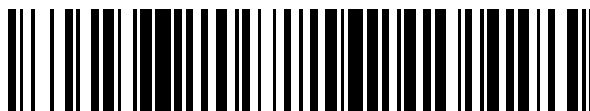


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 505 143**

51 Int. Cl.:

B26D 3/08 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61F 13/02 (2006.01)
B26F 1/20 (2006.01)
B26F 1/38 (2006.01)
B26F 3/10 (2006.01)
B26D 7/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2009 E 09795937 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2381933**

54 Título: **Tecnología de fabricación de parches**

30 Prioridad:

29.12.2008 EP 08173017

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.10.2014

73 Titular/es:

**UCB PHARMA GMBH (100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

JASCH, INGOLF

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 505 143 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tecnología de fabricación de parches

Campo técnico

5 La invención se refiere a un parche transdérmico con una lámina de revestimiento desprendible, una capa de sustancia activa con la sustancia activa rotigotina o una de sus sales farmacológicamente aceptables y una capa de soporte, en donde la capa de sustancia activa está insertada entre la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte. La invención se refiere además a un procedimiento para fabricar un parche transdérmico.

Antecedentes

10 Los parches transdérmicos sirven para la administración de fármacos a través de la piel. Después de pegar un parche transdérmico a la piel, un fármaco adecuado para esta aplicación llega a la circulación sanguínea sistémica de manera continua y directa, es decir, esquivando el tracto gastrointestinal y el primer paso hepático, con lo cual, por ejemplo, se evita la intolerancia gástrica y/o el efecto del "primer paso" hepático prematuro (la degradación en el hígado) de determinadas sustancias tras la administración oral. Son ejemplos de ello parches de nicotina, parches hormonales y parches contra el dolor, así como parches transdérmicos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas. Tales parches terapéuticos pueden contener, por ejemplo, la sustancia activa dopaminérgica rotigotina. Ésta es adecuada, entre otros usos, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y para la terapia del síndrome de piernas inquietas, y ya se aplican en algunos países los parches transdérmicos correspondientes. Los usos médicos de la rotigotina o de formas farmacéuticas que contienen rotigotina están descritos, por ejemplo, en los documentos WO 2005/92331, WO 2005/009424, WO 2007/147556, WO 03/92677 y WO 2005/63237.

Una forma de realización de un parche transdérmico conocida del estado de la técnica y preferida consiste en una capa de sustancia activa, una capa de soporte y una lámina de revestimiento desprendible. Los parches estructurados de este modo son típicamente cortados por troquelado desde un estratificado de gran tamaño.

25 Después del troquelado, la capa de sustancia activa queda abierta, es decir, no cubierta por láminas, en los bordes delimitantes periféricos.

En los documentos WO 02/089778 y WO 04/012730 está descrita, por ejemplo, una posible fabricación de parches de rotigotina que corresponde a la forma de realización antes mencionada. En este caso, la sustancia activa rotigotina está contenida en forma no cristalina en una capa que contiene adhesivo de silicona. Antes de incorporar la rotigotina en la capa adhesiva se disuelve la rotigotina en un disolvente, se aplica la masa adhesiva cargada con sustancia activa, que contiene disolvente, en un proceso de revestimiento continuo posterior sobre una lámina de revestimiento desprendible, una lámina de poliéster, también denominada "revestimiento desprendible" o "lámina protectora", y se elimina el disolvente por calentamiento en un túnel de secado. Después del proceso de secado, sobre la superficie límite abierta remanente de la capa adhesiva que contiene rotigotina se coloca una capa de soporte impermeable para la sustancia activa. El estratificado así preparado se divide después por separación mecánica en parches individuales.

Los bordes delimitantes entre los parches individuales se producen convencionalmente por separación mecánica, por ejemplo mediante corte o troquelado. A menudo, a la lámina de revestimiento desprendible se la puede dotar adicionalmente de una incisión en forma de S, el llamado "corte en S". Esta incisión facilita el desprendimiento de la lámina de revestimiento desprendible del parche, para adherir a la piel del paciente el parche con su capa adhesiva que contiene rotigotina. El corte en S se puede realizar, por una parte, como incisión que discurre a lo largo de todo el parche, o también como "punto de rotura predeterminada" en forma de un debilitamiento deliberado de la lámina de revestimiento desprendible generado a lo largo de una línea de corte en S. Este "corte" o "punto de rotura predeterminada" puede tener otras formas además de la forma antes descrita, por ejemplo la forma de una línea recta o una línea en zigzag. Por ejemplo, en el documento WO 04/012730 se describe detalladamente como Ejemplo 1, comenzando en la página 14, un método de fabricación posible para un parche transdérmico.

35 Sin embargo, durante el almacenamiento a temperatura ambiente del parche así producido, existe el riesgo de que se formen cristales de rotigotina en la capa de sustancia activa en la zona de los bordes delimitantes y se extiendan, partiendo de los bordes del parche o bien del corte en S de la lámina de revestimiento desprendible, en dirección hacia el interior de la capa de sustancia activa, es decir, alejándose del borde correspondiente, pero también a lo largo del borde. La Figura 1 muestra un borde delimitante 18 de un parche que contiene rotigotina, del cual se extienden cristales 20 hacia el interior de la capa 14 de sustancia activa. Los cristales de rotigotina pueden formar diferentes polimorfos (por ejemplo, Forma I y Forma II), que pueden aparecer tanto solos como en mezcla. Habitualmente, los cristales resultantes forman un polimorfo II ("Forma II") termodinámicamente estable de rotigotina. La formación de un polimorfo cristalino semejante es indeseada en una formulación de parche; por lo tanto, se han emprendido ya esfuerzos para evitar tal cristalización. Para ello se aplica hasta ahora, en algunos casos, un enfriamiento continuo del parche, con el fin de inhibir el crecimiento de los cristales. Sin embargo, esto requiere elevados costes logísticos y financieros para mantener la cadena de frío desde la fabricación del parche hasta su uso en los pacientes, y es difícil de aplicar en algunos países. Además, se requiere la colaboración de cada paciente

y se dificulta con ello la manipulación para los pacientes.

También en el caso de parches con otras sustancias activas, dicha cristalización del fármaco en la proximidad de los bordes de la matriz, abiertos con respecto al entorno, representa un problema. Esto es especialmente cierto para parches basados en silicona, cuya matriz posee una elevada permeabilidad al vapor de agua y al oxígeno, y para sustancias activas lipófilas, en particular escasamente solubles en agua.

Compendio de la invención

La misión de la presente invención consiste, por tanto, en desarrollar un parche transdérmico en el que se dificulte y en lo posible se impida la formación de cristales en la capa de sustancia activa.

El logro de esta misión se consigue mediante un parche transdérmico que comprende una lámina de revestimiento desprendible,

una capa de de polímero que contiene sustancia activa con una sustancia activa amorfa, y una capa de soporte,

en donde la capa de sustancia activa está insertada entre la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte, en donde

la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte están unidas una con otra, térmicamente y de manera que se pueden separar una de otra, a lo largo de una longitud de al menos 70% de los bordes delimitantes periféricos, de manera tal que la capa de ingrediente activo está así sellada, y en donde la sustancia activa es rotigotina o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

Durante la aplicación del parche, la lámina de revestimiento desprendible es retirada antes de colocarlo sobre la piel del paciente, y por lo tanto se puede separar fácilmente de la capa de sustancia activa, habitualmente autoadhesiva.

En el estado en que se encuentra aplicada sobre la capa de sustancia activa, la lámina de revestimiento desprendible constituye una capa protectora para la sustancia activa y la capa de sustancia activa que la contiene.

Durante la fabricación del parche, y gracias a sus propiedades físicas (tales como, por ejemplo, la estabilidad dimensional y la resistencia al desgarro bajo esfuerzos de tracción), la lámina de revestimiento desprendible sirve preferiblemente como soporte para la capa de sustancia activa. La lámina de revestimiento desprendible asegura también que, durante el almacenamiento, la sustancia activa permanezca en la capa de sustancia activa en una elevada concentración deseada y no se evapore antes de la aplicación del parche. Por tanto, la lámina de revestimiento desprendible adopta tanto una función de protección como una función de sellado para la capa de sustancia activa, y puede ser retirada antes de la aplicación del parche.

