



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년05월09일
(11) 등록번호 10-1144026
(24) 등록일자 2012년05월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/565 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01) A61K 47/16 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2005-7002183
(22) 출원일자(국제) 2003년08월07일
심사청구일자 2008년07월10일
(85) 번역문제출일자 2005년02월05일
(65) 공개번호 10-2005-0083621
(43) 공개일자 2005년08월26일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2003/010030
(87) 국제공개번호 WO 2004/014395
국제공개일자 2004년02월19일
(30) 우선권주장
JP-P-2002-00233469 2002년08월09일 일본(JP)
JP-P-2002-00233470 2002년08월09일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
EP0435200 A*
JP평성07010759 A*
JP평성09315957 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
후소 야쿠힝 교교 가부시끼가이샤
일본국 오사까 541 오사까시 추오구 도쇼마찌 1초
메7방 10고
데이쿄쿠 세이야쿠 가부시끼가이샤
일본 가가와켄 히가시카가와시 산본마츠 567반지
(72) 발명자
스가와라 다카야
일본 가가와켄 사누키시 가모쇼 2460-2
시라이 사다노부
일본 가가와켄 다카마츠시 다히시모마치 402-1
야마지 마사히로
일본 가가와켄 히가시카가와시 산본마츠 1608-1
고포 마에야마 506
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 3 항

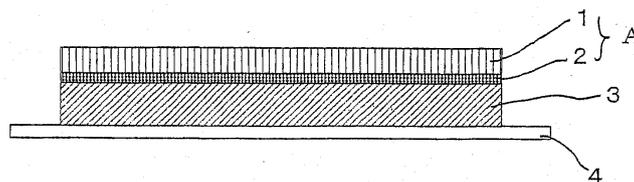
심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 **여성 호르몬 함유 부착제**

(57) 요약

점착제층 중에 대한 유효 성분의 용해성이 양호하고, 지지체 중으로의 유효 성분의 흡착이 없으며, 또 부착제 자체가, 피부의 요철면, 또는 피부의 움직임에 추종할 수 있는 여성 호르몬 함유 부착제를 제공하는 것으로, 여성 호르몬으로는, 난포 호르몬인 에스트라디올 및/또는 그 유도체, 또는 황체 호르몬인 노르에티스테론 및/또는 그 유도체를 함유하는 외용 부착제이고, 이소시아네이트계 가교제 0.01~1중량% 를 필수 성분으로서 함유하는 아크릴계 점착제로 이루어지는 외용 부착제이다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

지지체와 점착제층으로 이루어지는 외용 부착제로서, 그 점착제층이 이소시아네이트계 가교제 0.01~1중량% 를 필수 성분으로서 함유하는 아크릴계 점착제로 이루어지고, 유효 성분으로서 여성 호르몬을 0.5~10중량% 함유시킨 것을 특징으로 하는 외용 부착제에 있어서,

- (1) 상기 여성 호르몬이 에스트라디올 및/또는 그 유도체이고,
- (2) 상기 점착제층은 크로타미톤 0.1~10중량%, 및 올레산 0.1~10중량%를 함유하고,
- (3) 상기 지지체는 (a) 두께 0.1~10 μ m의 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름과, (b) 두께 1~200 μ m의 유연한 고분자 화합물 필름, 부직포 또는 직포를 적층시킨 것을 특징으로 하는, 여성 호르몬 함유 외용 부착제.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

지지체와 점착제층으로 이루어지는 외용 부착제로서, 그 점착제층이 이소시아네이트계 가교제 0.01~1중량% 를 필수 성분으로서 함유하는 아크릴계 점착제로 이루어지고, 유효 성분으로서 여성 호르몬을 0.5~10중량% 함유시킨 것을 특징으로 하는 외용 부착제에 있어서,

- (1) 상기 여성 호르몬이 노르에티스테론 및/또는 그 유도체이고,
- (2) 상기 점착제층은 미리스틴산 이소프로필 1~30중량% 를 함유하고,
- (3) 상기 지지체는 (a) 두께 0.1~10 μ m의 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름과, (b) 두께 1~200 μ m의 유연한 고분자 화합물 필름, 부직포 또는 직포를 적층시킨 것을 특징으로 하는, 여성 호르몬 함유 외용 부착제.

청구항 5

삭제

청구항 6

제 1 항 또는 제 4 항에 있어서, 유연한 고분자 화합물 필름이, 저밀도 폴리에틸렌 필름인 여성 호르몬 함유 외용 부착제.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은, 갱년기 또는 폐경 후의 여성에게서 많이 볼 수 있는 두통, 일과성 열감, 발한 등의 갱년기 장애, 골다공증, 알츠하이머병, 동맥 경화증, 고지혈증 등과 같은 질환의 예방 및 치료에 유용한 여성 호르몬을 함유하는 외용 부착제 (patch) 에 관한 것으로, 상세하게는, 여성 호르몬으로서의 난포(卵胞) 호르몬인 에스트라디올 (estradiol) 및/또는 그 유도체, 또는 황체 호르몬인 노르에티스테론 (noretisteron) 및/또는 그 유도체를 함유하는 외용 부착제에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 갱년기 또는 폐경 후의 여성에게서 많이 볼 수 있는 두통, 일과성 열감, 발한 등의 갱년기 장애, 골다공증, 알츠하이머병, 동맥 경화증, 고지혈증 등과 같은 질환의 예방 및 치료를 위해, 또는 중노년대 여성에게 있어서의 QOL 의 향상으로서 호르몬 보충 요법이 최근 중요한 수법으로 정착되고 있다.

