

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	(45) 공고일자	2001년02월01일	
A61K 31/565	(11) 등록번호	10-0281235	
A61K 9/70	(24) 등록일자	2000년11월 16일	
(21) 출원번호	10-1995-0700166	(65) 공개번호	특1995-0702423
(22) 출원일자	1995년01월 16일	(43) 공개일자	1995년07월 29일
번역문제출일자	1995년01월 16일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP 93/01754	(87) 국제공개번호	W0 94/02151
(86) 국제출원일자	1993년07월07일	(87) 국제공개일자	1994년02월03일
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 핀란드 국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 체크 헝가리 일본 대한민국 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 슬로바크 미국		
(30) 우선권주장	P4223360.7 1992년07월 16일 독일(DE)		
(73) 특허권자	에르테에스 로만 테라피-시스테메 게엠베하 운트 코. 카게 프랑크 베히 독일 데-56567 노이비트 일리히 슈트라쎄 55에르테에스 로만 테라피-시스테 메 게엠베하 운트 코. 카게 베르너 베슬링 독일 데-56567 노이비트 일리히 슈트라쎄 55		
(72) 발명자	미하엘 호르스트만 독일연방공화국 데-56534 노이비트 푸르스트-프리드리히-카를-슈트라쎄 9 마리온 쿠르사베 독일연방공화국 데-56626 안데어나흐 바안호프슈트라쎄 37 호르스트 드체칸 독일연방공화국 데-56271 클라인마이사이트 그로쓰마이사이트 슈트라쎄 17		
(74) 대리인	남상선		

**심사관 : 강준원**

---

**(54) 활성성분으로서 17-β-에스트라디올 무수물을 함유하는 경피치료계**

---

**요약**

본 발명은 17-β-에스트라디올 및, 임의적으로, 다른 활성성분을 함유하는 경피 치료계에 관한 것이다. 이 계는 활성성분 및 물 둘 모두에 대해 불투과성인 뒷막, 하나이상의 매트릭스 막 및, 임의적으로 접착제 막 위에 측적된 적층 구조를 갖는다. 상기 계는 매트릭스 막 또는 접착제 막 중 하나이상이 17-β-에스프라디올 무수물을 결정형태로 함유함을 특징으로 한다.

**영세서**

[발명의 명칭]

활성성분으로서 17-β-에스트라디올 무수물을 함유하는 경피치료계

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 피부를 통해 인체로 17-β-에스트라디올 및, 임의적으로, 추가의 활성 성분을 방출시키기 위한 경피 치료계에 관한 것이다.

경피 치료계(TTS)는 일련의 질병의 약제 치료를 위한 시장에서 이미 시판되고 있다. 한편으로는, 활성 성분으로서 17-β-에스트라디올을 함유하는 TTS도 호흡 질환에 대한, 또한 최근에는 골조송증에 대한 치료제로서 시판되고 있으며, 이것은 치료에 있어서 성공적으로 응용된다.

종래기술에 따르는 계의 한 단점은, TTS의 구성을 목표로 하는 많은 갈레누스 측정(다층계 및 조절막의 사용, 활성 성분 농도의 변동, 기본 중합체의 변형 등)에도 불구하고, 특정 범위, 이른바 “포화 흐름” 이상으로 증가될 수 없는, 피부에 침투하기 위한 활성 성분의 불충분한 능력이다. 더욱 많은 용매 비히를 이 사용되는 경우에도, 고체 미립상 밖으로의 활성 성분의 경피 흐름이 원칙적으로 더 증가될 수 없다는 결론은 이미 히구치(Higuchi)의 연구에서 알 수 있다[참조예 : 지금까지 참고되는 있는, T. Higuchi : Physical Chemical Analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments. J. Soc. Cosmetic Chem. 11, pages 85-97(1960)].

EP 0 421 454 호에 기술된 계는 결정화 억제제 및 점도부여 수지의 첨가와 함께 아크릴레이트 중합체중에 17-β-에스트라디올을 함유한다. 상기 계는 접착성의 조기 손실에 대한 보호를 위해 팽윤 성분을 함유한다.

