(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 9/70
A61K 31/565

(45) 공고일자 2002년12월05일
(11) 등록번호 10-0343877
(24) 등록일자 2002년06월27일

(21) 출원번호 10-1995-0705046
(22) 출원일자 1995년11월06일
번역문제출일자 1995년11월06일
(86) 국제출원번호 PCT/EP1994/01279
(86) 국제출원일자 1994년04월25일
(81) 지정국 국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 체코 헝가리 일본 대한민국 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 슬로바키아 우크라이나 미국 중국 슬로베니아
EA 유라시아특허 : 러시아
EP 유럽특허 : 핀랜드

(65) 공개번호 특1996-0702300
(43) 공개일자 1996년04월27일
(87) 국제공개번호 WO 1994/26257
(87) 국제공개일자 1994년11월24일

(30) 우선권주장 P4314970.7 1993년05월06일 독일(DE)
P4336557.4 1993년10월27일 독일(DE)

(73) 특허권자 메르크 파텐트 게엠베하
독일 64293 다름스타트 프랑크푸르터 스트라세 250에르테에스 로만 테라피-시스테메 게엠베하 운트 코. 카게
독일 데-56567 노이비트 일리허슈트라쎄 55
(72) 발명자 라인홀트메코니
독일연방공화국데-56567노이비트알레만넨슈트라쎄7
프랑크자이베르츠
독일연방공화국데-53557바트흰닝엔/아리인도르프베르크슈트라쎄7
미하엘호르스트만
독일연방공화국데-56564노이비트퓌르스트-프리드리히-카를-슈트라쎄9
라이너리히텐베르거
독일연방공화국데-64289다름슈타트하인리히-풀다-베크19
(74) 대리인 남상선

심사관 : 윤경애

(54) 에스트라디올을함유하는경피치료시스템

명세서

<1> 본 발명은 에스트라디올 또는 이것의 약제학적으로 허용되는 유도체를 단독으로 또는 레보노르게스트렐과 배합하여 사람 또는 동물 피부에 조절 방출시키기 위한 경피 치료 시스템에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 시스템의 용도 및 제조 방법에 관한 것이다.

<2> 여러 질병의 치료에서, 경피 치료 시스템(TTS)이 시장에 도입되었다. 또한, 갱년기 질환 치료제 및 한동안 골다공증에 대한 치료제로서 사용되는 에스트로겐성 활성 성분 17-β-에스트라디올을 함유하는 경피 치료 시스템이 시판되고 있으며, 우수한 치료 결과를 나타낸다.

<3> 레보노르게스트렐은 경구적으로 유효한 에스트로겐과 조합하여 피임약에 주로 사용되어 온 합성 게스타겐 유도체이다. 이러한 제제에서, 결과적으로 레보노르게스트렐을 포함하는 게스타겐은 자궁의 적합한 영양성 예비투약에 의해 가능한한 짧고 신속한 "생리적" 출혈을 초래하는 작용을 한다. 또한, 게스타겐 첨가가 자궁내막 종양의 위험에 대한 보호 효과가 있는 것으로 시사된다.

<4> 이러한 이유로, 폐경후 질환의 징후에 대해서도 주기적 치료를 이용하는 것, 즉 에스트로겐(예를 들어, 에스트라디올) 및 게스타겐(예를 들어, 레보노르게스트렐)으로 구성된 일시적인 고정 약제 배합물을 사용하는 것이 적합하다. 단지 1일 1회 또는 심지어 주 1 또는 2회 붙여야 하는 통상적인 단일 경피 치료 시스템중의 2가지 활성 성분의 배합물이 특히 흥미롭다. 높은 효과 및 피부를 통한 투과성으로 인하여, 레보노르게스트렐이 이러한 시스템에 매우 적합하다.

<5> 레보노르게스트렐의 경피 전달을 위한 실험적 시스템은 문헌[Friend et. al., J. Controlled Release 7, 243-250 (1988)]에 기술되어 있다. 그러나, 상기 평가에 따르면, 충분히 작은 시스템 표면으로 성공적인 경피 치료를 위해서는 투과 개선제(증강제), 예를 들어 단쇄 지방산의 알킬 에스테르가 필요하다[참조: Friend et. al., J. Controlled Release 9, p 33-40 (1989)].