- [0003] 상기한 증상의 예방, 치료 및 개선을 위해서는 주로 호르몬제의 경구 투여, 또는 주사 투여 등의 수법이 선택되고 있었다. 그러나, 예를 들어, 난포 호르몬인 에스트로겐 등 또는 황체 호르몬인 노르에티스테론 등과 같은 여성 호르몬은, 경구 투여된 경우에는 소화관으로부터 흡수된 후 간장에서 신속하게 대사되고, 또한, 주사 투여에 있어서도 간장에서 신속하게 대사되어, 약물의 이용률이 크게 저하되는 것으로 알려져 있다.
- [0004] 이 높은 간 대사율로 인해 간기능 장애뿐만 아니라 담낭 질환, 자궁암 등의 부작용을 가져올 가능성이 있어, 체내의 약물 농도 (투여 호르몬 농도) 를 필요 최소한의 농도로 지속시킬 필요가 있었다. 그래서 소화관이나 간장 등을 경유하지 않는 투여 방법이 검토되고, 그중에서도 특히, 양호한 약물 방출의 지속성, 취급의 간편성 등의 이유로 경피 흡수 제제가 주목받아 현재까지 몇몇 제제가 검토되고 있다.
- [0005] 예를 들어, 일본 특허공고공보 평6-51623호에는 히드록시프로필셀룰로오스와 에탄올로 이루어지는 겔 중에 에스트라디올과 아세트산 노르에티스테론을 용해하고, 에틸렌-아세트산비닐막으로 방출을 제어하는 리저버형의 경피 흡수 투여 제제가 제안되어 있다. 또한, 일본 공개특허공보 소60-152413호에는, 경피 흡수 촉진제로서 멘톨을 함유하는, 예를 들어 복합 에스트로겐의 경피 흡수 제제가 개시되어 있다. 그러나, 이들 제제는 휘발 성분을 함유하고 있기 때문에 약물의 방출성이 변화될 우려가 있고, 또한, 일본 특허공고공보 평6-51623호에 개시되어 있는 제제에서는, 함유되는 에탄올이 피부 자극성을 가짐으로써 발적 등의 피부 장애가 발생할 위험성이 있다.
- [0006] 그리고, 국제 공개 W091/17752호, 일본 공개특허공보 평5-148145호, 일본 공개특허공보 2000-119195호에는, 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체 등의 고무계 점착제를 사용한 부착제가 개시되어 있고, 또한 일본 공개특허공보 소61-155321호에는, 점착 기재로서 점착성 수지 재료 (폴리테르펜 수지, 탄화수소 수지 등), 천연 고무 또는 합성 고무 (폴리이소부틸렌, 스티렌-부틸렌 중합체, 스티렌-이소프렌 중합체, 스티렌-에틸렌-부틸렌 중합체, 1,4-폴리이소프렌 등) 및 갈락토만난 등과 같은 물 속에서 팽윤할 수 있는 폴리머를 주성분으로 하는 부착제가 개시되어 있다. 그러나 이들 부착제는, 점착제로서, 천연 고무, 합성 고무를 사용하고 있기 때문에 그 특성상 장시간의 부착에는 적합하지 않다.
- [0007] 그래서 장시간 부착이 가능한 아크릴계 점착제를 사용한 제제가 검토되고 있어, 예를 들어 에스트라디올에 관해서는, 일본 공개특허공보 평3-44327호, 일본 특허공표공보 평7-501335호, 일본 특허공표공보 평9-503217호, 일본 특허공표공보 평9-505554호에 아크릴계 점착제를 사용한 제제가 제안되어 있다. 이들 제제는 각각 독자적인 용해제, 흡수 촉진제를 배합하여 에스트라디올의 경피 흡수성을 높이는 연구를 하고 있다. 그러나, 사용하는 용해제, 흡수 촉진제에 따라서는 약물 방출성이 충분하지 않고, 또한 피부 자극성이 있는 것도 있어, 장기간 부착에 의해 발적 등의 피부 장애가 일어날 위험성이 있는 등, 아직 충분하다고는 할 수 없다.
- [0008] 즉, 생체의 피부 조직은 기본적으로는 생체 내에 이물질이 진입하는 것을 막는 방어 기능을 갖고 있기 때문에, 유효한 양의 약물을 피부에 투과시키는 것은 일반적으로 곤란한 일이다. 이 문제를 해결할 목적으로 흡수 촉진제를 첨가하면, 대부분의 경우, 피부 자극이 증가하는 경향이 있었다.
- [0009] 또한, 노르에티스테론에 관해서는, 예를 들어 일본 공개특허공보 평4-342532호에는, 2-에틸헥실아크릴레이트와 N-비닐-2-피롤리돈으로 이루어지는 아크릴계 점착제를 사용한 부착제가 제시되어 있다. 그러나 이 제제는 N-비닐-2-피롤리돈을 고농도로 함유하고 있기 때문에, 주(主)약인 노르에티스테론이 점착제 중에 용해되어 제제로부터의 방출이 낮고, 또한 한편 점착력이 지나치게 강하여 물리적인 피부 자극이 강하여, 장기 연속 투여에 견딜 수 없다는 등의 문제점이 있었다.
- [0010] 그리고, 호르몬 보충 요법에 있어서의 외용제의 투여에서는, 유효 혈중 농도를 유지하기 위해 장시간 부착할 것을 필요로 한다. 이 장시간 부착을 위해서는, 외용제 기재에 대해서 점착력을 향상시키는 것, 또 유지력을 향상시키기 위해 특히 점착제의 피부 표면의 요철면에 대한 투묘(投錨) 효과를 향상시킬 필요가 있다. 그러나, 피부 표면의 요철면에 대한 투묘 효과를 향상시키기 위해서는 점착 기재인 고분자 화합물의 활동도를 상승시켜야 하지만, 그 한편에서 응집력의 저하가 일어나고, 그 결과 응집 파괴를 일으켜 박리시에 피부에 점착제가 잔착(殘着)될 가능성이 있다. 따라서, 장시간 부착을 위해서는, 점착제의 투묘 효과와, 그 응집력의 제어가 필요하다.
- [0011] 또한, 외용 부착제에 있어서의 지지체의 유연성이 약물의 경피 흡수성 향상에 크게 관여함이 다양한 문헌 등에서 밝혀져 있다. 이러한 목적에 바람직한 물성을 갖는 지지체로서 저밀도 고분자 필름, 부직포, 직포 등을 들 수 있지만, 모두 유연성을 담지시키기 위해서는 자유 체적이 커야 한다. 그러나, 지지체의 자유 체적이 커지면 지지체층 증으로 약물이 흡착되어, 그 결과, 장기 보존 후에 약물 방출성의 저하가 일어나 외용 부착제

로서의 충분한 성능을 얻을 수 없는 등의 문제점이 있다.

발명의 상세한 설명

- [0012] 따라서 본 발명은, 상기의 점을 감안하여,
- [0013] (1) 외용 부착제의 단위 면적당 약물 방출성을 향상시키는 것,
- [0014] (2) 외용 부착제로서 피부 자극성의 저감을 피하는 것,
- [0015] (3) 장시간의 부착시에도 점착력의 향상, 및 장시간 부착 후의 박리시에 있어서 응집 파괴의 방지를 피하는 것, 및,
- [0016] (4) 지지체로의 약물의 흡착이 없고, 또한 경피 흡수성의 향상에 기여하는 유연한 지지체의 개발을 피하는 것,
- [0017] 이란 각 점을 충족하는, 여성 호르몬을 함유하는 외용 부착제를 제공하는 것을 과제로 한다.
- [0018] 상세하게는, 여성 호르몬으로서 난포 호르몬인 에스트라디올 및/또는 그 유도체, 또는 황체 호르몬인 노르에티스테론 및/또는 그 유도체를 함유하는 외용 부착제를 제공하는 것을 과제로 한다.
- [0019] 이러한 과제를 해결하기 위해 본 발명자들은 예의 연구를 거듭한 결과, 본 발명에 제공하는 외용 부착제의 점착제층으로서, 이소시아네이트계 가교제를 0.01~1중량% 필수 성분으로서 함유하는 아크릴계 점착제를 사용하고, 당해 아크릴계 점착제층에 유효 성분으로서 여성 호르몬을 0.5~10중량% 함유시킴으로써 양호한 외용 부착제가 될 수 있음을 발견하였다.
- [0020] 또, 여성 호르몬 중에서도 난포 호르몬인 에스트라디올 및/또는 그 유도체를 함유시키는 경우에 있어서는, 에스트라디올 및/또는 그 유도체의 피부에 대한 분배 및 확산의 제어에 크로타미톤 (crotamiton) 과 올레산이 유효한 것, 그리고, 이들의 최적 배합 비율이 존재하며, 피부 자극도 저감되는 것, 또한, 지지체로서 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름과, 유연한 고분자 필름, 부직포 또는 직포를 적층한 지지체가 유효하다는 것을 발견하였다.
- [0021] 여성 호르몬 중에서도 황체 호르몬인 노르에티스테론 및/또는 그 유도체를 함유시키는 경우에는 제제/피부 사이의 분배 계수가 중요한 인자가 되고, 상기 아크릴계 점착제 중에 함유되는 노르에티스테론의 분배 계수의 제어에는 미리스틴산 이소프로필이 유효한 것, 또, 미리스틴산 이소프로필의 배합에 있어서는, 그 최적 배합 비율이 존재하고, 피부 자극도 저감시키는 것을 발견하여 본 발명을 완성시키기에 이르렀다.
- [0022] 따라서, 본 발명이 제공하는 상기의 기본적 양태에 기초하는, 구체적인 제 1 양태에 의한 발명은, 지지체와 점착제층으로 이루어지는 외용 부착제에 있어서, 그 점착제층이 이소시아네이트계 가교제 0.01~1중량% 를 필수 성분으로서 함유하는 아크릴계 점착제로 이루어지고, 유효 성분으로서 에스트라디올 및/또는 그 유도체를 0.5~10중량% 함유하고, 또 크로타미톤 0.1~10중량% 및 올레산 0.1~10중량% 를 함유하는 것을 특징으로 하는 에스트라디올 (난포 호르몬) 함유 외용 부착제이다.
- [0023] 즉 본 발명의 제 1 양태는, 점착제층으로서 이소시아네이트계 가교제 0.01~1중량% 를 필수 성분으로서 함유하는 아크릴계 점착제를 사용하고, 거기에 유효 성분인 에스트라디올 및/또는 그 유도체, 추가로 올레산과 크로타미톤을 특정한 비율로 배합하는 것을 기본으로 한다.
- [0024] 또한, 본 발명이 제공하는 상기의 기본적 양태에 기초하는, 구체적인 제 2 양태에 의한 발명은, 지지체와 점착제층으로 이루어지는 외용 부착제에 있어서, 그 점착제층이 이소시아네이트계 가교제 0.01~1중량% 를 필수 성분으로서 함유하는 아크릴계 점착제로 이루어지고, 또 당해 점착제층에 분배 계수 제어제로서 미리스틴산 이소프로필을 1~30중량% 함유시키고, 유효 성분으로서 노르에티스테론 및/또는 그 유도체를 0.5~10중량% 함유하는 것을 특징으로 하는 노르에티스테론 (황체 호르몬) 함유 외용 부착제이다.
- [0025] 즉 본 발명의 제 2 양태는, 점착제층으로서 이소시아네이트계 가교제 0.01~1중량% 를 필수 성분으로서 함유하는 아크릴계 점착제를 사용하는 것, 또 이러한 아크릴계 점착제에 대하여 분배 계수 제어제로서 미리스틴산 이소프로필을 특정량 배합시킴으로써 점착제층에 함유되는 유효 성분의 경피 흡수성이 향상되고, 피부 자극도 저감시키는 것을 기본으로 한다.
- [0026] 또한, 상기한 제 1 양태 및 제 2 양태에서의 본 발명에 있어서, 보다 바람직한 양태는, 지지체가, 두께 0.1 μ m~10 μ m 의 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름과, 두께 1 μ m~200 μ m 의 유연한 고분자 필름 또는 부직포 또는 직포를