그러나, 많은 활성 성분의 사용으로, 생성동안 TTS에 소위 증강제(침투 증강제)가 첨가되는 것이 가능하다. 일반적으로 액체이고, 사람 피부의 재흡수성을 향상시켜서 충분히 작은 TTS 부분으로부터 재흡수를

허용하는 첨가제가 있다. 특히, 예를 들어 활성 성분 17- $\beta$ -에스트라디올에 대해 사용되는, 에탄올과 같은 고휘발성 증강제는 TTS의 접착제층의 과도한 연화의 문제점을 제공하고, 특히, 추가의 공간-소모 구획을 필요로 하여, TTS를 허용할 수 없도록 두껍게 만들려는 경향이 있다. 더욱더, 모든 부가적 비중합체 첨가제는, 피부에 대한 비허용성, 가능하게는 또한 증감화의 위험을 수반한다.

그러나, 주로 덜 활성인 특정의 덜 휘발성인 증강제(예를 들어, 글리세롤 에스테르, 고리형 아미드, 유칼립톨)를 첨가하는 경우에, 하나 이상의 단일암체층으로 활성 성분 및 재흡수 증강성분을 함유하는 매트릭스계가 생성될 수 있다.

US 4,863,738호는 특정의 바람직한 TTS 매트릭스에서, 특정의 바람직한 농도로, 특별한 증강제(이 경우에는 글리세롤 모노올레아이트)와 함께 활성 성분, 예를 들어 17- $\beta$ -에스트라디올의 응용을 청구하는 많은 예들 중 하나이다.

불행히도, 최신 기술에 따르면, 이러한 TTS의 사용으로, 선택된 증강제가 피부에 거의 허용되지 않거나 피부를 통한 여전히 불충분한 흐름으로 인해 계가 허용될 수 없는 큰 면적을 가지므로, 만족스러운 치료가 달성될 수 없다.

피부를 통한 활성 성분 흐름을 증가시키기 위한 또 다른(이론적) 가능성은 포화 용해도에 상응하는 것보다 분자 분산액으로서 TTS 중에 더 많은 양의 활성 성분을 용해시키는 것이다. 이러한 계의 과포화 정도가 증가함에 따라, 피부를 통한 투과속도가 증가한다. 그러나, 이러한 물리적 조건이 열역학적으로 불안정하므로, 상기 종류의 약제생성물은 저장할 수 없다. 수개월 또는 길어야 수년내에, 활성 성분 업자들이 동시적인 예측할 수 없는 침전이 일어나서, 피부를 통한 유속이 포화 흐름 수준으로 떨어지게 되고, 초기에 존재하는 치료 활성의 대부분이 손실되게 된다.

본 발명의 목적은, 똑같은 활성 성분으로 이루어진 종래기술에 따른 계보다 피부에 대해 더 높은 활성 성분 흐름을 나타내고, 저장기간 동안(TTS가 사용되거나 소모되어야 하는 날까지), 결정화에 의해 야기되는 활성의 손실(활성 성분의 침전)에 대해 보호되는 활성 성분 17- $\beta$ -에스트라디올로 이루어진 경피 치료계를 제공하는 데에 있다. 본 발명의 또 다른 목적은 상기 TTS의 생성을 위해 적합한 방법을 제공하는 데에 있다.

본 발명에 따르면, 상기 목적은, 매트릭스 층 및/또는 접착제층 중 적어도 하나가 17- $\beta$ -에스트라디올 무수물을 결정형태로 함유한다는 사실에 의해 경피 치료계에서 달성된다. 이를 위해 적합한 방법은 특허청구의 범위 제8항 및 10항의 특징에 따라 제공된다.

실온 및 공기의 일반적 상대 습도(20 내지 60% 상대 습도)에서, 17- $\beta$ -에스트라디올은 결정수가 없는 2가지 공지된 변형체(I 및 II) 중 하나로 존재하지 않으나 반수화물로서 존재한다[참조: Busetti a. Hdspital, Acta Cryst. 1972, B28, 560]. 수소 결합에 의해 안정화되는 결정 화합물의 적층구조, 및 이것의 확산 밀도로 인하여, 수화물은 짧은 시간동안 약 170°C의 온도까지 가열되면서, 분해되지 않고 유지된다[참조예: Kuhner t-Brandstatter u. Winkler(1976) Scientia Pharmaceutica 44(3), 177-190]. 그러나, 미분화에 의해, 즉 결정의 표면을 증가시키므로써, 약 120°C만큼 낮은 온도에서 17- $\beta$ -에스트라디올 반수화물을 이것의 무수물을 형태로 성량적으로 전환시키는 것이 가능하다. 본 발명자들의 고유 관찰에 따르면, 가열이 느리고(0.2 내지 1K/분), 특히 미립재료가 사용되는 경우에, 전환은 약 90°C에서 미리 일어난다.