La capa de sustancia activa contiene una sustancia activa que es adecuada para la administración transdérmica gracias a sus propiedades fisicoquímicas. En general, las sustancias activas candidatas adecuadas son lipófilas y sólo escasamente solubles en agua. Si durante el almacenamiento la capa de sustancia activa toma humedad, lo que es posible, por ejemplo, en presencia de sustancias activas higroscópicas, pueden sobrepasarse los límites de solubilidad de la sustancia activa lipófila en el parche, con el resultado de formación de núcleos cristalinos y crecimiento cristalino. Este riesgo es particularmente pronunciado en el caso de sustancias activas lipófilas con escasa solubilidad en agua. En esta solicitud se entienden por "sustancias activas con escasa solubilidad en agua" las sustancias activas que, a un pH de 7 y una temperatura de 15°C, tienen una solubilidad en agua de 1 mg/mL como máximo. Son ejemplos de tales sustancias activas: estradiol, buprenorfina, fentanilo, acetato de noretindrona y, en particular, rotigotina y sus sales. Ventajosamente, la sustancia activa, por ejemplo rotigotina, está presente en la capa de sustancia activa sustancialmente en forma de la base de la sustancia activa y en 1-20% en peso.

En este caso es concebible que la capa de sustancia activa sirva igualmente como capa adhesiva para el parche. No obstante, además de esto también es posible que estén presentes una capa separada de sustancia activa, que no adopta ninguna función adhesiva, y una capa adhesiva adicional.

La capa de soporte también puede denominarse capa de respaldo, y es impermeable para la sustancia activa. Cuando el parche transdérmico está pegado, la capa de respaldo sirve para proteger de la evaporación a la sustancia activa, y sirve igualmente como capa de soporte para la sustancia activa, después de que se haya retirado del parche la lámina de revestimiento desprendible. Tanto la lámina de revestimiento desprendible como la capa de soporte se presentan preferiblemente en forma de lámina.

La lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte tienen al menos un borde delimitante que define una orilla periférica del parche (denominado en lo que sigue "borde delimitante periférico"), y que se crea térmicamente.

En una forma de realización preferida, al menos aproximadamente 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% o 99% de la longitud total del borde delimitante de la orilla periférica del parche se crea térmicamente. De manera especialmente preferible, todo el borde delimitante periférico del parche está creado por completo de manera térmica.

Usualmente, la expresión "creado térmicamente" significa en esta solicitud que un determinado proceso descrito respectivamente con más detalle en esta solicitud, se realiza sustancialmente utilizando calor moderado o calor intenso. Por ejemplo, un borde delimitante se puede producir sustancialmente por la acción de calor moderado o calor intenso, por ejemplo mediante un alambre calentado, un troquel caliente, etc. En otro ejemplo, la unión

mutuamente separable de los bordes delimitantes periféricos se puede producir sustancialmente por la acción de calor moderado o de calor intenso, por ejemplo por soldadura, calafateo térmico y/o rejuntado (llagueado) térmico. En una forma de realización, la unión mutuamente separable de los bordes delimitantes periféricos se efectúa por soldadura. En un ejemplo, la unión mutuamente separable de los bordes delimitantes periféricos de la lámina de revestimiento desprendible se produce sustancialmente por la acción de calor moderado o de calor intenso, por ejemplo por soldadura.

La actuación térmica y la unión mutuamente separable de los bordes delimitantes periféricos se llevan a cabo generalmente sin empleo de adhesivos interpuestos entre la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte. En otro ejemplo, la actuación térmica y la unión mutuamente separable de los bordes delimitantes periféricos se realiza habitualmente sin empleo de materiales no metálicos que unan la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte mediante adherencia superficial (adhesión) y solidez interna (cohesión) y estén insertados entre la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte.

La actuación térmica se puede llevar a cabo por ejemplo mediante soldadura, calafateo térmico y/o rejuntado (llagueado) térmico. En una forma de realización, la actuación térmica se lleva a cabo por soldadura.

En este caso, un borde delimitante en el sentido de la invención puede servir por una parte para aislar el parche, y de este modo formar la orilla periférica del parche o partes del mismo. Además, también puede entenderse como borde delimitante un corte parcial o un debilitamiento deliberado de una de las capas realizadas dentro del contorno del parche, es decir, en una capa de un parche aislado (en lo sucesivo "borde delimitante de rotura predeterminada" o "borde de rotura predeterminada"). Por consiguiente, el borde delimitante puede ser por una parte un borde periférico en el cual se separa un parche de otro parche o bien de una pieza bruta, y por otra parte el borde delimitante también ser un borde delimitante de rotura predeterminada, que sirve para separar una capa, por ejemplo la lámina de revestimiento desprendible, para usar el parche. "Separar" se entiende, entonces, como separación cuantitativa, y por lo tanto es opuesto a "juntar".

Preferiblemente, la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte están unidas una a otra térmicamente, y de manera mutuamente separable, al menos a lo largo de uno de los bordes delimitantes periféricos del parche. En particular, se prefiere que estén unidas una a otra de tal manera que la capa de sustancia activa quede así sellada. En una forma de realización preferida, la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte están unidas una a otra térmicamente, y de manera mutuamente separable, al menos a lo largo de 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% o 99% de la longitud total de los bordes delimitantes periféricos.

Un "borde delimitante periférico" continuo a lo largo de la periferia del parche, por ejemplo en el caso de un parche circular o elíptico, puede ser considerado en este caso como varios bordes delimitantes, en los cuales las transiciones entre los bordes delimitantes individuales son continuas.

De manera especialmente preferible, la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte están unidas una a otra térmicamente, y de manera mutuamente separable, a lo largo de toda la longitud de los bordes delimitantes periféricos, de modo que la unión térmica de la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte a lo largo del borde delimitante periférico encierra la capa de sustancia activa a lo largo de este borde delimitante. En tal caso la capa de sustancia activa puede estar sustancialmente aislada respecto al entorno y, por tanto, sellada. La expresión "sustancialmente aislada respecto al entorno" significa que, contrariamente a lo que ocurre en los métodos conocidos de la técnica anterior, el intercambio gaseoso y de sustancia activa entre la capa de sustancia activa y el entorno del parche se encuentra impedido también en la zona del borde, en la medida que resulta de las propiedades materiales de las láminas de soporte y de revestimiento desprendible. Usualmente se emplean láminas de soporte y de revestimiento desprendible que no permiten ningún paso de sustancia activa y sólo un pequeño intercambio gaseoso.

El hecho de que la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte estén unidas una a otra de manera mutuamente separable significa que la unión entre las dos capas es tan fuerte que la lámina de revestimiento desprendible se adhiere a la capa de soporte y está unida a ésta después de la producción y durante el transporte y almacenamiento a lo largo del borde delimitante periférico sobre una pestaña de sellado, pero de modo que en el caso de un uso convencional del parche las dos capas pueden separarse uno de otra retirando la lámina de revestimiento desprendible, es decir, que ni la lámina de revestimiento desprendible ni la capa de soporte son deterioradas al retirar la lámina de revestimiento desprendible de la capa de soporte. Con tal fin se ajustan la presión ejercida por las herramientas utilizadas para la acción térmica y también la anchura de la pestaña de sellado originado por la acción térmica, dependiendo de las respectivas condiciones del parche, tales como el grosor y el material de la capa de soporte, matriz y capa de revestimiento desprendible. Por ejemplo, la pestaña de sellado que une la lámina de revestimiento desprendible y la capa de sustrato puede tener una anchura de 50-1.000 μm , especialmente 100-300 μm .

Para, durante la creación térmica del borde de corte periférico, posibilitar un desplazamiento de la matriz de sustancia activa fuera de la zona de la pestaña de sellado, la matriz de sustancia activa comprende ventajosamente un polímero que tiene propiedades de fluencia favorables y una baja tensión superficial. Los polímeros basados en silicona, en particular adhesivos de poliorganosiloxano sensibles a la presión, tales como, por ejemplo,

5 dimetilsiloxanos, cumplen estas condiciones de manera especial, ya que debido a sus propiedades viscoelásticas son fáciles de desplazar de la zona de la pestaña de sellado. Este es particularmente el caso en una forma de realización preferida, cuando los materiales de la lámina de revestimiento desprendible y la capa portadora están siliconados. La capa de sustancia activa tiene en este caso preferiblemente un grosor de 35-120 μm , de manera especialmente preferible de 40 a 80 μm , y de manera muy especialmente preferible de 45-60 μm . En una forma de realización preferida de la invención el desplazamiento de la matriz de sustancia activa fuera del borde delimitante periférico previsto tiene lugar durante el paso de separación térmica. Sin embargo, también es concebible que en un primer paso se defina un contorno de borde delimitante por acción de presión, y en un segundo paso tenga lugar la separación y sellado originados térmicamente en el contorno del borde delimitante previamente creado. Este método en dos etapas puede ser particularmente ventajoso si la sustancia activa del parche es térmicamente lábil y debe ser desplazada de antemano fuera de la zona del borde de corte en la que se debe actuar térmicamente, y/o cuando la matriz de sustancia activa puede ser desplazada sólo difícilmente en un solo paso fuera de la zona de la pestaña de sellado prevista.