<6> 에스트로겐 및 게스타겐의 경피 투여를 위한 많은 장치가 공지되어 있다. 나카가와(Nakagawa) 등 [EP-A-0 483 370호]은 스티렌-이소프렌 블록 공중합체, 수분 흡수 중합체 도메인, 및 증강제(및

항소양제) 크로타미톤을 사용함으로써 에스트라디올 단독용 매트릭스형 경피 치료 시스템을 수득하였다. 또다른 구상은 막 조절 저장기 시스템에서 에스트라디올 및 증강제(에탄올)의 동시 투여이며[Campbell et al., US-PS 4 379 454호]; 이것은 또한 게스타겐인 노레티스테론 아세테이트를 포함하는 배합 투여 형태로 사용 될 수 있다[Frankhauser and Schenkel, DE 3 810 896호].

<7> 그러나, 에스트라디올 및/또는 게스타겐 방출을 위한 경피 치료 시스템은 에탄올을 함유하거나, 또는 시간의 경과에 따라 활성 성분이 재결정화 되는 잠재적 위험성이 있다는 단점이 있다.

<8> DE-OS 32 05 258호 및 EP 0 285 563호로부터, 패치 제형으로 에스트라디올 및 에탄올을 동시에 투여하는 것이 공지되어 있다. 그러나, 이러한 패치의 제조는 비용이 매우 많이 들고 가요성이 없기 때문에 붙인 후에 착용감이 떨어진다.

<9> EP 0 285 563호에는, 에스트로겐 및 게스타겐의 배합 투여를 위한 경피 치료 시스템이 기술되어 있다. 저장기는 활성 성분 제형, 임의적으로 막, 및 경피 흡수 개선제로서 에탄올을 함유한다. 활성 성분의 방출이 주로 막에 의해 조절되기 때문에, 상기 경피 치료 시스템은 본 발명에 따르는 활성 성분 함유 패치와는 완전히 상이하다. 상기 공보에 기술된 패치에서, 접착제는 패치를 피부에 고정시키는 단순한 기능을 갖는다. 접착제가 활성 성분 방출의 조절에 기여할 수 있다는 사실은 접착제의 주된 기능이 아니라, 오히려 바람직하지 않은 부작용에 불과하다. 이것은 활성 성분 제제가 불투과성 후면층, 및 접착제층을 갖는 막으로 구성된 파우치에 존재하기 때문에, 소위 "파우치 패치(pouch patch)"이다. 복잡한 구조 때문에, 상기 패치의 제조는 개별적 성분을 별도로 제조한 후, 추가의 단계에서 결합시켜 패치를 형성시켜야 하기 때문에 비용이 매우 많이 든다.

<10> EP 0 275 716호에는 본 발명에 따르는 단층 시스템과 대조적으로, 중합체층에 용해 또는 미세분산된 하나 또는 수개의 에스트로겐을 동시 투여하기 위한 2층 경피 치료 시스템이 기술되어 있다. 활성 성분 이외에 감압성 접착제층은 경피 흡수를 개선시키는 성분을 포함한다. 중합체 및 감압성 접착제층은 폴리아크릴레이트, 실리콘 또는 폴리이소부틸렌으로 구성될 수 있다.

<11> EP 0 072 251호에는, 가요성의 액체 흡수성 의료용 붕대가 기술되어있다. 가요성 후면층에 부착되는 기재는 친수성의 고분자량 다당류 및/또는 폴리아크릴산, 폴리아크릴아미드, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체 및 다른 중합체를 기재로 하는 친수성 매트릭스, 및 탄수화물, 단백질, 다가 알코올 및 별개의 활성 성분, 특히 호르몬의 용액 또는 에멀션을 기재로 하는 액체상으로 구성된다. 상기 발명의 주된 특징은 수분 흡수 접착제이다.

<12> EP 0 328 806호에는 막이 없는 경피 치료 시스템이 기술되어 있으며; 이것의 매트릭스는 폴리아크릴레이트 접착제, 용매, 침투 증강제, 및 에스트로겐, 이들의 유도체 및 배합물로 구성된다.