다른 한편으로는, 수증기 분압을 감소시킴에 따라, 몇몇 종합체에서, 특히 또한 폴리아크릴레이트에서 17- $\beta$ -에스트라디올은 더 높은 용해도를 나타낸다(실시예 1).

픽(Fick)의 법칙에 따라, 피부를 통한 확산 흐름은 농도의 증가에 따라 증가하며, 다른식으로 똑같은 조건하에, 경피 치료계에서 이러한 농도 증가는 매우 바람직하다. 불행히도, 17- $\beta$ -에스트라디올 반수화물과 함께 도입된 물은 용액으로부터 17- $\beta$ -에스트라디올 반수화물의 새로운 점차적 결정화를 개시시키는 데에 이미 충분하다[참조예: Kuhner t-Brandstatter u. Winkler(1976) Scientia Pharmaceutica 44(3), 177-190]. 결정화에 따라, 불행히도, 계로부터 피부로의 유속은 농도 감소에 따라 급격히 떨어진다. 따라서, 본 발명에 따라, 경피 치료계의 적층 성분을 조심스럽게 건조시키므로써, 소량의 물을 함유하는 매트릭스가 제조되고, 예를 들어 에스트라디올 반수화물로부터의 전환에 의해 열역학적으로 안정한 상이 흔입 또는 생성된다.

이 형태가 실온에서 강력하게 더 불안정하므로, 이것은 반수화물보다 상당히 더 용해성을 나타나는 데, 그 결과는 바닥에서 잔류하는 고체를 함유하면서, 대기 수분을 갖는 환경에서 제조되는 계의 농도보다 명백히 더 높은 유리 에스트라디올 농도를 갖는 포화된 용액이다. 당연히, 완전 건조 저장 조건이 상기 성질을 안정화시키기 위해 필요하다. 이러한 조건은 기체- 및 수분-치밀 충전 재료를 이용함으로써, 또는 충전재료 중에 하나 이상의 수분 흡수 물체를 넣으므로써 달성될 수 있다.

결정 형태로의 에스트라디올 무수물의 상기 기술된 용도는 본 발명에 따라, 여러 방식으로 실현될 수 있다: 가장 간단한 형태는 단층 매트릭스계이며, 동시에 이것의 매트릭스는 또한 압력 감지성 접착제층으로서 작용하여, 접착제층을 무용하게 만든다. 매트릭스에 함유된 결정에 의해, 에스트라디올의 바람직한 높은 자유농도는 결정 무수물에 평형으로 유지된다. 결정의 점차적 용해에 의한 활성 성분의 분배는 일정한 열역학적 활성으로 인해 일정한 활성 성분 방출을 보장한다.

피부와 활성 성분의 직접 접촉을 피해야 하는 경우, 단지 매트릭스(이것은 피부로부터 일정 거리에 있음)에 17- $\beta$ -에스트라디올 무수물 결정이 제공되고, 피부 근처에 있고 미립 에스트라디올이 없는 접착제층이 적층에 의해 도포된다.

에스트라디올에 대해 침투성이 결여된 막이 이러한 매트릭스와 접착제층 사이에 삽입되는 경우, 달성되는 활성 성분 방출은 피부보다는 플라스터(plaster)에 의해 더 조절된다.

아크릴산 에스테르 공중합체(에탄올, 에틸 아세테이트, 메틸 에틸 세톤 등)에 대해 일반적으로 사용되는 용매 훈합물 중의 혼탁된 미분 에스트라디올의 사용은 고용해성으로 인해 높은 성분 손실을 유발시키므로, 폴리이소부틸렌과 같은 석유에 가용성인 종합체의 사용이 또한 특히 중요하다.

모든 경우에, 본 발명에 따르는 경피 치료계에 대해 결정, 즉 미립 에스트라디올 무수물의 존재가 특징이다. 상기 계중의 유사 다행의 에스트라디올의 실제부분은 중요하지 않으며, 즉, 기능에 대해 결정적인 것은 단순히 1mm<sup>2</sup>에 대한 적어도 1 내지 2개의 결정의 존재이어서, 계가 결정 에스트라디올 무수물과 평형이 되고, 증가된 활성 성분 방출의 장점을 보여준다.