15 En los adhesivos hidrófobos, preferiblemente basados en silicona, pueden estar contenidos además de la sustancia activa también otras sustancias auxiliares, tales como, por ejemplo, antioxidantes tales como bisulfito de sodio o alfa-tocoferol, aceleradores de la penetración o inhibidores de la cristalización tales como polivinilpirrolidona (por ejemplo Kollidon[®], BASF AG), polietilenglicol, polipropilenglicol, glicerol y ésteres de ácido graso de glicerol, así como copolímeros de acetato de vinilo con etileno ó PVP.

20 Ventajosamente, al menos la lámina de revestimiento desprendible tiene como borde de rotura predeterminada, una zona debilitada y/o al menos parcialmente interrumpida, que se puede utilizar como una ayuda para la apertura del parche. Tal borde delimitante de rotura predeterminada sirve para separar en dos piezas la lámina de revestimiento desprendible durante el uso del parche, a lo largo de un borde definido. Para ello, la lámina de revestimiento desprendible puede estar debilitada, sin que por ello se deteriore un sellado de la capa de sustancia activa hacia el exterior en el caso de una unión térmica entre la capa de soporte y la lámina de revestimiento desprendible. Una interrupción parcial de la lámina de revestimiento desprendible a lo largo del borde delimitante de rotura predeterminada de la lámina de revestimiento desprendible puede estar dimensionada de tal manera que permanezca controlado el efecto de sellado de la capa de sustancia activa. La zona debilitada y/o al menos parcialmente interrumpida forma en este caso un borde delimitante de rotura predeterminada, que preferiblemente no define una orilla periférica del parche, sino que se extiende generalmente a lo largo de un recorrido sobre el parche. En este caso, el borde delimitante de rotura controlada discurre típicamente en el plano de extensión del parche a lo largo de una línea recta.

35 En una forma de realización preferida, la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte están hechas del mismo material. Son ejemplos de tales materiales el polietileno, polipropileno y poli(terefalato de etileno). Una ventaja de la fabricación de la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte con el mismo material es, por ejemplo, que las propiedades térmicas en términos de su solidez y las propiedades de hermetización de la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte, aparte de grosores posiblemente diferentes de las capas individuales, son iguales. Esto conduce a una aptitud para la elaboración simplificada, en particular a que se pueda producir para ambas capas un borde delimitante periférico creado térmicamente, que discurra igualmente bien para ambas capas. Preferiblemente, la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte están fabricadas de un material cuya temperatura de fusión se sitúa en un intervalo de temperatura en el cual la sustancia activa contenida en el parche todavía no experimenta ninguna descomposición o conversión térmico-química.

45 En una forma de realización preferida, la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte presentan un grosor o grosor predefinido para controlar el paso de gas a través de la capa. Dependiendo del material del que estén hechos la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte, cada una de estas capas puede permitir cierto intercambio gaseoso entre la capa de sustancia activa y el entorno. Los grosores típicos de la lámina de revestimiento desprendible se sitúan en alrededor de 50-150 μm , y de la capa de soporte entre aproximadamente 15 μm y aproximadamente 30 μm . Un mayor grosor de las capas conduce en este caso a un intercambio gaseoso reducido. Para elegir el grosor de la capa con el fin de controlar el paso de gas también se ha de atender a la porosidad del material de la capa respectiva, que también está preferentemente predefinida y, de manera especialmente preferida, es igual para la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte. Además, también es concebible que el material de la capa de soporte y de la lámina de revestimiento desprendible esté adaptado a un nivel deseado de paso de gas.

55 En un procedimiento de acuerdo con la invención para fabricar un parche transdérmico, entre una lámina de revestimiento desprendible y una capa de soporte está dispuesta una capa de sustancia activa, por ejemplo con rotigotina y una de sus sales farmacológicamente aceptables como sustancia activa, estando dotadas la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte del parche con al menos un borde delimitante periférico creado térmicamente, con el fin de evitar la cristalización en la zona de este borde delimitante. Preferiblemente, la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte del parche están provistas de varios bordes delimitantes periféricos y creados térmicamente en toda su longitud.

60 Debido a que el borde delimitante se crea térmicamente, se pueden evitar o eliminar tanto gérmenes de cristalización como gérmenes de otros tipos. De este modo se puede evitar en particular, la aparición de cristales ya

durante la fabricación del parche.

En un procedimiento preferido para fabricar un parche transdérmico se dispone una capa de sustancia activa con rotigotina y una de sus sales farmacológicamente aceptables como sustancia activa entre una lámina de revestimiento desprendible y una capa de soporte, en donde la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte del parche están dotadas de al menos un borde delimitante periférico creado térmicamente, preferiblemente con bordes delimitantes periféricos creados térmicamente en toda su longitud, y en donde la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte están unidas térmicamente una con otra a lo largo de los bordes delimitantes periféricos en una longitud de al menos 70% de los bordes delimitantes periféricos, de modo que la capa de sustancia activa está sellada por las capas unidas térmicamente una con otra.

- 5
- 10 Preferiblemente, la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte están unidas térmicamente una con otra a lo largo de toda la longitud de los bordes delimitantes periféricos.

Preferiblemente, es posible así que el borde delimitante periférico forme al mismo tiempo una pestaña de sellado entre la capa de soporte y la lámina de revestimiento desprendible. En este caso, la unión de la lámina de revestimiento desprendible con la capa de soporte a lo largo del borde delimitante periférico se realiza sustancialmente durante el mismo proceso en el cual se genera el propio borde delimitante periférico. Por ejemplo, es posible que mediante el uso de un par de rodillos contrarrotantes calentables o herramientas similares, por una parte se cree térmicamente un borde delimitante periférico y por otra parte se unan una con otra la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte. La lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte se unen una con otra de manera tal que luego se pueden separar una de otra, es decir, que la lámina de revestimiento desprendible puede ser separada de la capa de soporte sin que para ello haya que romper una de las dos capas.

- 15
- 20

Preferiblemente, la lámina de revestimiento desprendible se debilita térmicamente y/o se interrumpe al menos parcialmente en una zona de un borde de rotura predeterminada, que se utiliza como ayuda de apertura del parche. El borde delimitante de rotura predeterminada que puede ser utilizado como ayuda de apertura del parche se sitúa en el interior del parche, es decir, dentro de la orilla circundante que puede formarse mediante un borde delimitante periférico creado térmicamente. El borde delimitante de rotura predeterminada térmicamente debilitado y/o al menos parcialmente interrumpido puede ser, por ejemplo, una ayuda de apertura correspondiente al denominado corte en S.

- 25

Aquí, al menos uno de los tratamientos térmicos se realiza por encima de una temperatura de fusión de los cristales de sustancia activa respectivos. Los tratamientos térmicos designan, por una parte, la provisión del parche con al menos un borde delimitante creado térmicamente y, por otra parte, la unión de la lámina de revestimiento desprendible con la capa de soporte a lo largo del borde delimitante periférico. En el ejemplo de la rotigotina como sustancia activa en la capa de sustancia activa, el punto de fusión de los correspondientes cristales de rotigotina que funden a temperatura más alta ("Forma II") se sitúa en $97^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Para mantener las herramientas de corte libres de gérmenes cristalinos se prefiere, por lo tanto, llevarlas a una temperatura mayor que el punto de fusión del cristal de sustancia activa respectivo, es decir, por ejemplo a al menos 100°C , preferiblemente a una temperatura superior a 110°C o superior 120°C en el caso de la rotigotina.