<13> WO 87/07 138호에는 후면층, 활성 성분 함유 매트릭스, 및 제거가능한 보호층으로 덮인 감압성 접착제를 기재로 하는 에스트라디올 패치가 기술되어 있다. 매트릭스 및 감압성 접착제는 균일화, 탈기, 코팅, 건조 및 분리에 의해 기술적으로 매우 고가의 작업으로 제조된다, 한 구현예에 따르면, 후면층은 감압성 접착제층으로 코팅되어야 하므로, 추가의 작업을 초래한다. 개별적 구성부분은 별도의 단계에서 결합된다. 이러한 이유로, 상기 패치의 생산은 비용이 매우 많이 들고 복잡하다.

<14> US-PS 4 624 665호에는 저장기내에 마이크로캡슐화된 형태로 활성 성분을 포함하는 시스템이 기술되어 있다. 저장기는 후면층과 막 사이에 끼워진다. 시스템의 외부 테두리에는 감압성 접착제가 제공된다. 활성 성분이 마이크로캡슐화되어야 하고, 액체상에 균일하게 분포된 다음, 추가 공정 단계에서 후면층과 막 사이에 끼워져야 하기 때문에, 상기 시스템의 구조 및 제조는 매우 복잡하다. 또한, 상기 시스템은 접착제 테두리를 구비하고, 보호층으로 덮여야 한다.

<15> 부가적으로, EP 0 186 019호에는, 수-팽윤성 중합체를 고무/접착제-수지-매스에 첨가하고, 이로부터 에스트라디올을 방출시킬 수 있는 활성 성분 패치가 기술되어 있다. 그러나, 이들 활성 성분 패치로부터의 에스트라디올의 방출이 너무 낮고, 치료 요건을 충족시키지 못하는 것으로 나타났다.

<16> DE-OS 20 06 969호에는, 전신 작용을 나타내는 패치 또는 감압성 접착제 드레싱이 기술되어 있으며; 이것은 접착제 성분 또는 접착제 막 중에 혼입된 피임제 성분을 함유한다. 상기 공보에는 접착제가 아크릴레이트일 수 있음이 기술되어 있다.

<17> DE-OS 39 33 460호에는, 수-팽윤성 성분과 배합하여 아크릴산의 유도체 중 하나 이상 또는 메타크릴산과의 공중합체 및/또는 동종중합체를 기재로 하는 에스트로겐 함유 활성 성분 패치가 기술되어 있다.

<18> 그러나, 활성 성분을 부분적으로 또는 완전히 용해된 형태로 포함하는 감압성 접착제 경피 치료 매트릭스 시스템은 시간의 결과에 따라 활성 성분이 재결정화될 잠재적인 위험성을 수반하는 것으로 나타났다. 따라서, 활성 성분 방출이 감소하고, 에스트로겐-함유 패치가 치료 요건을 더이상 충족시키지 않는다.

<19> 현재 기술 수준에 따르는 시스템의 또다른 단점은 증강제의 사용이며, 이것은 자극의 위험성을 포함하여, 기본적으로 바람직하지 않은 부가적 피부 질환을 유발시킨다. 부가적 단점은 이들 시스템의 고가의 구성(다층의 활성 성분 함유층의 사용, 조절막의 사용)이며, 이는 일반적으로 최종 제품을 사용자가 수용할 수 없게 한다.

<20> 따라서, 본 발명의 목적은 상기 단점을 방지하고, 저장기간 동안 방출이 변하지 않는 안정한, 즉 재결정화가 없는 에스트로겐 함유 패치 또는 경피 치료 시스템을 제공하는 데에 있으며, 상기 시스템에서는 구조가 가능한 한 얇게 설계되고, 치료적 적용 동안 피부가 활성 성분인 에스트라디올 및 게스타겐 이외에 피부에 악영향을 미치는 성분(증강제)으로 처리되지 않는다.

<21> 놀랍게도, 에스트로겐 함유 감압성 접착제가 주로 콜로포니의 에스테로로 구성됨으로써 상기 목적이 달성되는 것이 밝혀졌다.

<22> 이와 관련하여, 스티렌-이소프렌 블록 공중합체 및 수소화된 수지 산 또는 이것의 유도체가, 예를 들어 치료적으로 필요한 양의 활성 성분 에스트라디올 및 레보노르게스트렐을 포함하는 활성층에 추가로 사용된다는 것이 장점이다.

<23> 2가지 비활성 성분, 즉 결합성 성분(cohesive component)으로 사용되는 스티렌-이소프렌 블록 공중합체와 점도 부여 성분(tackifying substance)으로서 사용되는 수소화된 수지 산 또는 이것의 유도체의 배합물은 우수한 점착성 및 결합성을 갖는 고무 접착제를 생성시킬 뿐만 아니라, 우수한 생약성, 특히 우수한 피부 내성 및 투과 능력을 제공하고, 활성 성분의 재결정화를 방지한다.