적층한 외용 부착제이다.

[0027] 이러한 지지체를 사용함으로써, 지지체 중에 대한 외용제의 유효 성분인 에스트라디올 및/또는 그 유도체, 또는 노르에티스테론 및/또는 그 유도체의 흡착이 방지되어, 방출성이 매우 유효한 점에 특징을 갖는 것이다.

실시예

[0083] 이하에, 실시예를 들어 본 발명을 더욱 상세히 설명한다. 또, 실시예, 비교예 중의 「부」는 모두 중량부이다.

[0084] A: 에스트라디올 함유 부착제

[0085] 실시예 1~4:

[0086] 이하의 표 1 에 기재된 처방에 의해, 상기한 제조법에 따라서 각 두께를 갖는 지지체 (적층체) 의 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름층에 점착제층을 라미네이트하고, 원하는 크기로 절단하여, 본 발명의 에스트라디올을 함유하는 각 실시예의 외용제를 얻었다.

[0087] 단, 실시예 4 에서는, 지지체로서 50 μ m 의 저밀도 폴리에틸렌 필름에 알루미늄 증착 처리한 후, 알루미늄 증착층에 점착제층을 라미네이트하고, 원하는 크기로 절단하여, 본 발명의 에스트라디올을 함유하는 실시예의 외용제를 얻었다.

표 1

[0088]

성분 (부)	실시예			
	1	2	3	4
에스트라디올	5.00	5.00	5.00	5.00
크로타미톤	2.50	2.50	2.50	2.50
올레산	2.50	2.50	2.50	2.50
아크릴계 점착제	89.80	89.80	89.80	89.80
이소시아네이트계 가교제	0.20	0.20	0.20	0.20
지지체	두께 (μ m)			
폴리에틸렌테레프탈레이트 필름	2	5	10	-
저밀도 폴리에틸렌 필름	50	50	50	-
알루미늄 증착 저밀도 폴리에틸렌 필름	-	-	-	50

[0089] 비교예 1~8:

[0090] 이하의 표 2 에 기재된 처방에 의해, 상기한 제조법에 따라서 각 두께를 갖는 지지체의 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름층에 점착제층을 라미네이트하고, 원하는 크기로 절단하여, 에스트라디올을 함유하는 각 비교예의 외용제를 얻었다.

[0091] 단, 실시예 6 에서는, 지지체로서 50 μ m 의 저밀도 폴리에틸렌 필름 (단층체) 을, 비교예 7 에서는, 지지체로서 50 μ m 의 폴리염화비닐 필름 (단층체) 을, 비교예 8 에서는, 지지체로서 50 μ m 의 폴리우레탄 필름 (단층체) 을 사용하여 점착제층을 라미네이트하고, 원하는 크기로 절단하여, 비교예의 외용제를 얻었다.

표 2

[0092]

성분 (부)	비교예							
	1	2	3	4	5	6	7	8
에스트라디올	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
크로타미톤	-	2.5	-	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
올레산	-	-	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
아크릴계 점착제	94.8	92.3	92.3	89.8	89.8	89.8	89.8	89.8
이소시아네이트계 가교제	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
지지체	두께 (μ m)							
폴리에틸렌테레프탈레이트 필름	3	3	3	30	50	-	-	-
저밀도 폴리에틸렌 필름	50	50	50	50	50	50	-	-
폴리염화비닐 필름	-	-	-	-	-	-	50	50
폴리우레탄 필름	-	-	-	-	-	-	-	-

- [0093] 시험예 1: 래트 혈중 에스트라디올 농도 (제 1)
- [0094] 래트의 등부를 제모한 후, 1 군 4 마리로 하여, 9cm² 로 절단한 실시예 1, 및 비교예 1, 2, 3 의 각 외용 부착제를 제모한 등부에 부착하고, 경시적으로 채혈하여 RIA 법에 의해 혈 중의 에스트라디올 농도를 측정하였다. 그 결과를 도 2 에 나타내었다.
- [0095] 도면에 나타난 결과로부터도 판명되듯이, 올레산 및 크로타미톤의 양자를 첨가하지 않은 비교예 1 의 외용제, 또는 그 중 어느 한 성분만을 배합한 비교예 2 및 3 의 외용제에 있어서는, 혈중 에스트라디올 농도 추이에는 거의 변화가 보이지 않는 것에 비하여, 올레산 및 크로타미톤의 양자를 배합한 실시예 1 의 외용제는 분명하게 높은 혈중 에스트라디올 농도를 나타내고 있어, 본 발명의 유용성이 확인되었다.
- [0096] 시험예 2: 래트 혈중 에스트라디올 농도 (제 2)
- [0097] 래트의 등부를 제모한 후, 9cm² 로 절단한 실시예 1 및 4, 비교예 4 및 5 의 각 외용 부착제를 제모한 등부에 부착하고, 경시적으로 채혈하여 RIA 법에 의해 혈중의 에스트라디올 농도를 측정하였다. 그 결과를 도 3 에 나타내었다. 또, 래트는 1 군당 4 마리를 사용하였다.
- [0098] 도면에 나타난 결과로부터도 판명되듯이, 30 및 50 μ m 두께의 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름과 50 μ m 두께의 저밀도 폴리에틸렌 필름이 적층된 지지체를 사용한 비교예 4 및 비교예 5 의 외용 부착제와 비교하여, 3 μ m 의 두께가 얇은 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름과 50 μ m 두께의 저밀도 폴리에틸렌 필름이 적층된 지지체를 사용한 본 발명의 실시예 1 의 외용 부착제, 또는 알루미늄 증착 처리한 저밀도 폴리에틸렌 필름을 사용한 본 발명의 실시예 4 의 외용 부착제는, 그 유연성으로 인해 분명하게 높은 혈중 에스트라디올 농도 추이를 나타내고 있었다.
- [0099] 시험예 3: 보존 후의 유효 성분의 방출 시험 (제 1)
- [0100] 실시예 1 및 4, 그리고 비교예 6, 7 및 8 의 외용 부착제를 40 $^{\circ}$ C 에서 6 개월간 보존한 부착제에 대해서, 도 4 에 나타내는 방출 시험 측정법을 사용하여 지지체 중으로의 에스트라디올의 흡착성을 제조 초기의 방출성과 대비하여 검토하였다. 그 결과를, 도 5, 도 6, 도 7, 도 8 및 도 9 에 나타내었다.
- [0101] 지지체로서 저밀도 폴리에틸렌 필름 (비교예 6: 도 7), 폴리염화비닐 필름 (비교예 7: 도 8) 및 폴리우레탄 필름 (비교예 8: 도 9) 을 사용한 외용 부착제에 있어서는, 지지체에 대하여 유효 성분인 에스트라디올의 흡착이 일어나 방출성이 저하되고 있는 것을 알 수 있다.
- [0102] 이에 비하여 지지체로서 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름을 적층한 저밀도 폴리에틸렌 필름, 및 지지체로서 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름에 알루미늄 증착 처리한 실시예 1 의 부착제 (도 5) 및 실시예 4 의 부착제 (도 6) 에서는, 40 $^{\circ}$ C 에서 6 개월간 보존한 후에 있어서도 방출성의 저하가 인정되지 않고, 따라서 지지체 중으로의 에스트라디올의 흡착이 발생되어 있지 않았다.
- [0103] B: 노르에티스테론 함유 부착제
- [0104] 실시예 5~7:
- [0105] 이하의 표 3 에 기재된 처방에 의해, 상기한 제조법에 따라서 각 두께를 갖는 지지체 (적층체) 의 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름층에 점착제층을 라미네이트하고, 원하는 크기로 절단하여, 본 발명의 아세트산 노르에티스테론을 함유하는 각 실시예의 외용제를 얻었다.