- 30
- 35

Se prefiere un procedimiento en el cual al menos uno de los tratamientos térmicos se lleva a cabo por encima de una temperatura de fusión de los cristales de sustancia activa de rotigotina Forma II.

Se prefiere especialmente un procedimiento en el cual el tratamiento térmico se lleva a cabo por encima de una temperatura de 120°C .

- 40

Además, la temperatura debe ser lo suficientemente alta para asegurar una creación térmica de los bordes de corte y preferiblemente una fusión de la lámina de revestimiento desprendible con la capa de soporte. Las temperaturas requeridas para ello dependen del tipo de materiales utilizados para la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte y ascienden, por ejemplo, para láminas de polietileno a $100\text{-}120^{\circ}\text{C}$ y superiores, para láminas de polipropileno a alrededor de 165°C y superiores, y para poli(tereftalato de etileno) a alrededor de 260°C y superiores. Así, los materiales de la lámina de revestimiento desprendible y de la capa de soporte son seleccionados preferiblemente de modo que las temperaturas de fusión de dichas láminas estén por debajo de la temperatura de descomposición de la sustancia activa presente en cada caso en el parche.

- 45

Ventajosamente, la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte están provistas con la capa de sustancia activa, y se hacen pasar las capas, con la capa de sustancia activa, a través de un par de rodillos contrarrotantes calentables, que actúan como esclusa de rodillos. En este procedimiento, la superficie del parche podría ser estampada como estructura calentable sobre la superficie de uno de los rodillos contrarrotantes. Uno de los dos rodillos puede servir para producir bordes delimitantes periféricos, en particular para aislar parches individuales a partir de las capas. En contraste, el otro de los dos rodillos puede portar la estructura del borde delimitante de rotura predeterminada, por ejemplo en forma de un "corte en S" o una ayuda de apertura similar equivalente. En este caso, no es absolutamente necesario que ambos rodillos sean calentables. También puede estar calentado el rodillo para formar un borde delimitante periférico creado térmicamente, mientras que el otro rodillo, cuya finalidad es formar la estructura del borde delimitante de rotura predeterminada (por ejemplo, el corte

- 50
- 55

en S) sólo debe originar un debilitamiento deliberado de la lámina de revestimiento desprendible, y no necesita ser calentable si no entra en contacto con la capa de sustancia activa. Sin embargo, se prefiere que sean calentables tanto un rodillo para formar un borde delimitante periférico como orilla del parche, como un rodillo para formar un borde delimitante de rotura predeterminada con una zona debilitada y/o al menos parcialmente interrumpida, en particular como ayuda de apertura para el parche. Por último, también es posible crear mediante un único rodillo, que sea calentable, tanto un borde delimitante periférico en calidad de orilla del parche como también un borde delimitante de rotura predeterminada con zona debilitada y/o al menos parcialmente interrumpida mientras que un contra-rodillo contrarrotante puede no estar calentado.

Es otro objeto de la invención un procedimiento para fabricar un parche transdérmico, en donde entre una lámina de revestimiento desprendible y una capa de soporte está insertada una capa de sustancia activa con una sustancia activa escasamente soluble en agua, especialmente con rotigotina y una de sus sales farmacológicamente aceptables como sustancia activa, de manera muy especialmente preferible con la base libre de rotigotina, estando caracterizado el procedimiento porque, inmediatamente antes de que se provea a la lámina de revestimiento desprendible y a la capa de soporte con un borde delimitante periférico, se descargan eléctricamente la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte. En este caso, al dotar a la lámina de revestimiento desprendible y a la capa de soporte con el borde delimitante periférico creado térmicamente se puede llevar a cabo la separación del parche. Mediante la descarga eléctrica de la lámina de revestimiento desprendible y de la capa de soporte es posible una reducción adicional del riesgo de cristalización de sustancia activa en la capa de sustancia activa. La expresión "inmediatamente antes de que se provea a la lámina de revestimiento desprendible y a la capa de soporte con un borde delimitante periférico" significa en este caso que, entre la descarga eléctrica y la provisión con un borde delimitante periférico, no se aplica a la capa correspondiente ningún otro paso de procedimiento y que esta capa, entre la descarga y la provisión con un borde delimitante periférico, no recorre ningún trayecto innecesario. Esto tiene la ventaja de que entre la descarga y el momento cuando se provee a la capa de un borde delimitante periférico no se puede producir una nueva carga de una de las capas. Para descargar la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte inmediatamente antes de la separación o bien del momento en que se las provee de un borde delimitante periférico, la evacuación de la tensión se puede realizar, por ejemplo, a través de una cortina eléctrica de gran superficie. La tensión puede ser evacuada a través de, por ejemplo, fibras de carbono o alambre de acero inoxidable. En este caso, la disipación de tensión se combina preferiblemente con el procedimiento de separación térmica. En una forma de realización preferida, por lo tanto, se descargan eléctricamente tanto la capa de lámina de revestimiento desprendible como la capa de soporte, respectivamente, e inmediatamente se proveen respectivamente con un borde delimitante periférico creado térmicamente y se unen una con otra de manera mutuamente separable, de manera que se sella la capa intermedia que contiene sustancia activa.

En un procedimiento preferido adicional para fabricar un parche transdérmico de rotigotina, la sustancia activa está presente en forma no cristalina. En otro procedimiento preferido para fabricar un parche transdérmico de rotigotina, la sustancia activa está presente en forma amorfa. Ventajosamente, está presente rotigotina en la capa de sustancia activa sustancialmente, es decir en más de 90% en moles, en forma de la base de sustancia activa, y en 5-20% en peso referido al peso de la capa de sustancia activa.

Otro objeto de la presente invención es por lo tanto también un parche transdérmico, en el cual está presente rotigotina en la capa de sustancia activa en más de 90% en moles en forma de la base de sustancia activa y 5-20% en peso basado en el peso de la capa de sustancia activa. En el parche de rotigotina producido de este modo no son detectables cristales de rotigotina (por ejemplo, la Forma II) incluso después de un almacenamiento durante 12 meses a 25°C, preferentemente durante 24 meses a 25°C. El que la sustancia activa esté presente en forma amorfa significa que sustancialmente no tiene ninguna estructura cristalina.

El procedimiento de acuerdo con la invención sirve para preparar un parche transdérmico, en el cual entre una lámina de revestimiento desprendible y una capa de soporte está dispuesta una capa de sustancia activa que contiene una sustancia activa no cristalina, escasamente soluble en agua, en especial rotigotina o una de sus sales farmacológicamente aceptables y está sustancialmente libre de gérmenes de cristalización de la sustancia activa. En una forma de realización, la capa de sustancia activa contiene una sustancia activa amorfa, escasamente soluble en agua, en especial rotigotina o una de sus sales farmacológicamente aceptables. A la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte del parche se les provee en este caso con al menos un borde delimitante creado térmicamente. El término "sustancialmente" expresa en este caso que deberían estar presentes estructuras cristalinas hasta en una proporción inferior a 1% en peso, referida al contenido de sustancia activa utilizado en cada caso, sin que se describa la sustancia activa como presente en forma al menos parcialmente cristalina.

Es también objeto de la invención el uso de un procedimiento descrito en lo que antecede, para impedir la aparición de cristales de rotigotina en el parche.

Es objeto de la invención, además, un procedimiento que comprende el uso de una herramienta que comprende dos rodillos contrarrotantes, al menos parcialmente calentables, a través de la cual se pueden hacer pasar la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte, así como la capa de sustancia activa.

En este caso, en un procedimiento preferido está dispuesto un primer rodillo para separar el parche, y un segundo rodillo, contrarrotante respecto al primero, para formar una zona debilitada y/o al menos parcialmente interrumpida.