<24> 따라서, 본 발명은 후면층, 후면층에 연결되고 감압성 접착제를 사용하여 제조된 활성 성분 함유 저장기, 및 제거가능한 보호층으로 구성되는, 에스트라디올 또는 이것의 약제학적으로 허용되는 유도체를 단독으로 또는 게스타겐과 배합하여 조절 방출시키기 위한 경피 치료 시스템으로서, 감압성 접착제가 콜로포니의 에스테르 및 비활성 성분으로 구성되는 경피 치료 시스템에 관한 것이다.

<25> 콜로포니의 에스테르의 예로는, 메틸 에스테르, 글리세롤 에스테르, 펜타에리트리톨 에스테르, 말레산에 의해 개질된 펜타에리트리톨 에스테르, 말레산에 의해 개질된 글리세롤 에스테르, 및 트리에틸렌 글리콜 에스테르가 있다. 에스트라디올 함유 감압성 접착제 중의 콜로포니 에스테르의 비율은 55 내지 92중량%, 바람직하게는 60 내지 90중량%, 가장 바람직하게는 70 내지 88중량%이다. 또한, 감압성 접착제는 수소화된 콜로포니의 에스테르를 포함할 수 있다. 특히 바람직한 콜로포니의 에스테르로는 수소화된 콜로포니의 트리에틸렌 글리콜 에스테르, 글리세롤 에스테르, 및 펜타에리트리톨 에스테르가 있다.

<26> 또다른 구현예에 따르면, 에스트라디올 함유 감압성 접착제는 스티렌-부타디엔-스티렌 블록 공중합체, 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체, 스티렌-에틸렌-부틸렌-스티렌 블록 공중합체, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스 유도체, 및 아크릴산 및 메타크릴산 유도체를 기재로 하는 중합체로 구성된 군으로부터 선택되는 중합체를 추가로 포함할 수 있다. 이들 중합체는 6 내지 25중량%의 농도로 에스트라디올 함유 접착제 매스 중에 함유된다.

<27> 재결정화가 일어나지 않는 에스트라디올 함유 패치의 저장기는 에스트라디올 또는 이것의 약제학적으로 허용되는 유도체를 단독으로, 또는 게스타겐과 배합하여 총 2 내지 15중량%의 농도, 1:1 내지 1:10의 몰비로 포함한다.

<28> 에스트라디올 함유 저장기는 노화방지제, 가소제, 산화방지제 및 흡수개선제를 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 성분을 포함할 수 있다. 적합한 가소제는 당업자들에게 공지되어 있으며, 예를 들어 DE 37 43 946호에 기술되어 있다. 일반적으로, 에스트라디올 함유 저장기 중의 가소제의 비율은 0 내지 5중량%이다.

<29> 또한, 활성 성분 함유 저장기는 0 내지 1중량%의 농도로 노화방지제를 포함한다. 이들은 당업자들에게 공지되어 있으며, 예를 들어 DE 37 43 946호에 기술되어 있다.

<30> 에스트라디올 함유 저장기는 용액으로부터 또는 용융물로부터 제조할 수 있다.

<31> 저장기가 피부에 대해 충분한 자체 점착성을 나타내지 못하는 경우, 감압성 접착제층 또는 감압성 접착제 테두리가 제공될 수 있다. 이로 인해, 경피 패치가 전체 적용 기간에 걸쳐 피부에 확실히 부착된다.

<32> 에스트라디올 함유 경피 패치의 특히 바람직한 구성은, 일반적으로 공지된 바와 같이, 매트릭스가 히구치(Higuchi)에 의한 $\sqrt{t}$-법에 따라 활성 성분 방출을 조절하는 매트릭스 시스템이다. 그러나, 이것은 특정 경우에 막 시스템을 필요로 할 수 있다는 가능성을 배제하지 않는다. 이러한 경우, 활성 성분 방출을 조절하는 막이 저장기와 감압성 접착제층 사이에 위치한다.

<33> 경피 패치의 두께는 치료 요건에 좌우되며, 이에 따라 적합하게 변화될 수 있다. 일반적으로, 두께는 0.03 내지 0.4㎜이다.