본 발명에 따른 TTS는 TTS 중의 에스트라디올의 편극-분광 측정에 의해, 그리고, 물 또는 완충 용액중의 침지후에 최소한 임시적으로 동시에 일어나는 에스트라디올을 갖는 주변 매질의 관찰에 의해, 종래기술에 따르는 계와 쉽게 구별될 수 있다.

#### [도면의 간단한 설명]

제1도는 본 발명에 따르는 계의 도면.

- (1) 폴리에스테르의 지지층.
- (2) 에스트라디올 무수물(17-β-에스트라디올 무수물).
- (3) 스티렌/이소프렌/스티렌 공중합체와, 용해된 활성 성분 부분을 포함하는 수지와의 매트릭스.
- (4) 보호막으로서 실리콘화된 폴리에스테르 막.

제2도는 본 발명에 따른 계의 도면.

- (1) 폴리에스테르의 지지층.
- (2) 에스트라디올 무수물(17-β-에스트라디올).
- (3) 용해된 활성 성분 부분을 포함하는 아크릴산 에스테르 공중합체.
- (4) 보호막으로서 실리콘화된 폴리에스테르 막.

제3도는 본 발명에 따른 계의 도면.

- (1) 폴리에스테르의 지지층.
- (2) 에스트라디올 무수물(17-β-에스트라디올).
- (3) 용해된 활성 성분 부분을 포함하는 아크릴산 에스테르 공중합체.
- (4) 보호막으로서 실리콘화된 폴리에스테르 막.
- (5) EVA 공중합체 막.
- (6) 접착제층으로서 아크릴산 공중합체.

제4도는 본 발명에 따르는 계의 도면.

- (1) 폴리에스테르의 지지층
- (2) 에스트라디올 무수물(17-β-에스트라디올)
- (3) 용해된 활성 성분 부분을 포함하는 아크릴산 에스테르 공중합체
- (4) 보호막으로서 실리콘화된 폴리에스테르 막
- (5) 용해된 활성 성분 부분을 포함하는 폴리아이소부틸렌
- (S) 접착제층으로서 아크릴산 에스테르 공중합체

본 발명은 하기의 실시예에 의해 예시될 것이다.

#### [실시예 1]

17-β-에스트라디올의 용해도에 대한 수증기의 서로 다른 수분의 영향을 측정하기 위해, 먼저 하기의 활성 성분을 함유하지 않는 접착층을 사용한다(모든 경우에 총 두께는 약 80μm)

- A. 첨가제가 없는 아크릴레이트 중합체 1
- B. 12%(g/g) 올레산을 갖는 아크릴레이트 중합체 1
- C. 5% 에틸 라우레아이트를 갖는 아크릴레이트 중합체 1
- D. 첨가제가 없는 아크릴레이트 중합체 2
- E. 첨가제가 없는 아크릴레이트 중합체 3
- F. 아크릴레이트 중합체 4
- G. 10% 이소프로필 팔미테이트를 갖는 아크릴레이트 중합체 4
- H. 아크릴레이트 중합체 5
- I. 3 중량부의 스티렌/이소프렌/스티렌 블록 공중합체와 연화점이 85°C인 7 중량부의 콜로포니 로진 에스테르의 혼합물.

시험을 위해, 8 중량 %의 미분화된 17-β-에스트라디올의 시험 막(총 두께 50μm)을 사용한다.

상기 언급된 플라스틱 막의 구멍 뚫린 부분들(원형,  $5\text{cm}^2$ )을 각각, 기포를 발생시키지 않고  $17-\beta$ -에스트라디올이 실리콘 고무/에스트라디올 혼탁액으로부터 접착제매트릭스내로 확산시킬 수 있는 방식으로 실리콘 혼탁액 운반체의 하나의  $10\text{cm}^2$ 의 크게 구멍 뚫린 부분상에 덮는 경우, 약 2주 동안의 저장후에 덮어진 막 내로 확산하는  $17-\beta$ -에스트라디올 부분을 단지 실제로, 시험 종합체중의 포화 용해도에 의해 측정한다.

포화 용해도를 다음과 같이 실험적 환경 조건에 의해 변동시킨다:

샘플을 밀봉가능한 복합 총전 재료(종이/알루미늄/에틸렌 비닐 아세테이트)에서, 필요한 습도 조절 장치(하기 참조)와 함께 밀봉시키고,  $21^\circ\text{C}/60\%$ 에서 적어도 10일동안 저장한다.