Según la invención, la herramienta comprende dos rodillos contrarrotantes, al menos parcialmente calentables, a través de los cuales se pueden hacer pasar la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte, así como la capa de sustancia activa. En este caso la capa de sustancia activa puede estar aplicada sobre la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte. La expresión "se puede hacer pasar" significa aquí que las capas correspondientes pueden ser conducidas entre los dos rodillos contrarrotantes, que forman una esclusa de rodillos. En este caso al menos uno de los dos rodillos es al menos parcialmente calentable, a fin de crear térmicamente al menos un borde delimitante del parche. En este caso es concebible que el rodillo sea calentable sólo en la región de un elemento de herramienta que sea adecuado para estampar un borde delimitante periférico. La geometría de la herramienta adecuada para estampar el borde delimitante periférico, que actúa como elemento de sellado para el sellado de la capa de sustancia activa, se elige preferiblemente de tal manera que la dirección de flujo de la matriz que contiene sustancia activa se dirija hacia el interior del parche. Esta forma de realización preferida del elemento de sellado permite intervalos más largos entre limpiezas, una exención de mantenimiento y/o vida útil de la herramienta eventualmente más prolongadas. No obstante, además de la ejecución de la herramienta con sólo un elemento de herramienta calentable, también es posible que un rodillo sea completamente calentable, o bien que ambos rodillos sean parcial o totalmente calentables. Las piezas correspondientes del rodillo o rodillos están construidas en este caso para que puedan ser llevadas, por ejemplo mediante una resistencia eléctrica, a una temperatura deseada, que preferiblemente puede situarse por encima de una temperatura de fusión de un cristal de sustancia activa y/o por encima de la temperatura de esterilización de un determinado germen. En el caso de la rotigotina, es ventajoso que al menos el rodillo que está configurado para separar el parche, se pueda calentar al menos a 100°C, o por encima de 110°C o por encima de 120°C. Si en el revestimiento desprendible y la capa de soporte se emplean láminas de polipropileno o respectivamente de poli(tereftalato de etileno), es ventajoso un calentamiento de los elementos de herramienta utilizados para crear los bordes delimitantes hasta aproximadamente 170°C, o respectivamente aproximadamente 260°C, y temperaturas superiores.

Además, es posible que se empleen más de dos rodillos para llevar a cabo el procedimiento descrito más arriba para preparar un parche descrito más arriba, por ejemplo en la forma de una disposición secuencial de varios pares de rodillos con sentidos de giro opuestos entre sí.

En una forma de realización preferida, un primer rodillo está dispuesto para separar el parche mediante al menos un borde delimitante periférico, y un segundo rodillo, contrarrotante respecto al primer rodillo, está dispuesto para formar una zona debilitada y/o al menos parcialmente interrumpida por un borde de rotura predeterminada. Tal como se ha descrito más arriba, la separación del parche se lleva a cabo mediante un borde delimitante periférico creado térmicamente, que atraviesa las capas. Por el contrario, la formación de la zona debilitada y/o al menos parcialmente interrumpida como borde delimitante de rotura predeterminada se lleva a cabo preferiblemente de tal manera que sólo se debilita y/o se interrumpe al menos parcialmente la lámina revestimiento desprendible, por lo que no todas las capas son atravesadas. Por esa razón, el segundo rodillo, configurado para producir el borde de rotura predeterminada puede estar diseñado de tal manera que el borde de rotura predeterminada no se cree térmicamente sino de manera puramente mecánica, por ejemplo mediante corte. Con todo, en una forma de realización preferida de la invención el segundo rodillo también es calentable.

Además de tales rodillos preferidos, a la herramienta se le puede dotar también de un dispositivo de troquelado con una herramienta de troquelado calentada.

En otra forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, la herramienta es adecuada para separar un gran número de parches transdérmicos idénticos a partir de, en cada caso, una cinta de una lámina de revestimiento desprendible, una capa de soporte y una capa de sustancia activa. Por lo tanto, esta herramienta sirve para una producción de parches transdérmicos a escala industrial, en la cual los bordes delimitantes se crean térmicamente. Gracias a la generación térmica de los bordes delimitantes se impide directamente en la producción la formación de gérmenes, en particular de gérmenes cristalinos.

En el caso de un parche transdérmico descrito más arriba, se impiden deliberadamente en los bordes del parche influencias atmosféricas favorecedoras de un crecimiento cristalino, por ejemplo por entrada de oxígeno, absorción de agua, pérdidas por evaporación o contaminación de los sitios de producción por cristales de "inóculo" individuales de la "Forma II" de rotigotina o bien de otros cristales de sustancia activa.

En el procedimiento de acuerdo con la invención se impide una contaminación de la herramienta de separación con un cristal de sustancia activa, por ejemplo con rotigotina "Forma II", y en consecuencia una contaminación de otro modo subsiguiente del borde delimitante que es producido mediante la herramienta de corte. En un procedimiento preferido también se evitan de manera fiable esfuerzos de cizallamiento mecánicos en los bordes delimitantes creados mecánicamente y/o impulsos electromecánicos durante la separación de los parches, que son provocados durante la separación mecánica por diferencias de tensión entre la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte u otros efectos, y el subsiguiente cortocircuito. Finalmente, se evita una formación de gérmenes cristalinos en defectos superficiales de bordes delimitantes creados mecánicamente.

En consecuencia, se pone a disposición un parche transdérmico que evita o reduce claramente, ya durante su fabricación, la formación de cristales en la capa de sustancia activa del parche.

Los parches transdérmicos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades. Si está contenida en el parche rotigotina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como sustancia activa, los parches transdérmicos son adecuados en especial para el tratamiento de enfermedades que van acompañadas de trastornos del metabolismo de dopamina y/o trastornos de la cascada de señalización dopaminérgica. Por lo tanto, la rotigotina es particularmente adecuada para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo de

- 5 - Parkinson plus,
- depresión,
- fibromialgia, y en particular
- 10 - enfermedad de Parkinson y
- síndrome de piernas inquietas.

Otras ventajas y formas de realización preferidas se desprenden de la totalidad de las reivindicaciones y de la siguiente descripción de ejemplos.

Breve descripción de las Figuras

- 15 La Figura 1 muestra una fotografía de un parche transdérmico del estado de la técnica, en la que se observará crecimiento cristalino en la capa de sustancia activa a lo largo de un borde delimitante;
- la Figura 2 muestra una fotografía de un parche transdérmico de acuerdo con la invención que tiene un borde delimitante creado térmicamente, sin crecimiento cristalino en la capa de sustancia activa; y
- 20 la Figura 3 muestra una fotografía de un parche transdérmico que, de acuerdo con el Ejemplo Comparativo 1, ha sido dotado con un borde delimitante y presenta crecimiento cristalino.
- La Figura 4 muestra un esquema experimental para la fabricación de un parche transdérmico de acuerdo con la invención, en la que se equilibran/eliminan las diferencias de tensión, es decir, se efectúa la descarga de tensión de la lámina de revestimiento desprendible y de la capa de soporte.
- 25 La Figura 5 muestra una fotografía de un parche transdérmico con un borde delimitante cortado, en el cual se ha efectuado, durante la fabricación de un borde delimitante/borde de rotura predeterminada, la descarga de tensión de la lámina de revestimiento desprendible y de la capa de soporte, sin crecimiento cristalino en la capa de sustancia activa.
- La Figura 6 muestra un esquema experimental de acuerdo con el Ejemplo Comparativo 2 para la fabricación de un parche transdérmico de acuerdo con la invención en el cual se han aplicado diferencias de tensión y no se han equilibrado/eliminado, es decir, no se ha producido la descarga de tensión de la lámina de revestimiento desprendible y de la capa de soporte (la herramienta de corte (escalpelo) no está conectada a los conductores).
- 30 La Figura 7 muestra una fotografía de un parche transdérmico que, de acuerdo con el Ejemplo Comparativo 2, ha sido dotado de un borde delimitante y presenta crecimiento cristalino.
- 35 La Figura 8 muestra una fotografía de un parche transdérmico que, de acuerdo con el Ejemplo Comparativo 3, ha sido dotado de un borde delimitante y presenta crecimiento cristalino.

Ejemplos

Ejemplo 1

- 40 De un parche que contenía rotigotina, en el cual ya se podía observar crecimiento cristalino en las orillas de corte, se recortó con un alambre caliente un parche más pequeño, de una porción libre de cristales. El alambre caliente era en este caso parte de una máquina de corte de poliestireno expandido (Styropor). Con ello se adhirieron una con otra térmicamente las superficies opuestas del parche, es decir la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte. Se almacenó el parche a diferentes temperaturas, en concreto durante 1 semana a aproximadamente 4°C y luego durante aproximadamente 10 meses a temperatura ambiente. Este borde delimitante creado térmicamente del
- 45 parche no mostró, tras una inspección visual del borde, crecimiento cristalino.