표 3

성분 (부)	실시예		
	5	6	7
아세트산 노르에티스테론	5.00	5.00	5.00
미리스틴산 이소프로필	5.00	10.00	20.00
아크릴계 점착제	89.80	84.80	74.80
이소시아네이트계 가교제	0.20	0.20	0.20
지지체	두께 (μ m)		

폴리에틸렌테레프탈레이트 필름	3	3	3
저밀도 폴리에틸렌 필름	50	50	50

[0107] 비교예 9~14:

[0108] 이하의 표 4 에 기재된 처방에 의해, 상기한 제조법에 따라서 각 두께를 갖는 지지체의 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름층에 점착제층을 라미네이트하고, 원하는 크기로 절단하여, 아세트산 노르에티스테론을 함유하는 각 비교예의 외용제를 얻었다.

[0109] 단, 비교예 12 에 있어서는 앞의 비교예와 동일하게 지지체로서 50 μ m 의 저밀도 폴리에틸렌 필름 (단층체) 을, 비교예 13 에서는 지지체로서 50 μ m 의 폴리염화비닐 필름 (단층체) 을, 비교예 14 에서는 지지체로서 50 μ m 의 폴리우레탄 필름 (단층체) 를 사용하여 점착제층을 라미네이트하고, 원하는 크기로 절단하여, 비교예의 아세트산 노르에티스테론을 함유하는 외용 부착제를 얻었다.

표 4

성분 (부)	비교예					
	9	10	11	12	13	14
아세트산 노르에티스테론	5.00	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
미리스틴산 이소프로필	-	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
아크릴계 점착제	94.8	84.80	84.80	84.80	84.80	84.80
이소시아네이트계 가교제	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
지지체	두께 (μ m)					
폴리에틸렌테레프탈레이트 필름	3	30	50	-	-	-
저밀도 폴리에틸렌 필름	50	50	50	50	-	-
폴리염화비닐 필름	-	-	-	-	50	-
폴리우레탄 필름	-	-	-	-	-	50

[0111] 시험예 4: 래트 인비트로 투과 시험

[0112] 제모한 래트의 복부의 적출 피부를 프란쯔형 셀에 세팅한 후, 그 내측에는 인산 완충 생리식염수 (리셉터액) 10 ml 를 채우고, 위터 재킷에는 37 $^{\circ}$ C 의 온수를 환류시켰다. 실시예 5, 6 및 7, 그리고 비교예 9 의 각 부착제를 원형상 (1.77cm 2) 으로 편칭하여 래트 적출 피부에 부착하고, 경시적으로 리셉터액을 샘플링하여, 액체 크로마토그래피법에 의해 리셉터액 중에 용출된 노르에티스테론의 투과량을 측정하였다.

[0113] 그 결과를 도 10 에 나타내었다. 도면 중에 나타난 결과로부터도 판명되듯이, 점착 기재 중에 분배 계수 제어제인 미리스틴산 이소프로필을 전혀 함유하지 않는 비교예 9 의 부착제는, 그 투과량이 실시예 5, 6 및 7 과 비교하여 극단적으로 낮은 것이었다. 따라서, 점착 기재 중에 미리스틴산 이소프로필을 배합시키는 것으로 인해 노르에티스테론의 흡수 촉진 효과가 발휘되어 있음을 알 수 있다.

[0114] 시험예 5: 래트 혈중 노르에티스테론 농도

[0115] 래트의 등부를 제모한 후, 1 군 4 마리로 하여, 9cm 2 로 절단한 실시예 5, 그리고 비교예 10 및 11 의 각 외용 부착제를 제모한 등부에 부착하고, 경시적으로 채혈하여 가스 크로마토그래피법에 의해 혈중의 노르에티스테론 농도를 측정하였다. 그 결과를 도 11 에 나타내었다.

[0116] 도면 중에 나타난 결과로부터도 판명되듯이, 30 및 50 μ m 두께의 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름과 50 μ m 두께의 저밀도 폴리에틸렌 필름이 적층된 지지체를 사용한 비교예 10 및 비교예 11 의 외용 부착제와 비교하여, 3 μ m 두께의 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름과 50 μ m 두께의 저밀도 폴리에틸렌 필름이 적층된 지지체를 사용한 실시예 5 의 외용 부착제는, 그 유연성으로 인해 분명하게 높은 혈중 노르에티스테론 농도 추이를 나타내고 있었다.

[0117] 시험예 6: 보존 후의 유효 성분의 방출 시험 (제 2)

[0118] 실시예 5, 그리고 비교예 12, 13 및 14 의 외용 부착제를 40 $^{\circ}$ C 에서 6 개월간 보존한 부착제에 대해서, 도 4 에 나타내는 방출 시험 측정법을 사용하여 지지체 중으로의 노르에티스테론의 흡착성을 제조 초기의 방출성과 대비

하여 검토하였다. 그 결과를, 도 12, 도 13, 도 14 및 도 15 에 나타내었다.

[0119] 지지체로서 저밀도 폴리에틸렌 필름 (비교예 12: 도 13), 폴리염화비닐 필름 (비교예 13: 도 14) 및 폴리우레탄 필름 (비교예 14: 도 15) 을 사용한 외용 부착제에 있어서는, 지지체에 대하여 유효 성분인 노르에티스테론의 흡착이 일어나 방출성이 저하되어 있음을 알 수 있다.

[0120] 이에 비하여 지지체로서 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름에 저밀도 폴리에틸렌 필름을 적층한 지지체를 사용한 실시예 5 의 부착제 (도 12) 에서는, 40℃에서 6 개월간 보존 후에 있어서도 방출성의 저하가 인정되지 않아, 지지체 중으로의 노르에티스테론의 흡착이 일어나지 않은 것이었다.

산업상 이용 가능성

[0121] 이상 기재한 바와 같이, 본 발명이 제공하는 외용 부착제는, 점착제층으로서 이소시아네이트계 가교제 0.01~1 중량% 를 필수 성분으로서 함유하는 아크릴계 점착제로 이루어지고, 거기에 여성 호르몬을 함유시킨 것으로, 여성 호르몬으로서 에스트라디올 및/또는 그 유도체를 함유시키는 경우에는, 추가로 크로타미톤과 올레산을 특정한 비율로 배합하는 것이다.