습도 조절기:

1. 95% 상대습도 : 포화된 인산수소나트륨으로 험침시킨 비직물의 삽입된 스트립.
2. 65% 상대습도 : 포화된 아질산나트륨 용액으로 험침시킨 비직물이 삽입된 스트립.
3. 0% 상대습도 : 약 10 그레인의 블루 젤, 약 1g[형성된 개개의 샘플의 수는  $10 \times 3 = 30$  이다.]

측정 바로전에, 실리콘 운반체를 샘플 A-1로부터 제거해야 한다.

측정:

모두 27개의 샘플을  $100\text{ml}$ 의 0.9% 염화나트륨 용액을 함유하는 스크류 캡 병에 넣고, 총 5시간 후에, 실험을 종료시키고 샘플을 취한다.

샘플의 에스트라디올 함량을 UV-검출에 의한 HPLC에 의해 측정하며, 매트릭스 조각으로부터 용리된 합성 에스트라디올 함량은 다음과 같다:

<b>상대습도 :</b>	<b>0%</b>	<b>65%</b>
---------------	-----------	------------

#### **에스트라디올 함량**

<b>A</b>	<b>0.41%</b>	<b>0.24%</b>	<b>0.25%</b>
<b>B</b>	<b>0.38%</b>	<b>0.23%</b>	<b>0.19%</b>
<b>C</b>	<b>0.38%</b>	<b>0.20%</b>	<b>0.18%</b>
<b>D</b>	<b>0.42%</b>	<b>0.26%</b>	<b>0.26%</b>
<b>E</b>	<b>0.39%</b>	<b>0.30%</b>	<b>0.34%</b>
<b>F</b>	<b>0.30%</b>	<b>0.22%</b>	<b>0.20%</b>
<b>G</b>	<b>0.28%</b>	<b>0.15%</b>	<b>0.16%</b>
<b>H</b>	<b>0.54%</b>	<b>0.27%</b>	<b>0.32%</b>
<b>I</b>	<b>0.06%</b>	<b>0.03%</b>	<b>0.05%</b>

대부분의 경우에 측정된 값은 건조 저장 동안 상당히 더 높은 용해도를 나타낸다. 저장기간이 비교적 짧고 에스트라디올 반수화물이 에스트라디올 무수물 대신 사용됨에 따라, 용해도 증가가 건조상태에 의해 더 증가될 수 있음을 가정해야 한다.

[실시예 2]

[본 발명에 따르는 계의 제조]

2.0g의 미분화된  $17-\beta$ -에스트라디올 반수화물,

60.0g의 카리플렉스:® (Cariflex):® TR 1107(스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체),

138.0g의 포랄:® 85(Foral:® 85)(콜로포늄 유도체의 열가소성 에스테르 수지) 및 200.0g의 석유(비점 : 50 내지  $100^\circ\text{C}$ )를, 규일한 혼탁액이 얹어질 때까지 실온에서 원통형 유리 용기내에서 교반시킨 후, 연속 조작 피복기의 사용으로, 총 두께가  $100\mu\text{m}$ (용매를 함유하지 않는 부분에 대해)가 될 정도로, 두께가  $100\mu\text{m}$ 인 실리콘화된 폴리에스테르 막 위에 피복시킨다. 피복물을 각각  $40^\circ\text{C}$ ,  $60^\circ\text{C}$ ,  $80^\circ\text{C}$  및  $120^\circ\text{C}$ 에서 2.4분 동안 건조시킨다. 그 다음, 로울 압력하에 건조층에  $15\mu\text{m}$ -두께 폴리에스테르 막을 즉시

도포(적층)시켜서, 기포가 유지되지 않게 한다. 워드 펀치(wad punch)로 구멍을 뚫음으로써,  $16\text{cm}^2$ 의 경피 계가 얹어지며, 이것을 실시예 5에 따라 시험한다.