Ejemplo 2

- 50 De un parche que contenía rotigotina, en el cual ya se podía observar crecimiento cristalino en las orillas de corte, se recortó un parche más pequeño, de una porción libre de cristales, utilizando un aparato de soldadura de láminas usual en el comercio. Con ello se adhirieron una con otra térmicamente las superficies opuestas del parche, es decir la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte. Se almacenó el parche a diferentes temperaturas, en concreto durante 1 semana a aproximadamente 4°C y luego durante aproximadamente 10 meses a temperatura ambiente. La Figura 2 muestra una fotografía ampliada 10 veces del parche así tratado, después del almacenamiento descrito más arriba. Se puede ver claramente que la inspección óptica no revela crecimiento cristalino en el borde delimitante 18.

Ejemplo Comparativo 1

5 En una porción libre de cristales de un parche que contenía rotigotina se produjo un nuevo borde delimitante con unas tijeras domésticas. Con un generador de alta tensión se expusieron los alrededores de este borde delimitante a campos eléctricos, en concreto alrededor de 10.000 V, para investigar el efecto que cargas eléctricas aplicadas a las capas pudieran tener sobre el crecimiento de cristales. El parche se almacenó a temperatura ambiente durante dos semanas. Como se desprende de la Figura 3, que muestra una fotografía de este borde delimitante, se puede observar un crecimiento cristalino claramente visible en el borde delimitante 18 así como en la ubicación 22 expuesta a la chispa.

Ejemplo 3

10 Se envolvió por completo en una lámina de aluminio un parche que contenía rotigotina y, a continuación, se conectó eléctricamente a través de un cable igualador de potencial con un escalpelo de metal (Figura 4). Con el escalpelo así eléctricamente neutralizado se cortó en varios lugares el parche envuelto en aluminio. Se almacenó el parche a temperatura ambiente durante 2 meses. La Figura 5 muestra una fotografía del parche así tratado, después de 2 meses. Se puede ver claramente que la inspección óptica no revela crecimiento cristalino en el borde delimitante 18.

Ejemplo Comparativo 2

20 Mediante la aplicación de una tensión de aproximadamente 3 kV se cargaron eléctricamente (Figura 6) las láminas de un parche que contenía rotigotina, libre de cristales. A continuación se cortó el parche en varios lugares por medio de un escalpelo eléctricamente conectado a tierra y después se almacenó a temperatura ambiente durante 1 mes. Como se desprende de la Figura 7, que muestra una fotografía de este borde delimitante (línea de corte) después de 1 mes de almacenamiento a temperatura ambiente se puede observar un crecimiento cristalino 20 claramente visible en el borde delimitante 18.

Ejemplo comparativo 3

25 Se fijó por medio de cinta adhesiva (Tesafilm) sobre una placa de poliestireno expandido, con la cara de revestimiento desprendible hacia abajo, un parche transdérmico que contenía rotigotina, libre de cristales, al que ya se le había dotado de una línea troquelada (por ejemplo, un corte en S) 24, antes del tratamiento. Con un pincel de cerdas naturales (pincel plano, de aproximadamente 2 cm de ancho) se cargó electrostáticamente la cara libre de lámina de soporte del parche, que no descansaba sobre la placa de poliestireno expandido, mediante fricción unidimensional (aproximadamente 10 segundos) a una humedad atmosférica normal y temperatura ambiente.

30 A continuación, se cortó el parche en varios lugares como en el Ejemplo 3, por medio de un escalpelo eléctricamente conectado a tierra. Después se almacenó durante 1 mes a temperatura ambiente el parche así tratado. La Figura 8 muestra una fotografía en la que se observará una clara formación 20 de cristales a lo largo del borde delimitante 18. Además, se observó una cristalización 20 en la línea de troquelado (corte en S) 24 presente en el parche antes del tratamiento.

35

REIVINDICACIONES

1. Parche transdérmico, que comprende una lámina de revestimiento desprendible, una capa de de polímero que contiene sustancia activa con una sustancia activa amorfa, y una capa de soporte, en donde la capa de sustancia activa está insertada entre la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte, en donde la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte están unidas una con otra, térmicamente y de manera que se pueden separar una de otra, a lo largo de una longitud de al menos 70% de los bordes delimitantes periféricos, de manera tal que la capa de ingrediente activo está así sellada, y en donde la sustancia activa es rotigotina o una de sus sales farmacológicamente aceptables.
2. Parche transdérmico según la reivindicación 1, en donde la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte está unidas una con otra a lo largo de toda la longitud de los bordes delimitantes periféricos.
3. Parche transdérmico según una de las reivindicaciones 1 y 2, en donde la unión mutua térmica se realiza por procedimientos seleccionados de soldadura, calafateo térmico y/o rejuntado (llagueado) térmico.
4. Parche transdérmico según una de las reivindicaciones precedentes, en donde la sustancia activa es la base libre de rotigotina.
5. Parche transdérmico según una de las reivindicaciones precedentes, en donde la capa de polímero que contiene sustancia activa consiste en un adhesivo a base de silicona, en el cual la sustancia activa está presente en forma amorfa.
6. Parche transdérmico según una de las reivindicaciones precedentes, en donde al menos la lámina revestimiento desprendible presenta como borde de rotura predeterminada una zona debilitada y/o al menos parcialmente interrumpida que se puede usar como una ayuda de apertura para el parche.
7. Parche transdérmico según una de las reivindicaciones precedentes, en donde la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte están hechas del mismo material.
8. Parche transdérmico según una de las reivindicaciones precedentes, en donde está presente rotigotina en la capa de sustancia activa en más de 90% en moles en forma de la base de sustancia activa y en 5-20% en peso referido al peso de la capa de sustancia activa.
9. Parche transdérmico según una de las reivindicaciones precedentes, para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad seleccionada de enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, Parkinson plus, depresión y fibromialgia.
10. Procedimiento para fabricar un parche transdérmico, en donde entre una lámina de revestimiento desprendible y una capa de soporte está insertada una capa de sustancia activa con rotigotina y una de sus sales farmacológicamente aceptables como sustancia activa, en donde la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte del parche están dotadas de al menos un borde delimitante periférico creado térmicamente, preferiblemente con bordes delimitantes periféricos creados térmicamente en toda su longitud, y en donde la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte están unidas térmicamente una con otra a lo largo de los bordes delimitantes periféricos en una longitud de al menos 70% de los bordes delimitantes periféricos, de modo que la capa de sustancia activa está sellada por las capas unidas térmicamente una con otra.
11. Procedimiento según la reivindicación 10, en donde la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte están unidas térmicamente una con otra a lo largo de toda la longitud de los bordes delimitantes periféricos.
12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 y 11, en donde la lámina de revestimiento desprendible está debilitada y/o al menos parcialmente interrumpida en una zona de un borde de rotura predeterminada, que se puede utilizar como ayuda de apertura para el parche.
13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 12, en donde al menos uno de los tratamientos térmicos se lleva a cabo por encima de una temperatura de fusión de los cristales de sustancia activa de rotigotina Forma II.
14. Procedimiento según la reivindicación 13, en donde el tratamiento térmico se lleva a cabo a una temperatura por encima de 120°C.
15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 14, en donde se provee con la capa de sustancia activa a la lámina de revestimiento desprendible y a la capa de soporte y se hacen pasar las capas, con la capa de sustancia activa, por un par de rodillos contrarrotantes calentables.

16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 15, en donde inmediatamente antes de que se provea a la lámina de revestimiento desprendible y a la capa de soporte con un borde delimitante creado térmicamente, se descargan eléctricamente la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte.

5 17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10-16 que comprende el uso de una herramienta que comprende dos rodillos contrarrotantes, al menos parcialmente calentables, a través de la cual se pueden hacer pasar la lámina de revestimiento desprendible y la capa de soporte, así como la capa de sustancia activa.

18. Procedimiento según la reivindicación 17, en donde está dispuesto un primer rodillo para separar el parche, y en donde está dispuesto un segundo rodillo, contrarrotante respecto al primero, para formar una zona debilitada y/o al menos parcialmente interrumpida.

