に医薬品ボトル内の酸素レベルを低いままにすることができるように十分な酸素吸収剤を含有する。同時に、分室Cからの水分喪失速度は、乾燥剤によりボトルAの全体の水分レベルは低いままであるように十分に低く、そして、品質保持期間中の鉄の活性化のためのサブユニット内で必要とされる相対湿度を提供するのに十分なサブユニット中の水が残存する。これらの相反する反対の目的は、速度調節ポート（図1の15）と組み合わせて、低い透過性のカートリッジ分室に入れられた酸素吸収剤と水分調節要素を用いて満たされ得ることが決定されている。優先的に、カートリッジは、医薬品成分との接触に関して安全であると考えられるプラスチック及び金属材料から作製される。好ましい材料の例には、ポリエチレン（PE）、ポリスチレン（PS）及びポリ塩化ビニル（PVC）のようなプラスチックが含まれる。カートリッジは、透過性プラスチックから作られるが、（穴又はメンブレンとは対照的に）これらの材料を通して移動する酸素及び水分の実際の量は、低い表面積によって低く、ボトルA内の酸素及び水分レベルを有意に影響を与えない。速度調節ポートは、十分な酸素移動を許している最中に水分の移動を制限する特性を有する。

【0041】

図2は、40℃で75%RHになるように調節された試験環境からシリカゲルの固定量を有するサブ容器への水分の移動速度を示し、このサブ容器は1個の開口部を有し、その中で管として、その環境からの水分のための唯一の入口として実施される。管を通じて移入する水の量は、時間及び管の直径の関数として監視した。これらのデータは、自己活性化酸素吸収剤分室（C）からボトルAの上部空間への水分の移動速度を計算する基礎を提供する。この移動速度が計算されると、順に、分室（B）に必要なとされる乾燥剤の量を計算するために使用され得る。

【0042】

一例として、医薬品応用に効果的に機能するために、ボトルAの相対湿度は、約50%以下のRH、より好ましくは30%以下のRHで維持され、一方、分室（C）のRHは、好ましくは40～70%、より好ましくは50～60%である。したがって、試験システムからの水分移動速度（75%RHから10%RH）は、値を

$$(75 - 15) / (60 - 30) = 2$$

{式中、

75は、試験環境のRH（%）であり、

15は、乾燥剤によって維持されるRHであり、

60は、機能する酸素吸収剤についての最小限の所望のRHであり、

30は、上部空間の所望のRHである}

で割ることによって、想定される製品中の相対湿度（60%RHから30%RH）を考慮するために補正することができる。

【0043】

図3は、類似の管を通して鉄の酸素吸収剤への酸素移動速度を示す。この場合、固定した酸素容積の酸素枯渇は、測定のために使用した。再度、酸素移動速度を管のサイズの関数として監視した。酸素捕捉の所望の速度、及び、したがって、穴又は管の直径は、酸素捕捉剤が医薬品包装容器内への酸素透過を操作するために、そして、低酸素レベル（例え

ば、1%)を維持するために必要であろうという事実を考慮する必要がある。圧力差が試験で使用されるものから増加するので、管(又は他の開口部)は、したがって、酸素拡散速度における増分差を奪い合うのに十分に大きい穴を有しなければならない。この後者の速度が、試験の0~20.8%酸素から最終製品中の0~1%の酸素まで続く圧力差に比例するべきなので、図3のグラフから見られる対応する酸素速度は20.8を掛けるべきである。

【0044】

医薬品包装容器に入る酸素量を決定するために、 60 cm^3 の表示された容量及び37 mil (0.94 mm)の壁の厚さを有する高密度ポリエチレン(HDPE)で作られた丸底フラスコが代表的な試料として使用することができる。ボトルが4 cmの直径であり、7.3 cmの高さ(実際には、この近似よりも小さい表面積を与えるように先細になるであろう)である場合、表面積は約 100 cm^2 となるであろう。ボトルの材料としてHDPEを使用し、1%の酸素で維持するように医薬品包装容器の内部を仮定した場合、ボトル内への酸素透過速度は下記：

$$4000\text{ cm}^3\text{ mil} / (\text{m}^2\text{ d atm}) \times (0.18 - 0.009)\text{ atm} \times 0.01\text{ m}^2 / 37\text{ mil} = \text{O}_2\text{の}0.18\text{ cm}^3/\text{日}$$