[실시예 3]

[종래기술에 따르는 계의 제조]

2.0g의 미분화된  $17-\beta$ -에스트라디올 반수화물,

60.0g의 카리플렉스:® TR1107(스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체),

138.0g의 포랄<sup>®</sup> 85(콜로포늄 유도체의 열가소성 에스테르 수지) 및 200.0g의 석유(비점: 80 내지 100°C)를, 평활 혼탁액이 얻어질 때까지, 실온에서, 원통형 유리 용기내에서 교반시킨 후, 연속 조작 피복기의 사용으로, 층두께가 100g/m<sup>2</sup>(용매를 함유하지 않는 부분에 대해)가 될 정도로, 두께가 100μm인 실리콘화된 폴리에스테르막 위에 피복시킨다. 피복물을 각각 40°C 및 60°C에서 3.6분 동안, 70°C에서 7.2분 동안 건조시킨다. 그 다음, 로울 압력하에 15μm-두께 폴리에스테르막을 건조층에 즉시 도포(적층)시킨다. 워드 편치로 구멍을 뚫음으로써, 16cm<sup>2</sup>의 경피계가 얻어지며, 이것을 종이/알루미늄 박/열 밀봉성 층의 복합 충전 재료중에 충전시키고, 실시예 5에 따라 2주가 지난 후에 시험한다.

#### [실시예 4]

##### [생체외 방출의 측정]

미국 약전(USP)의 “패들-오버-디스크(paddle-over-disc)” 법에 의해 경피 치료계의 방출을 측정한다. 이를 위해, TTS(16cm<sup>2</sup>)을 50ml 완충 용액(pH 7.4)으로 피복시킨다.

측정하는 동안, 패들 교반기를 연속적으로 150/분으로 계에 대해 이동시킨다. 3.8 및 24시간 후에, 완충 용액의 샘플을 취하고, 샘플의 에스트라디올 함량(에스트라디올 반수화물에 대해)을 HPLC에 의해 체크한다.

측정된 값은 다음과 같다:

TTS 번호	에스트라디올의 방출량(mg)
--------	-----------------

#### 실시예 2에 따르는 계 :

	3h	8h	24h
1	0.106	0.178	0.338
2	0.117	0.208	0.324
3	0.109	0.190	0.328
4	0.114	0.187	0.331

#### 실시예 3에 따르는 계 (종래기술에 따른 비교 실시예)

	3h	8h	24h
1	0.077	0.119	0.179
2	0.076	0.128	0.183
3	0.079	0.135	0.202
4	0.072	0.122	0.183

#### [실시예 5]

##### [생체외에서의 동물 피부를 통한 투과의 측정]

20ml의 수용기 부피를 갖고, 370°C에서 온도 조절되고 2.54cm<sup>2</sup>의 자유 확산 면적을 갖는 유리의 피부 투과 셀에서, 절개된 두발이 없는 마우스 피부의 충분히 큰 조각을 잡아늘이고, (이의 하부면 위에 수용기 매질을 놓고, 상부면(피부 각질 층)위에 시험하려는 TTS를 미리 고정시킨다.

8시간 후, 및 24시간 후에, 매질을 교체하고 이것의 에스트라디올 함량을 HPLC에 의해 측정한다. 측정에 앞서 2주 지나서, TTS를 각각 1g의 사전 건조시킨 실리카 겔을 함유하는 밀봉 백에 넣어서, 저장 동안의 공기 습도의 영향을 배제시킨다.

얻어진 측정값은 다음과 같다(방출된 에스트라디올( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )):

다음 실시예에 따른 TTS	시간	저장
	8시간	24시간
실시예 2	1.7	4.3
실시예 3(비교)	1.2	2.4
실시예 2	1.8	4.8
실시예 3(비교)	0.7	3.1

활성 성분 17- $\beta$ -에스트라디올을 결정 형태로 함유하는 TTS는, 사용에 앞서 저장 동안 탈수제 또는 수분 흡수제와 함께 기밀한 밀봉 충전 재료중에 존재한다는 점에서, 똑같은 활성 성분을 반수화물의 형태로 함유하는 조성물과 다르다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

활성 성분 및 수분에 대해 불투과성인 지지층 위에, 하나 또는 수개의 매트릭스 층 및, 하나의 접착제 층이 위치하는 적층구조물인 활성 성분 17- $\beta$ -에스트라디올 및, 추가의 활성 성분을 포함하는 경피 치료계에 있어서, 매트릭스 층 또는 접착제층 중 하나 이상이 17- $\beta$ -에스트라디올 무수물을 결정 형태로 함유하고, 사용에 앞서 저장 동안 치료계가 탈수 또는 수분 흡수 성분과 함께 기밀 밀봉 충전재료 중에 존재함을 특징으로 하는 경피 치료계.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 매트릭스층 및 피부에 면한 압력 민감성 접착제층으로 이루어지며, 매트릭스층이 결정 및 무수물을 형태로 17- $\beta$ -에스트라디올을 함유하고, 접착제층이 결정 17- $\beta$ -에스트라디올을 함유하지 않음을 특징으로 하는 경피 치료계.