[0122] 또한, 여성 호르몬로서 노르에티스테론 및/또는 그 유도체를 함유시키는 경우에는, 추가로 미리스틴산 이소프로필을 특정한 비율로 배합한 것이다.

[0123] 이들 외용 부착제는, 모두 지지체로서 약물 비흡착층과 유연한 필름의 적층체를 사용함으로써, 점착제 중에 있어서의 약물의 용해성 및 안정성이 우수하고, 또한, 약효 성분의 경피 흡수성을 높이며, 방출성에 있어서도 지지체에 대하여 흡착되지 않고, 안정적인 약물 방출성을 장기간에 걸쳐 유지할 수 있었다.

도면의 간단한 설명

[0028] 도 1 은, 본 발명의 외용 부착제의 단면도이다.

[0029] 도 2 는, 시험예 1 의 래트 혈중 에스트라디올 농도 측정 결과를 나타내는 그래프이다.

[0030] 도 3 은, 시험예 2 의 래트 혈중 에스트라디올 농도 측정 결과를 나타내는 그래프이다.

[0031] 도 4 는, 시험예 3 의 방출 시험을 실시한 장치의 모식도이다.

[0032] 도 5 는, 시험예 3 에서 검토한 실시예 1 의 외용 부착제의 결과를 나타내는 그래프이다.

[0033] 도 6 은, 시험예 3 에서 검토한 실시예 4 의 외용 부착제의 결과를 나타내는 그래프이다.

[0034] 도 7 은, 시험예 3 에서 검토한 비교예 6 의 외용 부착제의 결과를 나타내는 그래프이다.

[0035] 도 8 은, 시험예 3 에서 검토한 비교예 7 의 외용 부착제의 결과를 나타내는 그래프이다.

[0036] 도 9 는, 시험예 3 에서 검토한 비교예 8 의 외용 부착제의 결과를 나타내는 그래프이다.

[0037] 도 10 은, 시험예 4 의 래트 인비트로 투과 시험의 농도 측정 결과를 나타내는 그래프이다.

[0038] 도 11 은, 시험예 5 의 래트 혈중 노르에티스테론 농도 측정 결과를 나타내는 그래프이다.

[0039] 도 12 는, 시험예 6 에서 검토한 실시예 5 의 외용 부착제의 결과를 나타내는 그래프이다.

[0040] 도 13 은, 시험예 6 에서 검토한 비교예 12 의 외용 부착제의 결과를 나타내는 그래프이다.

[0041] 도 14 는, 시험예 6 에서 검토한 비교예 13 의 외용 부착제의 결과를 나타내는 그래프이다.

[0042] 도 15 는, 시험예 6 에서 검토한 비교예 14 의 외용 부착제의 결과를 나타내는 그래프이다.

[0043] * 도면의 주요부분에 대한 부호의 설명*

[0044] A: 지지체

[0045] 1: 유연한 필름

[0046] 2: 약물 비흡착층

[0047] 3: 점착제층

- [0048] 4: 박리 라이너
- [0049] 5: 부착제
- [0050] 6: 물
- [0051] 7: 유리판
- [0052] 8: 교반자
- [0053] 발명을 실시하기 위한 최선의 형태
- [0054] 이하에 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0055] 일반적으로, 외용 부착제의 점착 기제로는 천연 고무, 합성 고무계 점착제, 아크릴계 점착제, 규소계 점착제가 알려져 있다. 본 발명자들의 검토에 따르면, 점착 기제로서 천연 고무, 합성 고무계 점착제를 선택한 경우에는 점착제층에 배합되는 유효 성분인 여성 호르몬과의 상호 작용이 강하여 그 방출성이 저하되는 것이 관명되었다.
- [0056] 또, 천연 고무, 합성 고무계 점착제는 원래 소수성으로 땀 및 물에 약하여, 고온, 다습한 환경하에서나 입욕, 운동 등과 같은 조건하에서는, 점착제층과 피부 사이에 땀 또는 수분이 개입하여 약물이 피부로 잘 이행되지 않게 되거나, 또는 부착제가 피부로부터 탈락될 가능성이 있어 본 제제에 요구되는 성능의 하나인 장시간 부착에는 적합하지 않음이 관명되었다.
- [0057] 또한, 규소계 점착제를 사용한 경우에는 최종적인 재료 구성이 특이하게 되어, 비용 상승의 요인이 되므로 바람직하지 않다. 따라서, 본 발명이 제공하는 여성 호르몬을 유효 성분으로서 함유하는 외용 부착제에 있어서는, 아크릴계 점착제가 점착 기제로서 가장 바람직함이 관명되었다.
- [0058] 상기 서술한 아크릴계 점착제를 구성하는 모노머로는, 아크릴산, 아세트산비닐, 아크릴산에틸, 아크릴산 2-에틸헥실 등의 아크릴산에스테르 등을 들 수 있다.
- [0059] 아크릴계 점착제의 각 모노머 성분의 배합량은, 아크릴산 2-에틸헥실이 5~50중량%, 아크릴산이 1~10중량%, 아크릴산에틸이 5~50중량%, 아세트산비닐이 5~50중량% 인 것이 바람직하고, 이들의 사용 범위는 원하는 점착제의 물성 등에 따라서 적절히 결정할 수 있다.
- [0060] 그런데, 호르몬 보충 요법에 있어서는 유효 성분의 유효 혈중 농도의 유지 및 지속이 요구되고 있고, 따라서, 외용제의 투여에 있어서 부착제로서 장시간 부착이 가능하게 되는 성능을 요구하고 있다. 즉 부착제로서의 점착력의 향상, 특히 외용 부착제의 유지력을 향상시키기 위해서는, 점착제의 피부 표면의 요철면에 대한 투묘 효과를 향상시킬 필요가 있다. 그러나 투묘 효과를 향상시키기 위해서는 점착 기체인 고분자 화합물의 크리프를 높게 하지 않으면 안되지만, 한편으로 응집력의 저하가 일어나 박리시에 응집 파괴를 일으켜 피부에 점착제가 잔착될 가능성이 있으므로, 투묘 효과와 응집력의 제어가 필요하게 되었다.
- [0061] 이 문제를 감안하여 발명자들이 예의 검토한 결과, 점착 기체인 고분자 화합물 성분을 소량의 가교제에 의해 느슨하게 가교시켜 주면, 점착 기체가 피부에 대하여 유효한 투묘 효과를 발휘하고, 그 한편에서 박리시의 응집 파괴를 방지할 수 있음을 발견하였다.
- [0062] 그와 같은 가교제로는, 아크릴계 점착제에 대해서 유효한 가교 반응을 기대할 수 있는 가교제이면 모두 사용할 수 있지만, 그중에서도 이소시아네이트계 가교제가 가장 바람직한 것으로 관명되었다. 가교제의 배합량은 0.01~1중량%, 보다 바람직하게는 0.1~0.7중량% 이다. 배합량이 0.01중량% 미만에서는 응집 파괴의 방지에 유효하지 않고, 1중량% 를 넘으면 점착 기체인 고분자 화합물 성분의 크리프가 감소하여 유효한 투묘 효과가 얻어지지 않기 때문에 바람직하지 않다.
- [0063] 본 발명이 제공하는 외용 부착제는, 이러한 아크릴계 점착제를 베이스로 하고, 거기에 유효 성분인 여성 호르몬을 함유시키는 것이다. 그 점을 개개의 양태에 의거하여 이하에 설명한다.
- [0064] 제 1 양태에 기초한 본 발명은, 상기에 설명한 점착제층으로서 이소시아네이트계 가교제 0.01~1중량% 를 필수 성분으로서 함유하는 아크릴계 점착제를 사용하고, 거기에 유효 성분인 에스트라디올 및/또는 그 유도체를 0.5~10중량% 함유시키며, 또 올레산과 크로타미톤을 특정한 비율로 배합하는 것을 기본으로 한다.
- [0065] 이 경우에 에스트라디올 및/또는 그 유도체의 배합량은, 후술하는 점착제 성분, 함께 배합하는 크로타미톤 및

올레산의 배합량 등에 따라서 일률적으로 한정할 수는 없지만 0.5~10중량% 가 바람직한 것이 판명되었다. 함유량이 0.5중량% 미만에서는 충분한 혈중 농도를 얻을 수 없고, 또한, 10중량% 를 넘어도 배합물의 상승에 비례한 혈중 농도가 얻어지지 않으며, 그리고 점착제 중에서 결정의 석출이 일어날 가능성이 있어 바람직하지 않다.