のように計算することができる。

【0045】

上記で検討した20.8の値及び因子を用いて、 60 cm^3 HDPEボトル(酸素を1%までもたすために)についての酸素要求性を満たす穴のサイズは、直径にして約500 μm であると決定することができる。

【0046】

この直径で、水の喪失量は、図2のグラフから0.87 mg/日と推測することができる。上述のように構想されるシステムについてこれを補正することによって、この値は0.43 mg/日となる。

つまり、図2及び3に例示されるようなデータの使用は、当業者に承認されるであろう。図3を用いて、酸素を効率的に捕捉する(酸素吸収剤)分室(C)における開口部のサイズを計算することができる。図2は、分室からの対応する水分喪失及び必要とされる乾燥剤の量を決定するために使用することができる。

【0047】

水分及び酸素の移動速度を調節する分室(C)の開口部(図1中の「15」)は、下記の方法で製造することができる：

(1) 1個の穴は開口部として使用することができる。穴は、好ましくは、100~700 μm の間；より好ましくは200~600 μm の間の直径を有する。穴は、円柱状(平行側面を有する円)、円錐状(傾斜した側面を有する円)、又は長方形であることができる。穴は、当該技術分野において既知の任意の技術によって作製することができる。穴を形成するための特に好ましい方法は、機械的な、超音波の、又はレーザーのドリルを用いてカートリッジを通してドリルで穴を開けること、又は例えば注入成形によって適所に分室の穴を形成することを含む。非常に多孔質な材料又はメッシュは、キャニスターのカートリッジから粉末が逃れるのを妨げるためにこの穴と連結して使用することができる。メッシュの直径は、サブユニット中の微細粒子より小さく、好ましくは約15 μm より小さいものであるべきである。

【0048】

(2) 管はポート領域を通して設置される。管は、好ましくは、100~700 μm の間；より好ましくは200~600 μm の間の内径を有する。管は、好ましくは、接着剤を用いて、又は近接する壁を溶融することによってポート領域でカートリッジにシールされる。管の長さは、1~25 mmの範囲であることができる。非常に多孔質な材料又はメッシュは、キャニスターのカートリッジから粉末が逃れるのを妨げるために、この管と連結して使用することができる。メッシュの直径は、サブユニット中の微細粒子よりも小さく、好ましくは約15 μm より小さいものであるべきである。

【0049】

(3) 微細孔メンブレンはポート領域に設置される。このフィルターは、水分及び酸素の拡散を制限する。好ましくは、微細孔メンブレンは、0.05～0.20の間の多孔性、及び0.5～2.5mmの厚さを有する。好ましいメンブレンの直径は、100～1000 μm の間である。

【0050】

分室(C)の活性な酸素吸収剤は、鉄が好ましい。鉄は、好ましくは、還元された形態である(即ち、 Fe^0)。鉄は、細分化され、微粉状にされ、粉碎され、電気分解され、又は別な方法で処理され、当該技術分野において既知であるような微細粉末を形成することができる。本発明において使用される鉄の量は、医薬品包装容器「A」の透過性及び貯蔵期間に基づいて最適化することができる。代表的な例として、上述される丸型HDP Rボトルを用いて、捕捉されるために必要とされる酸素量は、約66 cm^3 /年である。約300 cm^3 /gの鉄についての酸素吸収能力に基づく、分室(C)(図1)で必要とされる鉄の量は、約220mgである。喪失用に組み込むために、したがって、サブユニットは、好ましくは、約225～500mgの間の鉄を含有する。