<34> 그 외에, 바람직한 적용 형태는 활성 성분에 대해 실질적으로 불투과성인 후면층, 실제로 활성인 매트릭스층(본 발명에 따라 활성 성분 및 비활성 성분을 포함함), 및 제거가능한 보호층으로 이루어진 단일 매트릭스형 경피 치료 시스템이다.

<35> 실시예는, 상기 시스템들이 현재 기술 수준에 따르는 시스템들 보다 구성이 더 간단하고 더 저렴한 비용으로 제조될지라도, 2가지 활성 성분 모두에 대해 개선되고 보다 일정한 투과 특성을 가짐을 입증할 것이다.

<36> 놀랍게도, 주로 친유성이고 비교적 확산성이 낮은 중합체 및 수지로 구성된 이러한 제형이 비교적 저렴한 비용으로 현재 기술 수준에 따르는 시스템으로는 얻어질 수 없는 사람 혈중 농도를 초래하는 것으로 나타났다.

<37> 지금까지, 고무 접착제는 피부에 대한 에스트라디올의 방출에 덜 적합한 것으로 간주되어 왔다. 예를 들어, EP 0 186 019호에는 고무 접착제를 사용(이 경우에 수-팽윤성 성분의 첨가에 의해)한다는 아이디어가 기술되어 있는데, 이것은 EP 0 421 454호(p. 2, 라인 54 ff.)에서는 이러한 확산성이 낮고 단지 약간 가용성인 중합체의 경우에는 에스트라디올이 충분히 방출되지 않는다고 부인되고 있다.

<38> 본 발명에 따라 사용하기 위해 필수적인 두 성분, 즉, 스티렌-이소프렌 블록 공중합체 및 수소화된 수지 산 또는 이것의 유도체는 모두 감압성 접착제 패치의 고전적 기본 재료로서 오랫동안 성공적으로 사용되어 왔고, 이들은 내성이 우수하다. 용어 "수소화된 수지 산"은 천연물인 "콜로포니"로부터 유도된 화합물을 의미한다. 콜로포니는 천연 수지 산의 혼합물로서, 특히 화학적으로 개질된 형태로, 소비재, 화장품, 식품 포장재, 츄잉 검 등에 널리 사용된다. 이것은 테레빈유의 증류후에 잔류하는, 원료 생성물 테레빈 발삼의 수지성 잔류물이며: 테레빈 발삼은 주로 아열대-지중해성 기후 지역에서 갖가지 소나무로부터 얻어진다.

<39> 조생성물은 약 73 내지 80℃에서 연화되고, 밀도가 약 1.07g/㎖인 부서지기 쉬운 수지 덩어리이다. 경피 치료 시스템에 사용하기 위한 콜로포니의 개질은 콜로포니를, 수소화에 의해 산소의 영향에 대해 안정화시키고, 에스테르화에 의해 알칼리 안정성을 개선시키는 작용을 한다. 필요에 따라, 수소화 및 유도체화는 재료를 예정된 용도에 더 적합하게 만든다. 본 발명에 따르는 목적을 위해 사용될 수 있는 중요한 에스테르의 예로는 피부에 잘 허용되는 수소화된 콜로포니의 글리세롤 에스테르, 펜타에리트리톨 에스테르, 메틸 에스테르, 및 기타 유도체가 있다.

<40> 합성 고무 중합체는 경피 치료 시스템 및 상처 드레싱의 제조시 중요한 역할을 한다. 이것의 장점은 경피 치료 시스템의 기계적 성질이 상당히 개선된다는 것이다. 이에 대해, 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체가 특히 적합한 것으로 입증되었다. 중합체 사슬을 매우 이동성인 장쇄 폴리이소프렌 단위의 중간 블록 및 "고정점(anchor point)"으로서의 2개의 폴리스티렌 말단으로 분할함으로써, 매트릭스에 3차원 네트워크가 형성되며, 이것은 저장 동안에도 실제로 일정한 기하학적 형태를 보장한다. 이와 관련하여, 어떠한 분자량 또는 스티렌 도메인과 폴리이소프렌 도메인 비율간에 어떠한 비가 실제로 존재하는지는 중요하지 않다. 대조적으로, 정확한 점착성 및 결합성을 조절하는 것이 중요한 요소이다. 예를 들어, 수지 비율이 증가하면 피부에 대한 점착성이 개선될 뿐만 아니라 매트릭스의 콘시스턴시가 더 연화된다. 일반적으로, 블록 공중합체의 비율은 약 1/3일 것이고, 활성 성분 첨가 후에 잔류하는 나머지는 생체적합성 수지 유도체이다.