#### 청구항 3

제1항 또는 2항에 있어서, 접착제층의 기본 재료가 아크릴산 에스테르 공중합체임을 특징으로 하는 경피 치료계.

#### 청구항 4

제1항 또는 2항에 있어서, 매트릭스층 중 하나 이상의 기본 재료가 폴리이소부틸렌임을 특징으로 하는 경피 치료계.

#### 청구항 5

제1항 또는 2항에 있어서, 매트릭스층 중 하나이상의 기본 재료가 아크릴산 에스테르 공중합체임을 특징으로 하는 경피 치료계.

#### 청구항 6

제3항에 있어서, 아크릴산 공중합체가 0.4 내지 3%(g/g)의 활성 성분 17- $\beta$ -에스트라디올(무수물)에 대한 용해도를 가짐을 특징으로 하는 경피 치료계.

#### 청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 활성 성분을 결정 형태로 함유하며, 이것의 탈수 또는 수분 흡수 성분과 함께 기밀 밀봉 충전 재료중에 존재함을 특징으로 하는 경피 치료계.

#### 청구항 8

초기에 매트릭스 기본 재료의 용액, 분산액 또는 용융물중의 17- $\beta$ -에스트라디올 반수화물의 혼탁액을 제조하고, 엽상 기본 기재재료상에 층의 형태로 도포하며, 층을 건조시키고, 이렇게해서 얻은 기재를 90 내지 175°C까지 가열하여, 17- $\beta$ -에스트라디올 반수화물을 결정형태의 17- $\beta$ -에스트라디올 무수물로 전환시킴을 특징으로 하는 제1항 내지 7항 중 어느 한 항에 따르는 경피 치료계의 제조방법.

#### 청구항 9

초기에 매트릭스 또는 접착제층의 기본 재료의 용액, 분산액 또는 용융물 중의 17- $\beta$ -에스트라디올 반수화물의 혼탁액을 제조하고, 엽상의 탈접착성(dehesive) 기본 기재재료에 층의 형태로 도포시키며, 상기 층을 건조시키고, 활성 성분 및 수분에 대해 불투과성이고 외형 편침 및 박 컷팅(foil cutting)의해 분리된 지지층에 도포시키고 기밀 밀봉 충전 재료에 충전시켜서, 수분 흡수 성분을 충전 재료에 첨가하고, 연장된 시간 이상 수분 흡수 성분에 의해 수행되는 탈수로 인해, 결정 및 무수물 형태의 17- $\beta$ -에스트라디

율로의 17- $\beta$ -에스트라디올 반수화물의 유사 다형태 전환을 수행함을 특징으로 하는 제1항 내지 7항중 어느 한 항에 따르는 경피 치료계의 제조방법.

#### 청구항 10

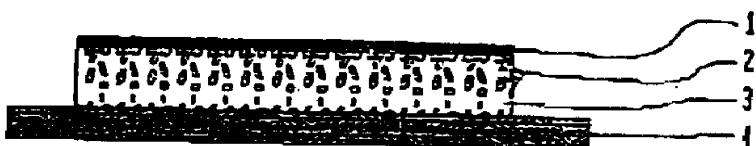
제9항에 있어서, 1개월 이하의 사전 저장 기간내에 17- $\beta$ -에스트라디올 반수화물을 결정 및 무수물 형태의 17- $\beta$ -에스트라디올로 전환시킴을 특징으로 하는 경피 치료계의 제조방법.

#### 도면

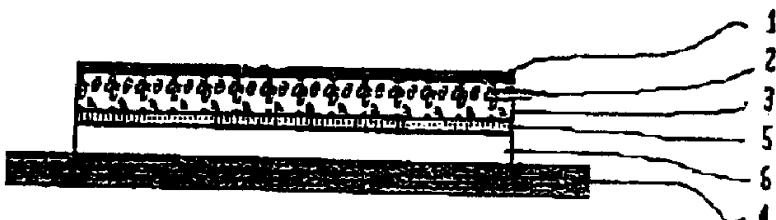
##### 도면1



##### 도면2



##### 도면3



##### 도면4