【0051】

鉄が酸素を捕捉することができるように、水分供給源が提供されなければならない。本発明において、この水分供給源は、塩又は糖のスラリーの形態で提供されることが好ましい。水分を調節する材料は、酸素吸収剤の分室の水分を調節することができるはずである。分室(C)からの水分喪失速度が分室(C)と医薬品ボトルの上部空間それ自体との間の相対湿度における相違に比例するため、酸素を捕捉する活性を可能にする十分な水分を与えている最中にできるだけ低い分室(C)の相対湿度を作ることが望ましい。したがって、分室(C)の湿度を40～70%の間のRH;より好ましくは50～60%の間のRHまで調節することが好ましい。湿度を調節する塩又は糖のスラリーは、無機若しくは有機塩又は塩混合物、糖又は糖混合物、又は塩及び糖の混合物であり得て、ただし、このような材料は、所望の範囲まで相対湿度を調節できることを条件とする。当該相対湿度を調節するために特に好ましい材料には、塩化ナトリウム、硝酸カルシウム、硫酸水素ナトリウム、塩素酸ナトリウム、ヨウ化カリウム、臭化ナトリウム、酢酸マグネシウム、硝酸ナトリウム、塩化アンモニウム、硝酸カリウム、臭化カリウム及び硝酸マグネシウムが含まれる。幾分の水が本発明の使用で除去されとしても、使用される塩又は糖の量は、相対湿度の所望の調節を提供するのに十分であることが必要である。

【0052】

製品の品質保持期間中に分室(C)の相対湿度を調節するスラリーについて、予期される水喪失を操作するために十分な水が存在しなければならない。速度調節ポート「I」(図1)のサイズに基づいて、この速度を約157mg/年に保つことができる。本発明の実施において、カートリッジの水の量は、したがって、150～400mgの間;より好ましくは180～360mgの間である。

【0053】

この多くの水分を有する相対湿度を調節するために、使用される塩又は糖の量は、少なくとも幾分の固体が溶解しないままであるように十分でなければならない。例えば、添加した水の量に塩又は糖の水の溶解度を掛けることによって塩又は糖の量を決定することができる。一例として、湿度を調節する付加的な硝酸マグネシウムについては、これは、1250mg/mLの溶解度に基づいて、225～450mgの間の好ましい量のこの付加物へと導く。

【0054】

本発明は、医薬品ボトル(図1)内に閉じ込められた空気からだけでなく、移入を通じてボトルに入ってくる酸素の除去も提供する。酸素吸収カートリッジの使用において、所定のボトル及び所望の品質保持期間のための適切な吸収能力を有するユニットを製作することができることは承認されるであろう。標準的である酸素吸収ユニットを製作することもでき、しかし、実際に適用されるこのようなユニットの数はボトルのデザイン及び品質

保持期間に依存するであろう。

【0055】

酸素吸収剤は、ボトルの内部空気から100%の酸素を除去する必要はないが；しかしながら、吸収剤は、酸素透過性ボトル内の約10.0%未満又はそれに等しい、好ましくは約3.0%未満又はそれに等しい、より好ましくは約1.0%未満又はそれに等しい、最も好ましくは約0.5%未満又はそれに等しい酸素レベルで約2年間維持することができるといえるような量で存在することが好ましい。

【実施例】

【0056】

実施例

実施例 1

20mmのFluorotec（登録商標）テフロン（登録商標）ストッパー（West Pharmaceutical Services, Jersey Shore, PA）を1.0mmのドリルビットで中心を通してドリルで穴を開けた。HPLC管（tubing）（Upchurch Scientific, Oak Harbor, WA）を2cmの長さまで切断し、ストッパー内のドリル穴を通して押し込んだ。使用される管は、モデル1520（内径762 μ m）、モデル1532（内径508 μ m）、モデル1531B（内径254 μ m）、モデル1535（内径127 μ m）、及びモデル1560（内径64 μ m）を含み、全てUpchurch Scientific（Scivex Inc. の部門、Oak Harbor WA）によるものであった。