<41> 단층 구조의 경피 치료 시스템이 단순한 기능으로 인해 유리할 수도 있지만, 본 발명에 따르면, 이러한 시스템에 예를 들어 피부쪽으로 향해 있는 얇은 추가 접착제층을 용이하게 제공할 수 있다. 또한, 후면층에 대해 개선된 고정 효과를 얻기 위해, 얇은 감압성 접착제층이 적층될 수도 있다. 이러한 추가층은 고무-수지 혼합물 뿐만 아니라, 예를 들어 아크릴산 에스테르 함유 공중합체로 구성될 수 있다, 이들은, 완제 적층체의 단기간 중간 저장 동안 확산 보충이 일어나기 때문에, 적층 전에 활성 성분으로 충전되지 않는 경우에도 사용될 수 있다.

<42> 본 발명은 하기의 실시예에 의해 더 상세히 예시될 것이다.

<43> [실시예 1]

<44> 수소화된 콜로포니의 트리에틸렌 글리콜 에스테르[스테이벨라이트 에스테르(Staybelite Ester) 3E / 헤르쿨레스(Hercules 제품] 73.1g 및 수소화된 콜로포니의 글리세롤 에스테르(스테이벨라이트 에스테르 10E / 헤르쿨레스 제품) 9.8g을 100℃에서 5분 동안 반죽에 의해 혼합시켰다. 그 다음, 에스트라디올 2.5g을 첨가하였다. 30분 동안 반죽을 계속하였다. 140℃로 가열 한 후에, 에틸 셀룰로오스 N50NF(헤르쿨레스 제품) 14.6g을 나누어 첨가하고, 2.5시간 동안 계속 반죽하였다.

<45> 고온 용융 코팅 라인(다이 코팅 시스템(die coating system))에서, 이와 같이 얻어진 활성 성분 함유 접착제 매스를, 활성 성분 함유 저장기가 80g/㎡의 단위 면적당 질량을 갖도록, 제거가능한 보호층(한쪽면이 실리콘으로 코팅된 호스타판(Hostaphan) RN 100 - 칼레(Kalle) 제품) 위에 코팅시켰다. 불투과성 후면층(폴리에스테르 시이트, 두께 15㎛)을 상기 저장기상에 적층시켰다, 그 후에, 16㎠의 활성 성분 패치를 펀칭시켰다.

<46> [실시예 2]

<47> 제조 과정은 실시예 1에 따르지만, 가소제를 2종의 스테이벨라이트 에스테르 3E 및 10E와 함께 반죽시켰다.

<48> [실시예 3-9]

<49> 제조 과정은 실시예 1에 따르지만, 표 1(제조 처방)에 기재된 바와 같은 원료 및 양을 사용하였다.

<50> 분석 방법

<51> 16㎠의 크기를 갖는 경피 패치의 활성 성분 방출을 37℃에서 0.9% 염 용액 중에서 USP XXII에 기술된 회전병 방법(rotating bottle method)에 따라 측정하였다.

<52> 마우스 피부 침투를 측정하기 위해, 무모(hairless) 마우스의 피부를 프란츠-셀(Franz-cell)에 위치시켰다. 2.54㎠의 면적을 갖는 에스트라디올 함유 패치를 피부 위에 붙이고, 활성 성분 방출을 37℃에서 측정하였다(수용체 매질: 0.9% 식염)[참고 문헌: Umesh V. Banakar Pharmaceutical dissolution testing (1st edition - 1991)].

<53> 재결정화 시험을 광에 대해 시각적으로 수행하였다.

<54> 결과를 표 2에 기재하였다.