10

Fig. 1

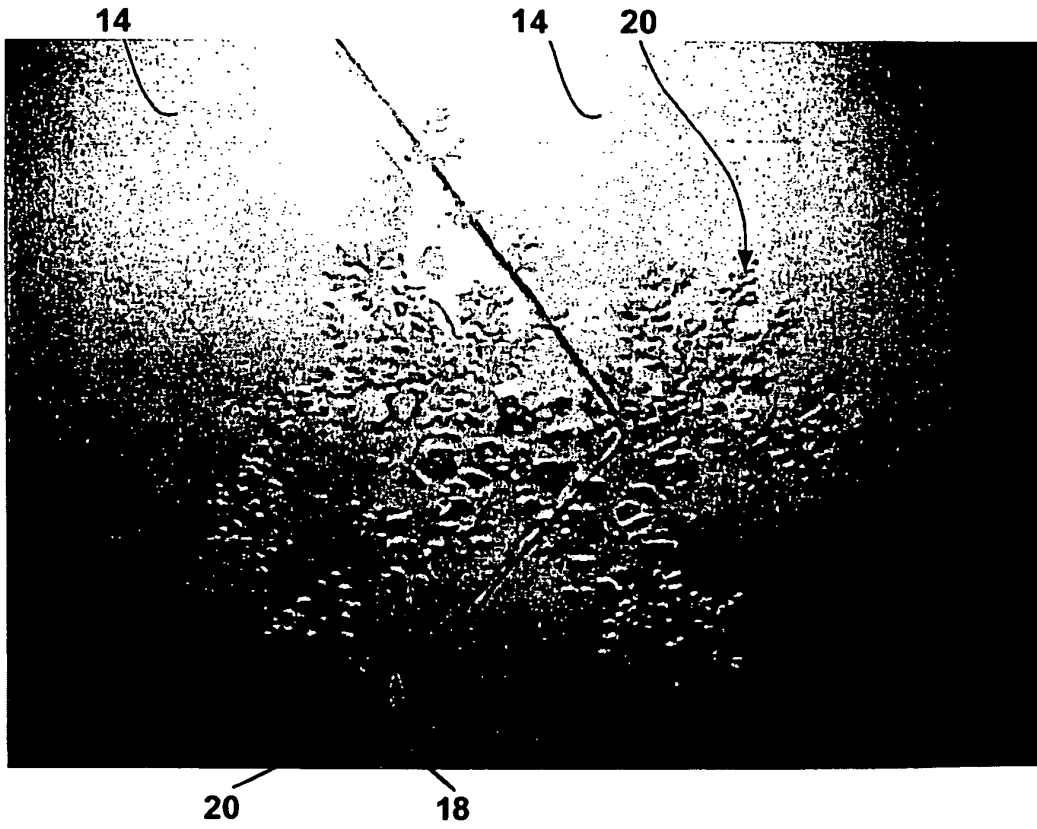
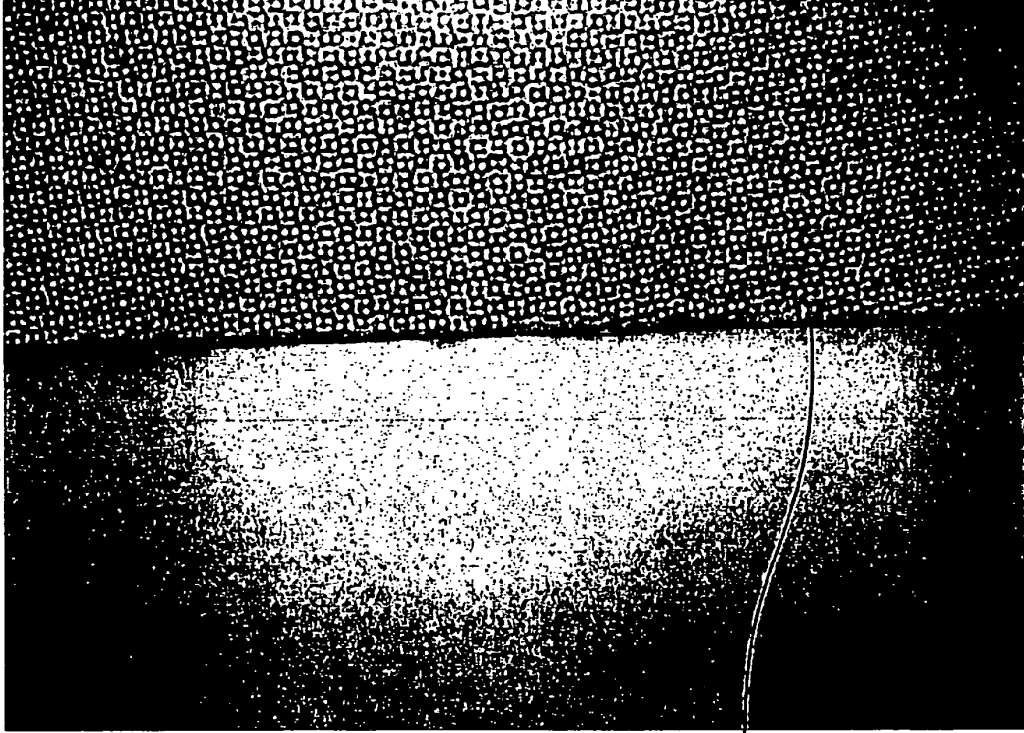