- [0066] 크로타미톤은, 유효 성분인 에스트라디올 및/또는 그 유도체에 대하여 높은 용해성을 부여하여 점착제층으로 결정이 석출되는 것을 방지한다. 그리고, 크로타미톤은, 용해 상태가 유지된 확산 활성이 양호한 약물 농도를 상승시키는 동시에, 피부에 대한 분배를 에스트라디올과의 상대 농도에 의해 제어하는 것이다.
- [0067] 이러한 크로타미톤의 배합량은, 0.1~10중량%, 바람직하게는 0.5~5중량% 이다. 0.1중량% 미만에서는 상기한 효과가 얻어지지 않고, 또한 10중량% 를 넘으면 제제층의 에스트라디올의 용해도가 상승하여 피부에 대한 분배가 감소하는 동시에 크로타미톤에 의한 피부 자극이 일어날 가능성이 있기 때문에 바람직하지 않다.
- [0068] 한편, 크로타미톤과 함께 사용되는 올레산은, 피부 방어 기능 중 최대의 배리어능을 갖는 각질 세포의 지질막 구조를 혼란시켜 피부 중에서의 에스트라디올의 확산 계수를 상승시킴으로써 흡수 촉진 효과를 발휘하는 성분이다. 이 경우 올레산의 배합량은, 동시에 배합하는 크로타미톤의 배합량에 따라서도 다르지만, 0.1~10중량%, 바람직하게는 0.5~5중량% 이다.
- [0069] 배합량이 0.1중량% 미만에서는 흡수 촉진 효과가 얻어지지 않고, 또한, 10중량% 를 넘으면 배합량의 상승에 비례한 흡수 촉진 효과가 얻어지지 않아 바람직하지 않다.
- [0070] 한편, 본 발명의 제 2 양태에 기초한 본 발명은, 점착제층으로서 이소시아네이트계 가교제 0.01~1중량% 를 필수 성분으로서 함유하는 아크릴계 점착제를 사용하고, 거기에 추가로 미리스틴산 이소프로필 1~30중량% 를 필수 성분으로서 함유하는 아크릴계 점착제로 하며, 또한 유효 성분인 노르에티스테론 및/또는 그 유도체를 함유시키는 것을 기본으로 한다.
- [0071] 즉, 아크릴계 점착제는 노르에티스테론 및/또는 그 유도체에 대하여 높은 용해성을 갖기 때문에, 점착제 층으로부터의 약물의 방출성이 대단히 낮아지게 된다. 그러나, 이러한 방출성의 저하는, 점착 기재 중에 미리스틴산 이소프로필을 배합함으로써 노르에티스테론의 기재에 대한 분배를 제어시켜 그 방출성을 개선할 수 있다.
- [0072] 유효 성분인 노르에티스테론 및/또는 그 유도체의 배합량은, 점착제 성분, 거기에 배합하는 미리스틴산 이소프로필의 배합량, 후술하는 지지체의 구성에 따라서 일률적으로 한정할 수 없지만, 0.5~10중량%, 보다 바람직하게는 1~7중량%, 더욱 바람직하게는 3.0~5중량% 이다. 0.5중량% 미만에서는 충분한 혈중 농도를 얻을 수 없고, 또한, 10중량% 를 넘어도 배합물의 상승에 비례한 혈중 농도가 얻어지지 않으며, 그리고 점착제 중에서 결정의 석출이 일어날 가능성이 있어 바람직하지 않다.
- [0073] 또, 미리스틴산 이소프로필의 배합량은 1~30중량% 이고, 보다 바람직하게는 3~20중량%, 더욱 바람직하게는 5~10중량% 이다. 1중량% 미만에서는 상기한 효과가 얻어지지 않고, 30중량% 를 초과하는 경우에는 가교제의 과잉 배합에 의해서도 점착제의 응집력을 유지하기가 곤란해져, 부착시, 피부 표면에 점착제가 잔류하는 등의 문제가 생겨 바람직하지 않다.
- [0074] 그런데, 외용 부착제에 있어서의 지지체의 유연성이 점착제층에 함유되는 유효 성분의 경피 흡수성 향상에 크게 관여함이 밝혀져 있다. 이러한 목적에 적합한 물성을 갖는 지지체로는, 저밀도 고분자 필름, 부직포, 직포 등을 들 수 있지만, 이들을 단독으로 지지체로서 사용한 경우에는, 모두 유연성을 담지시키기 위해서는 자유 체적이 커야 하는데, 그 때문에 지지체 층으로 약물의 흡착이 일어나 장기 보존 후에 약물 방출성의 저하가 생기고, 외용 부착제로서 충분한 성능을 얻을 수 없는 등의 문제가 있다. 특히 본 발명이 목적으로 하는 여성 호르몬을 유효 성분으로 하는 외용 부착제에 있어서는, 이러한 약물 방출성의 저하를 최대한 피해야만 하는 것이다.
- [0075] 이 문제를 감안하여, 발명자들은 여성 호르몬을 유효 성분으로 하는 외용 부착제의 가장 바람직한 지지체에 대해 검토한 결과, 지지체로서, 매우 얇고 치밀한 구조를 갖는 약물 비흡착층과, 피부의 요철 또는 피부의 움직임에 추종하는 유연한 필름의 양자를 적층함으로써 지지체 층으로 유효 성분이 흡착되는 것을 막을 수 있고, 그 결과, 우수한 약물의 경피 흡수성이 발휘됨을 확인하였다.
- [0076] 도 1 에 그 지지체의 적층 구조를 나타낸다. 본 발명의 외용 부착제에서 사용하는 지지체 (A) 는, 유연한 필름 (1), 및 얇고 치밀한 구조를 갖는 약물 비흡착층 (2) 의 적층체로 이루어지는 것이고, 따라서, 본 발명의

외용 부착제는, 이러한 약물 비흡착층 (2) 측에 유효 성분을 함유하는 점착제층 (3) 이 적층되고, 그 위에 박리 라이너 (4) 가 적층된 구성을 갖는 것이다.

[0077] 즉, 본 발명의 외용 부착제에서 사용하는 지지체 (A) 는, 점착제층측에 얇고 치밀한 구조를 갖는 약물 비흡착층 (2) 을 형성함으로써, 지지체 중으로의 유효 성분의 흡착을 방지하고, 또한 유연한 필름층 (1) 에 의해 피부의 요철 또는 피부의 움직임에 추종시킨 점에 특징을 갖는 것이다.

[0078] 이 경우에 사용되는 약물 비흡착층은, 치밀한 구조를 갖고 또한 박막 성형이 가능하며, 유효 성분 등의 점착제층 성분과의 상호 작용이 없는 것이면 특별히 제한되지 않고, 금속 필름, 증착 금속, 고밀도 고분자 필름 (폴리에틸렌테레프탈레이트 필름) 등을 들 수 있다. 그 중에서도, 범용성 및 제조 비용 등의 점에서 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름이 바람직하다. 이 약물 비흡착층, 예를 들어 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름의 두께로는 0.1 μ m ~ 20 μ m 정도가 바람직하다. 20 μ m 를 초과하는 두께로는 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름의 강성으로 인해 부착제가 피부의 요철 또는 피부의 움직임에 추종할 수 없게 되고, 따라서 점착제층에 함유되는 유효 성분의 경피 흡수성이 저하된다.