<55> [표 1]

제조 처방 (g로 표시)

실시예	에틸 셀룰로오스 N50NF	스테이벨라이트 에스테르		가소제 미글리올 812	에스트라디올	산화방지제
		3E	10E			
1	14.6	73.1	9.8	---	2.5	
2	14.3	71.6	9.6	2.0	2.5	
3	10.1	75.4	10.0	2.0	2.5	
4	7.7	77.5	10.3	2.0	2.5	
5	14.3	71.6	9.5	2.0	2.5	0.1 BHT
6	14.3	71.6	9.5	2.0	2.5	0.1 BHA
7	14.3	71.6	9.5	2.0	2.5	0.1 BHT:BHA = 1 : 1
8	14.3	71.6	9.5	2.0 팔미트산 이소프로필	2.5	
9	14.3	71.6	9.5 ⊗	2.0	2.5	

BHT = 부틸 히드록시톨루엔

BHA = 부틸 히드록시아니솔

⊗ = 포랄(Foral) 105 (수소화된 콜로포니의 펜타에리트리톨 에스테르)

<57> [표 2]

분석 결과

실시예	에스트라디올 함량 μg/16㎠	생체외 방출 μg/16㎠ · 24h	마우스 피부 침투 μg/16㎠ · 24h	재결정화
1	3200	614	225	없음
2	3200	1240	300	"
3	3200	722	235	"
4	3200	713	268	"
5	3200	624	228	"
6	3200	624	249	"
7	3200	620	205	"
8	3200	686	232	"
9				
DE 3933460에 따름	3200	2400	125	상당함

표는 DE 3933460호의 비교 실시예에 의해 증명되는 바와 같이 마우스 피부를 통한 침투가 현저히 개선되었음을 보여준다. 유사하게, 본 발명에 따르는 실시예에서는 재결정화가 일어나지 않았다.

<59> [실시예 10]

<60> 17-β-에스트라디올 1.0g, 레보노르게스트렐 1.3g, 카리플렉스(Cariflex)® TR 1107(스티렌-이소

프렌-스티렌 블록 공중합체) 60.0g, 포랄(Foral)®, 85(콜로포니 유도체의 열가소성 에스테르 수지) 138.0g 및 벤진(비점 80-100℃) 200.0g을 고른 현탁액이 생성될 때까지 실온에서 원통형 유리 용기내에서 교반시키고, 연속 코팅 라인에서 100㎛ 두께의 실리콘화 폴리에스테르 시이트상에 코팅시켜, 110g/㎡의 층두께(용매 비함유 부분에 대해)를 형성시켰다. 코팅물을 40℃, 60℃, 75℃ 및 125℃에서 각각 3분 동안 건조시켰다. 12㎛ 두께의 폴리에스테르 시이트를 즉시 로울 압력하에 기포없이 건조층 위에 위치시켰다(적층됨). 와드 펀치(wad punch)를 사용하여 펀칭시킴으로써 20㎠'의 경피 시스템을 수득하였다.

<61> [실시예11] 본 발명에 따른 시스템의 제조

<62> 17-β-에스트라디올 1.5g, 레보노르게스트렐 1.5g, 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체 70.0g 및 콜로포니 유도체의 열가소성 에스테르 수지 150.0g을 용융시키고, 24시간 내에 질소하에 150℃에서 가열성 반죽기에서 반죽에 의해 배합시켰다. 연속 코팅 라인에서, 상기 용융물로 19㎛ 두께의 폴리에스테르 시이트를 100㎛의 층두께로 코팅시켰다. 이는 핫 멜트 코팅기(hot melt coater)에서 140℃에서, 또는 압출기에 의해 약 80 내지 100℃에서 수행할 수 있었다. 그 후에, 20g/㎡의 아크릴산 에스테르 공중합체(두로탁(Durotak)® 280-2516)로 예비코팅시킨 150㎛ 두께의 실리콘화 폴리에스테르 시이트를 로울 압력하에 기포없이 건조층 위에 위치(적층)시켰다. 와드 펀치를 사용하여 펀칭시킴으로써 20c㎠의 경피 시스템을 수득하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

후면층, 및 감압성 접착제를 사용하여 제조되고 상기 후면층과 결합되며 활성 성분을 함유하는 다층으로 구성된 저장기로 구성되는, 활성 성분으로서 에스트라디올 또는 이것의 약제학적으로 허용되는 유도체를 단독으로 또는 게스타겐과 배합하여 조절 방출시키기 위한 경피 치료 시스템에 있어서,