Fig. 2



18

Fig. 3

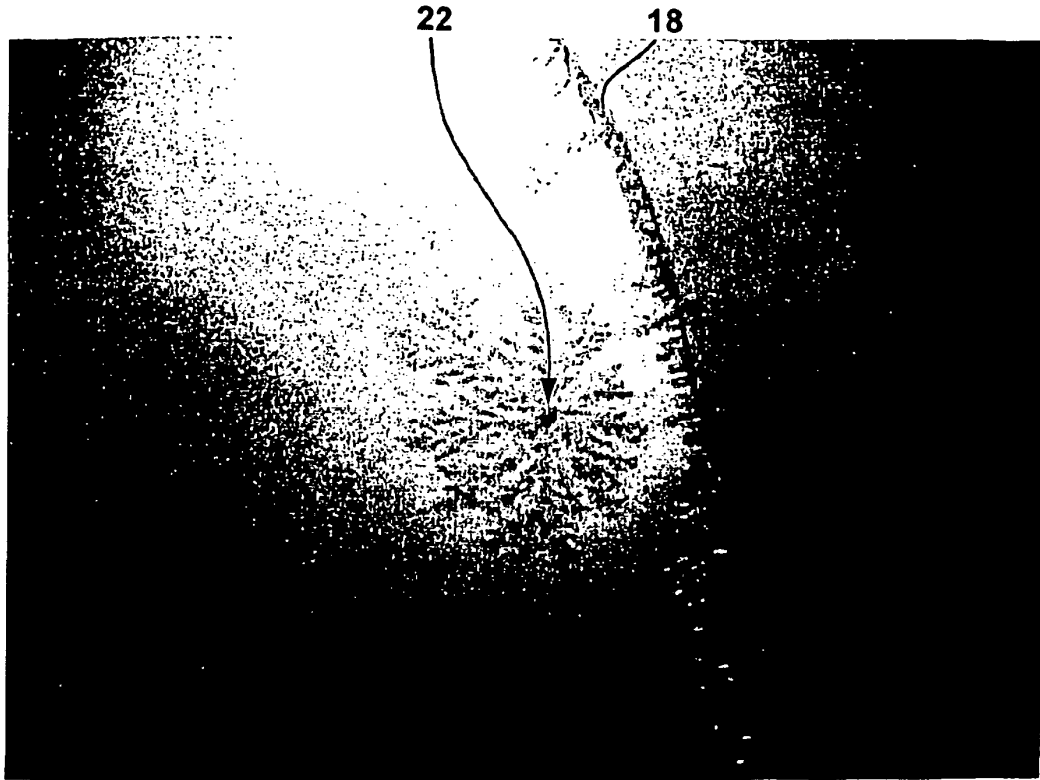


Fig. 4

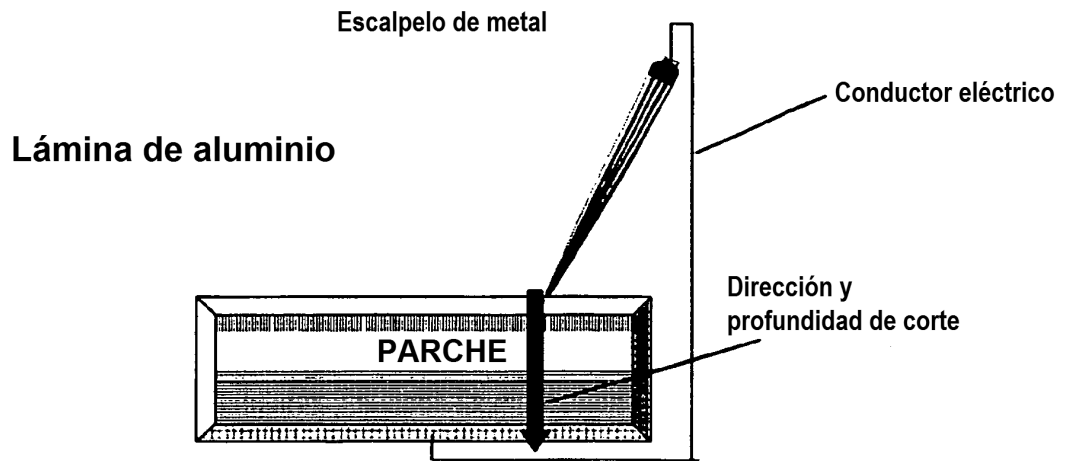


Fig. 5

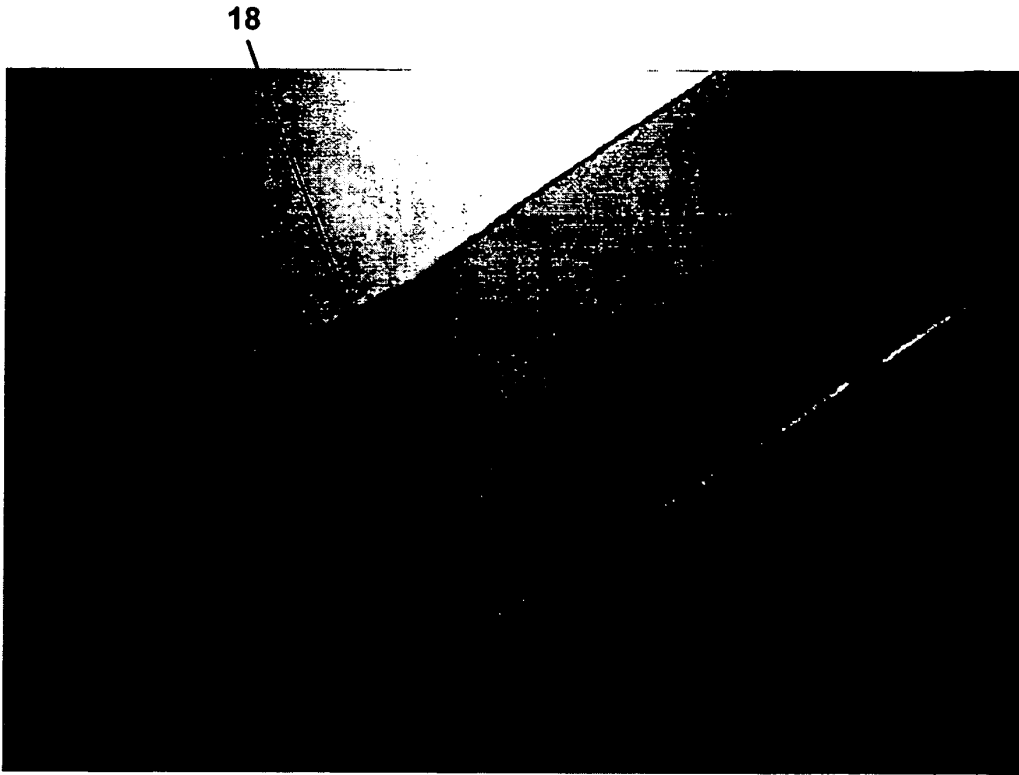


Fig. 6

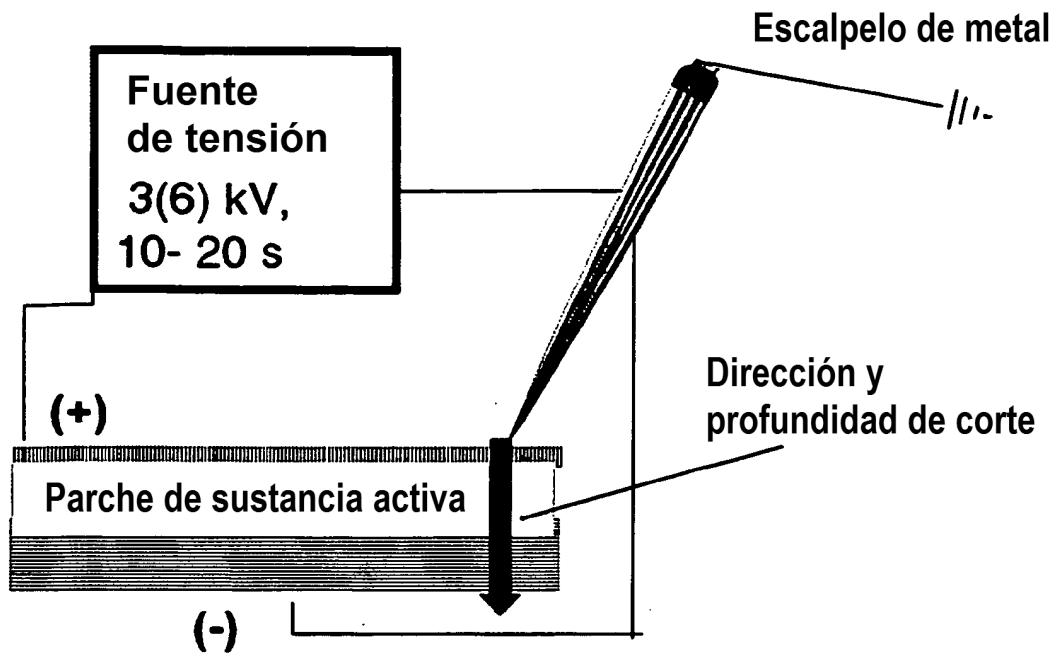


Fig. 7

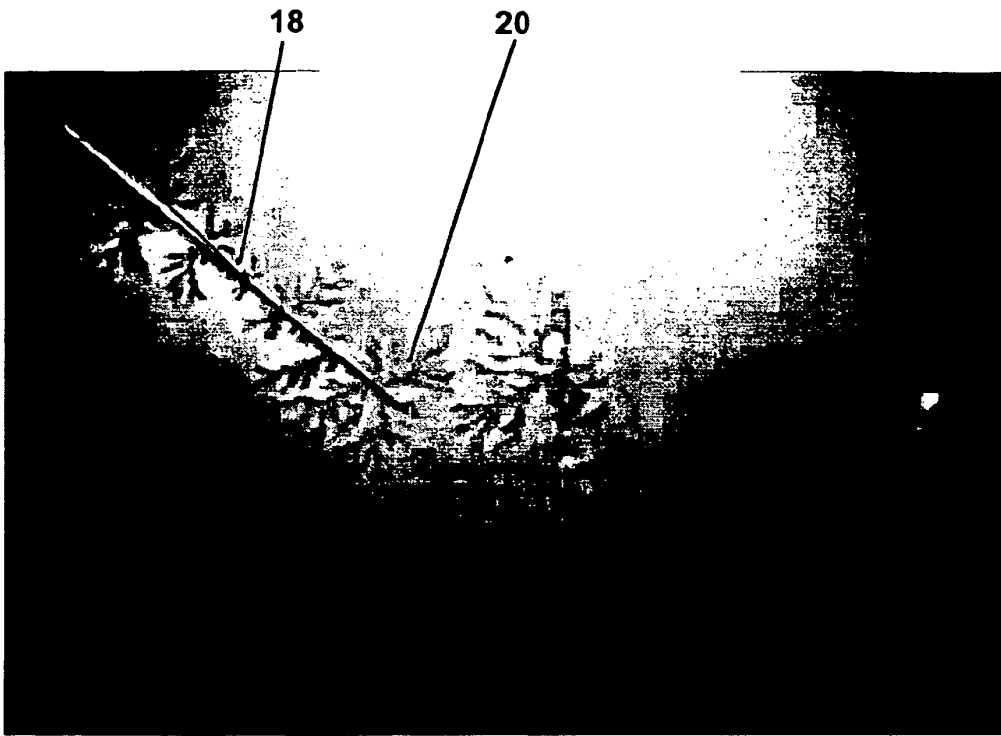


Fig. 8