【0057】

水蒸気の取り込みのための測定について、1グラムのSorb-It（登録商標）キャニスター（Sud-Chemie, Belen, NM）を切断して開き、シリカゲル内容物を10ccの管状フリントI型ガラスバイアル（Wheaton Science Products, Syracuse, NE）に注入した。管を有するストッパーをバイアルに圧着してシールし、初期の重量を記録した。次に、試験ユニットは、40 $^{\circ}$ C/75%RHの安定チャンバーに設置し、2週間に渡って定期的に計量した。

【0058】

酸素消費の測定について、酸素捕捉剤（Multisorb Corb., Baffalo, NYのDSR#4062B, 200cc 酸素吸収剤）の内容物を切断して開き、内容物をバイアル（上記と同様）に注入し、そして、3分以内に管を有するストッパーをバイアルに圧着してシールした。各試験ユニットを250cc HDPEボトルに設置し、次に、周囲空気条件下で熱誘導シールした。つまり、各システムは、初期に約21%の酸素を含有した。ボトルを周囲温度及びRH（約20 $^{\circ}$ C及び30%RH）で保存した。2週間の終わりに、HDPEボトル内部の酸素レベルをMocon PAC Check 450（Mocon Inc., Minneapolis, MN）を用いて測定し、周囲空気（21%の酸素）及びMocon Inc. の0.5%の酸素標準を用いて標準化した。

【0059】

実施例 2

直径0.5インチ（1.3cm）の円柱の形状及び壁の直径約1mmを有する2個の分室内に注入成形ポリエチレンによってカートリッジを作製することができる。上部の分室は、鋳型の部分として側面に格子窓（25 μ mの開口部の直径）を有する1個の600 μ mの直径の穴を有する。下部の分室は、高さが0.25インチ（0.63cm）である。上部の分室は、高さが0.5インチ（1.3cm）である。下部の分室に0.5gのシリカゲルを充填する。焼結したポリエチレンのカップ（0.1の多孔度）は、粉末でシールするために下部の分室に接着させる。硝酸マグネシウム（1.0kg）を800gの水でスラリーにして、44%（w:w）のスラリーを得た。上部の分室を300mgの微細な鉄粉末（米国特許第5,725,795号に記載される）及び450mgの硝酸マグネシウムスラリーの組み合わせで充填する。高い多孔度（0.4）を有する壁及び上部を有す

10

20

30

40

50

るシリンダー内に、カップを注入成形ポリエチレンによって形成する。カップは直径 0.55 インチ (1.4 cm) 及び高さ 0.2 インチ (0.5 cm) である。カップの分室を 50 mg の自己活性化鉄酸素吸収剤 (Multisorb Corp., Buffalo, NY から利用可能である) で充填し、多孔質の上部をそれに接着させる。その後、このカップ全体を上記のシリンダーの上部の分室に接着させる。60 cm³ のポリエチレンボトルには、医薬として活性な錠剤と上記カートリッジの 1 つを用いて装填される。熱誘導シールを用いてボトルをシールする。

【図面の簡単な説明】

【0060】

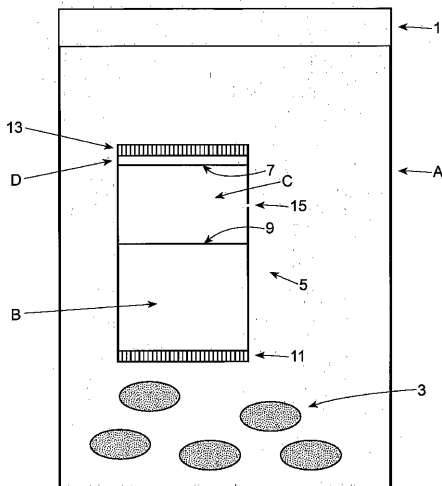
【図 1】 図 1 は、本発明の好ましい態様でその中に配置されたカートリッジを有するボトルの正面図である。