감압성 접착제가 55 내지 92중량%의 양으로 콜로포니의 에스테르 또는 수소화된 콜로포니의 에스테르, 및 추가의 유기 중합체를 함유하며,

a) 단독 활성 성분이 에스트라디올 또는 이것의 약제학적으로 허용되는 유도체인 경우, 유기 중합체가 에틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 에테르로서 존재하거나,

b) 활성 성분이 에스트라디올 또는 이것의 약제학적으로 허용되는 유도체와 게스타겐의 배합물인 경우, 유기 중합체가 합성 고무 중합체로서 존재하는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 2

제 1항에 있어서, 합성 고무 중합체가 스티렌-부타디엔-스티렌, 스티렌-이소프렌-스티렌 및 스티렌-에틸렌-부틸렌-스티렌 블록 공중합체로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 활성층 중의 합성 고무 중합체의 양이 10 내지 45중량%인 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 활성층 중의 합성 고무 중합체의 양이 15 내지 33중량%인 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 저장기가 에스트라디올 또는 이것의 약제학적으로 허용되는 유도체와 게스타겐의 배합물을 총 2 내지 15중량%의 농도, 1:1 내지 1:10의 몰비로 함유하는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 게스타겐이 레보노르게스트렐이고, 활성층 중의 레보노르게스트렐의 농도가 0.1 내지 1.6중량부인 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 감압성 접착제가 콜로포니의 에스테르를 60 내지 90중량%의 양으로 함유하는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 감압성 접착제가 콜로포니의 에스테르를 70 내지 88중량%의 양으로 함유하는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 9

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 콜로포니의 에스테르 또는 수소화된 콜로포니의 에스테르가 메틸 에스테르, 글리세롤 에스테르, 펜타에리트리톨 에스테르, 말레산에 의해 개질된 펜타에리트리톨 에스테르 및 말레산에 의해 개질된 글리세롤 에스테르로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 10

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 콜로포니의 트리에틸렌 글리콜 에스테르 또는 수소화된 콜로포니의 트리에틸렌 글리콜 에스테르가 저장기 내에 함유되어 있는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 11

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 활성층 중의 에스트라디올의 농도가 0.2 내지 2중량부인 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 활성층 중의 에스트라디올의 농도가 0.7 내지 1.4중량부인 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 13

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 활성층의 층두께가 30 내지 300㎛인 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 활성층의 층두께가 70 내지 120㎛인 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 15

제 1항 또는 제 2 항에 있어서, 활성 성분으로서 레보노르게스트렐, 에스트라디올 또는 이들 모두를 부분적으로 현탁상태로 함유하는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 16

제 1 항에 있어서, 감압성 접착제가 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐피롤리돈 및 셀룰로오스 유도체, 및 아크릴산 및 메타 크릴산 유도체를 기재로 하는 중합체로 구성된 군으로부터 선택된 중합체를 추가 성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 17

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 저장기가 노화방지제, 가소제, 산화방지제 및 흡수개선제로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 성분을 함유하며, 가소제를 0 내지 5중량%의 농도로 함유하고, 노화방지제를 0.1 내지 1중량%의 농도로 함유하는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 18

제 1 항 또는 제 2항에 있어서, 감압성 접착제가 용매 기재 감압성 접착제인 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 19

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 감압성 접착제가 핫 멜트 감압성 접착제인 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 20

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 저장기에 추가의 감압성 접착제층 또는 감압성 접착제 테두리가 제공되는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 21

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 저장기와 감압성 접착제층 사이에 활성 성분 방출을 조절하는 막이 위치하는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 22

콜로포니의 혼합물을 균일해질 때까지 승온에서 반죽하는 단계, 용해 온도에서 활성 성분 및 하나 이상의 중합체를 혼입시키는 단계, 제거가능힌 보호층을, 균일화 후의 활성 성분 함유 접착제 매스로 코팅시키는 단계, 및 후면층을 적층시키는 단계를 포함하여, 제 1 항 또는 제 2 항의 경피 치료 시스템을 제조하는 방법.

요약

본 발명은 뒷층, 여기에 결합되고 압력 민감성 접착제에 의해 생성되는 활성 성분-함유 저장기, 및 제거할 수 있는 보호층으로 구성되며, 에스트라디올 또는 이것의 약제학적으로 허용될 수 있는 유도체를 단독으로 또는 게스타겐과 조합하여 조절 방출시키기도록 설계된 경피 치료 시스템에 관한 것이다. 상기 시스템은 압력 민감성 접착제가 콜로포니의 에스테르를 함유함을 특징으로 한다.