[0079] 한편, 약물 비흡착층에 적층되는 유연한 필름으로는, 피부의 요철면 또는 피부의 움직임에 추종하는 유연한 필름이면 특별히 제한되지 않고, 직포, 부직포, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리우레아, 폴리우레탄, 폴리에스테르, 폴리비닐알코올, 폴리염화비닐, 고분자 엘라스토머 등의 고분자 필름을 들 수 있다. 이들 필름의 두께로는, 1 μ m ~ 200 μ m, 바람직하게는 2 μ m ~ 100 μ m, 더욱 바람직하게는 5 μ m ~ 50 μ m 정도이다.

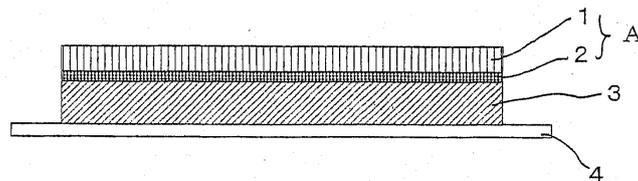
[0080] 유연한 필름층이 1 μ m 미만에서는, 제제에 탄력이 없기 때문에 박리 라이너를 벗겨냈을 때 꺾여 구부러지거나, 뒤집히거나 하여 부착이 어려워진다. 또한, 200 μ m 를 초과하는 경우에는, 그 두께로 인해 피부의 요철면, 움직임에 추종하기가 어려워져 유효 성분의 경피 흡수성이 저하되기 때문에 바람직하지 않다.

[0081] 본 발명이 제공하는 외용 부착제는, 예를 들어 아래와 같은 방법으로 제조할 수 있다. 즉 아크릴산 2-에틸헥실 39중량%, 아크릴산 1중량%, 아크릴산에틸 40중량%, 및 아세트산비닐 20중량% 의 배합비로, 아세트산에틸 중에서 과산화벤조일을 중합 개시제로서 사용하고, 감압하, 60 $^{\circ}$ C 의 조건하에 24 시간 중합 반응하여, 아크릴계 점착제의 아세트산에틸 용액을 얻었다. 이 아크릴계 점착제 용액에, 유효 성분으로서의 여성 호르몬인 에스트라디올 및/또는 그 유도체, 또는 노르에티스테론 및/또는 그 유도체, 추가로 원하는 배합물을 첨가, 교반한 후, 박리 라이너 상에 도공하여 건조시킨 다음, 지지체를 라미네이트하고, 원하는 크기로 절단하여 외용 부착제로 한다.

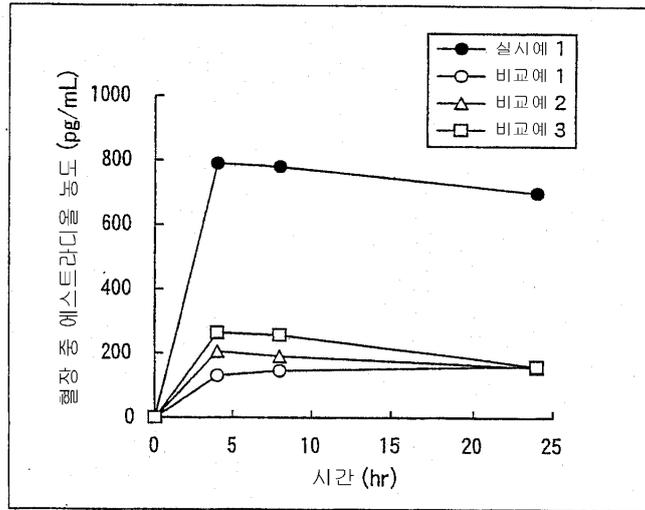
[0082] 이상과 같은 방법으로 제공되는 본 발명의 외용 부착제는, 점착제층에 함유되는 유효 성분인 에스트라디올 및/또는 그 유도체, 또는 노르에티스테론 및/또는 그 유도체 등과 같은 여성 호르몬의, 점착제층 중으로의 용해성이 양호하고, 지지체 중으로 유효 성분이 흡착되지 않으며, 또 부착제 자체가 피부의 요철면 또는 피부의 움직임에 추종할 수 있는 것이다. 따라서, 점착제층에 함유되는 유효 성분의 경피 흡수성이 매우 양호하고, 장시간 부착을 유지할 수 있는 부착제로서, 갱년기 또는 폐경 후의 여성에게서 많이 보이는 두통, 일과성 열감, 발한 등의 갱년기 장애, 골다공증, 알츠하이머병, 동맥 경화증, 고지혈증 등과 같은 질환의 예방 및 치료에 유용한 것이다.