【図 2】 図 2 は、分室 (B) の開口部サイズの間数として、乾燥剤による水の除去速度を説明するグラフである。

【図 3】 図 3 は、開口部サイズの間数として、分室 (C) 内の鉄を基礎とする自己活性化酸素吸収剤による酸素消費速度を説明するグラフである。

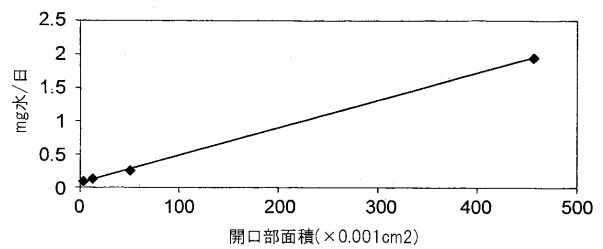
【図 1】

FIG. 1



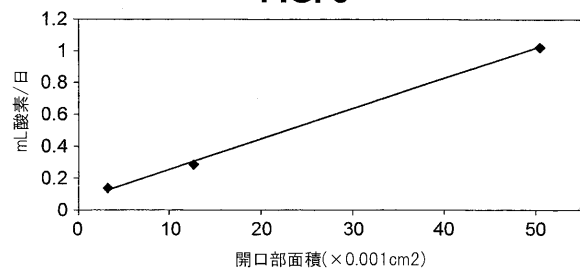
【図 2】

FIG. 2



【図 3】

FIG. 3



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/002446

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER B65D81/26		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) B65D A61J		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 633 013 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC) 11 January 1995 (1995-01-11) page 5, line 35 - page 6, line 22; figure	1-3,5,6, 11-13
P,Y	WO 2004/066876 A (AVE CONNAUGHT; CLARKE, FRANK; FARRELL, THOMAS) 12 August 2004 (2004-08-12) page 6, line 17 - line 27; figure 1	1-3,5,6, 11-13
A	EP 0 513 364 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC) 19 November 1992 (1992-11-19) page 5, line 43 - line 48; figure 1	1
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 November 2005		Date of mailing of the international search report 13/12/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bridault, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2005/002446

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0633013	A	11-01-1995	AT 166224 T	15-06-1998
			AU 5082396 A	04-07-1996
			AU 669773 B2	20-06-1996
			AU 5842794 A	15-08-1994
			CA 2117522 A1	04-08-1994
			CN 1097599 A	25-01-1995
			DE 69410351 D1	25-06-1998
			DE 69410351 T2	15-10-1998
			DK 633013 T3	18-01-1999
			ES 2116575 T3	16-07-1998
			WO 9416663 A1	04-08-1994
			TW 475902 B	11-02-2002
			US 5610170 A	11-03-1997
WO 2004066876	A	12-08-2004	EP 1589902 A1	02-11-2005
EP 0513364	A	19-11-1992	AT 125147 T	15-08-1995
			AU 639379 B2	22-07-1993
			AU 8759591 A	11-06-1992
			CA 2072594 A1	08-05-1992
			CN 1062119 A	24-06-1992
			DE 69111430 D1	24-08-1995
			DE 69111430 T2	11-01-1996
			DK 513364 T3	11-09-1995
			ES 2074730 T3	16-09-1995
			FI 923106 A	06-07-1992
			GR 3016982 T3	30-11-1995
			WO 9208434 A1	29-05-1992
			KR 169083 B1	15-01-1999
			NO 922660 A	04-09-1992
			PL 292306 A1	13-07-1992
			PT 99440 A	28-02-1994
			SK 210592 A3	12-01-1994
			RU 2054366 C1	20-02-1996
			US 5267646 A	07-12-1993

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 フリーセン, ドウェイン トーマス

アメリカ合衆国, オレゴン 97701, ベンド, リサーチ ロード 64550, ベンド リサーチ, インコーポレイティド

(72)発明者 ウォーターマン, ケネス クレイグ

アメリカ合衆国, コネティカット 06340, グロトン, イースタン ポイント ロード, ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

Fターム(参考) 3E067 AB82 AC03 BA03A BB08A BB14A BB15A BB16A BB25A CA04 CA05

CA06 EA06 EE25 EE28 FA01 FC01 GB12 GB13

4C047 AA05 AA33 BB03 BB11 BB12 BB14 BB16 BB17 BB22 BB23

BB28 BB40 CC15 GG16 GG33