도면

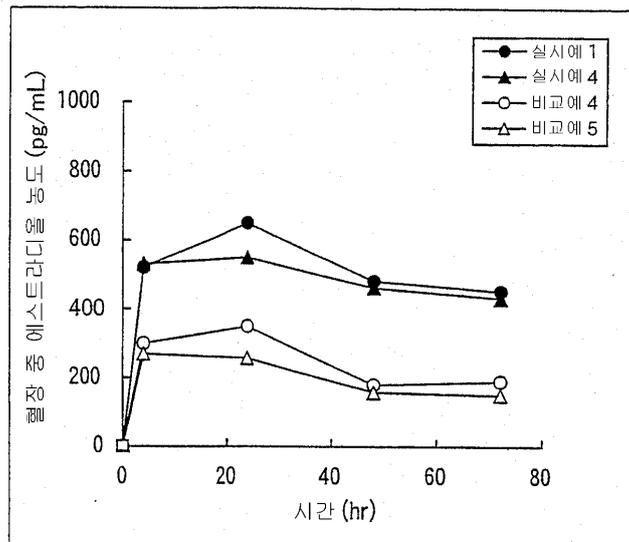
도면1



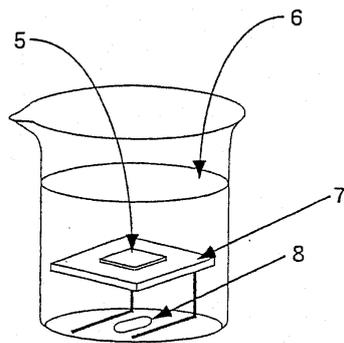
도면2



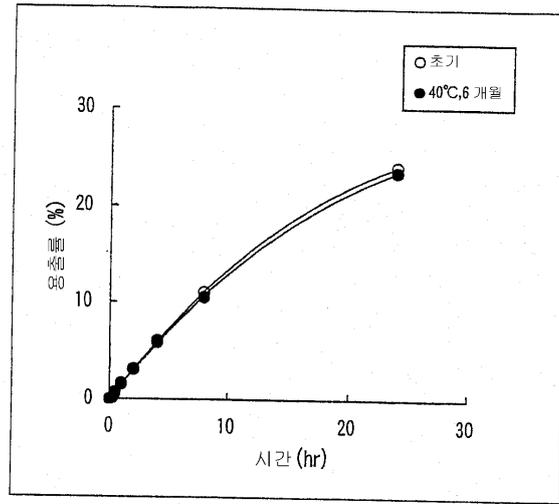
도면3



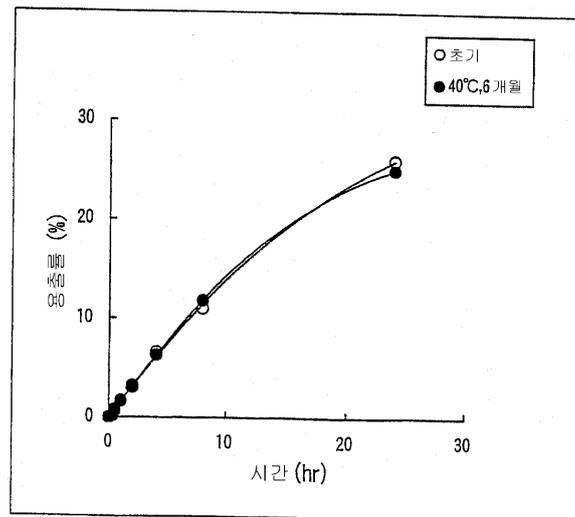
도면4



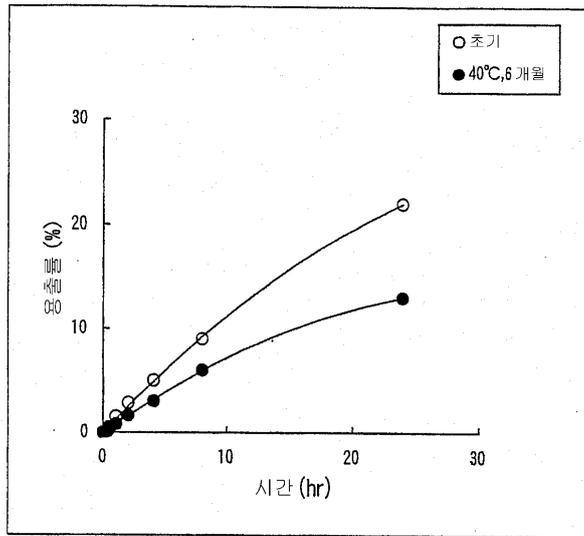
도면5



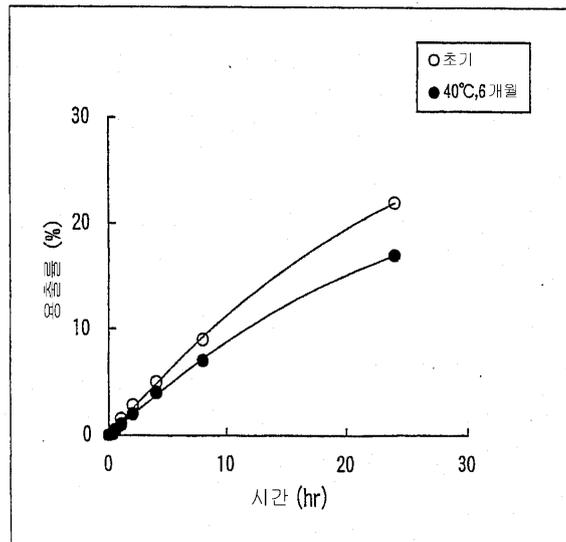
도면6



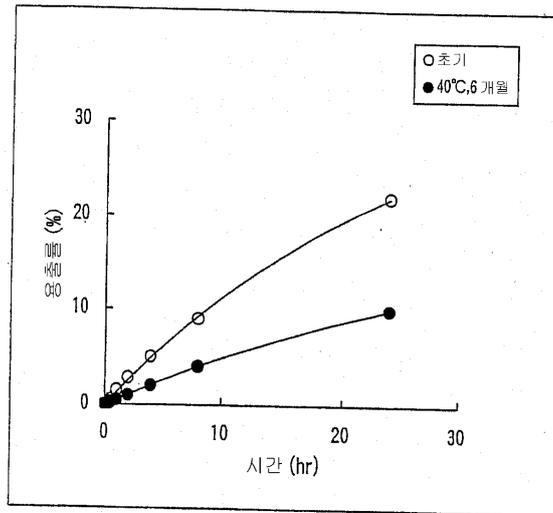
도면7



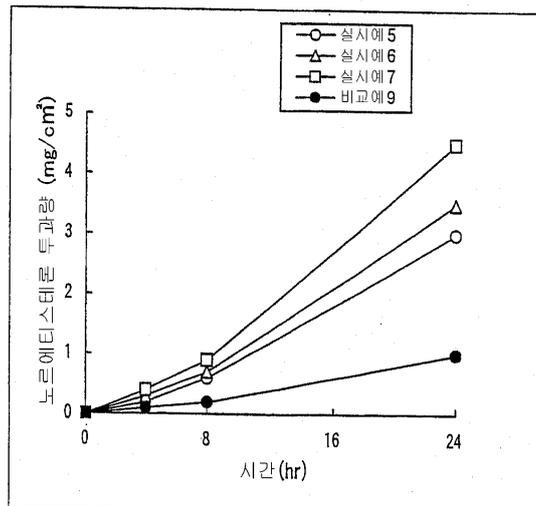
도면8



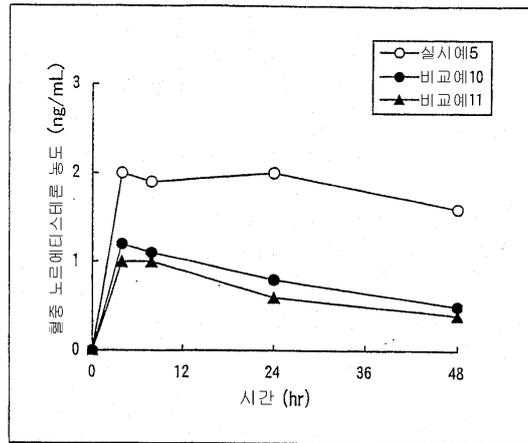
도면9



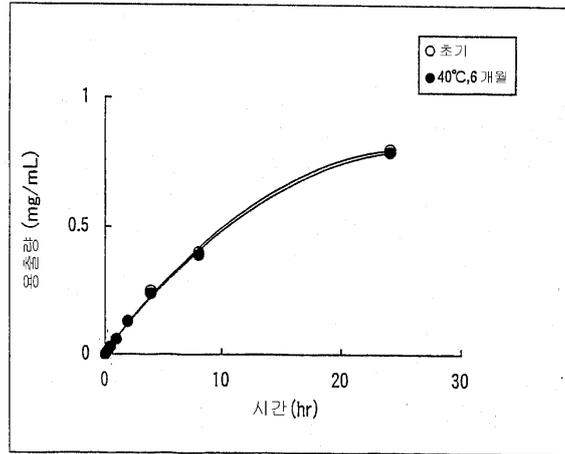
도면10



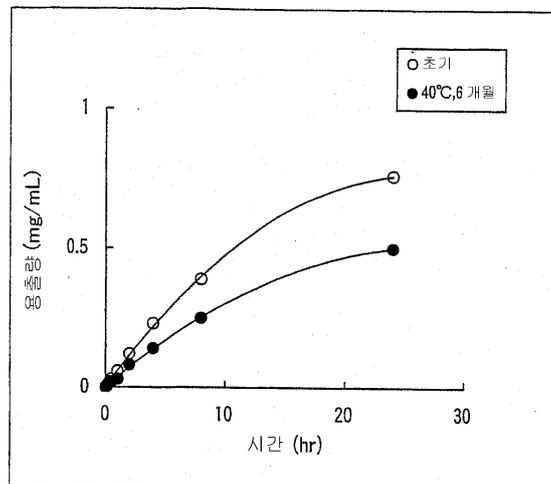
도면11



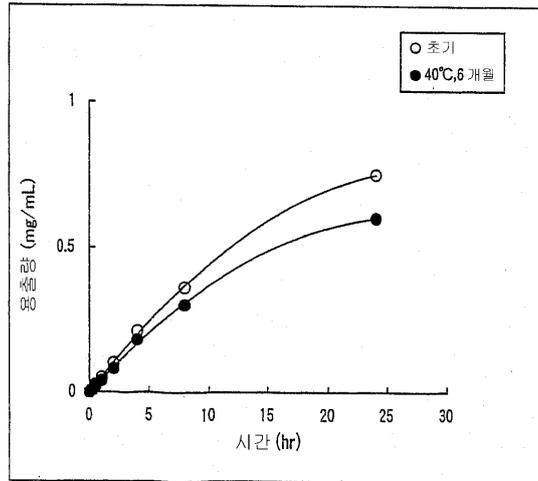
도면12



도면13



도면14



도면15

