

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 459**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2014** **E 14174708 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015** **EP 2818161**

54 Título: **Método para producir un parche de ropinirol supersaturado**

30 Prioridad:

28.06.2013 JP 2013137147

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.11.2015

73 Titular/es:

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
(100.0%)
408, Tashirodaikan-machi Tosu-shi
Saga 841-0017, JP

72 Inventor/es:

YOSHIZAKI, TAKAHITO;
TANAKA, KOUJI;
AIDA, KAZUNOSUKE;
KAIHO, TERUMITSU y
TSUTSUMI, NOBUO

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 551 459 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

Método para producir un parche de ropinirol supersaturado

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a un método para producir un parche, a un parche y a un envase. Más específicamente, la presente invención se refiere a un método para producir un parche usando ropinirol como fármaco y a un parche y a un envase obtenidos mediante el método.

Técnica anterior relacionada

- 10 De manera convencional, el método de administración oral usando un comprimido, una cápsula, un jarabe, o similares, se ha conocido como método de administración de fármacos. En los últimos años, se ha estudiado el método de administración transdérmica en el que se administra un fármaco por vía transdérmica usando un parche. El método usando un parche puede resolver problemas asociados con el método de administración oral y tiene ventajas tales como la reducción en la frecuencia de administración, la mejora en el cumplimiento y la facilidad de administración e interrupción. Por estos motivos, se espera que el método de administración transdérmica como
15 método de administración de fármacos sea especialmente útil en el caso de pacientes ancianos o niños.

La capa córnea de la piel normal tiene una función de barrera para evitar que sustancias extrañas entren en el organismo. Debido a la función de barrera, el uso de parches convencionales a menudo acaba con absorción transdérmica insuficiente del principio activo formulado. Además, puesto que la capa córnea es altamente lipófila, la capacidad de penetración en la piel de un fármaco es extremadamente baja, en general.

- 20 En un método conocido en general para potenciar la capacidad de penetración en la piel de un fármaco en el método de administración transdérmica, el fármaco está contenido a una concentración supersaturada en una preparación transdérmica y se utiliza la diferencia en el gradiente de concentración del fármaco, tal como se describe en "Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement", editado por KA Walters y J Hadgraft, (Estados Unidos), vol. 59, Marcel Dekker, 1993, págs. 243-267. Por ejemplo, la publicación de solicitud de patente japonesa
25 n.º Sho 63-93714 (documento de patente 1) describe un parche que comprende una capa de agente adhesivo que contiene un fármaco a una concentración supersaturada. Sin embargo, el método en el que un fármaco está contenido a una concentración supersaturada en una capa de agente adhesivo de un parche implica una posibilidad aumentada de precipitación de cristales del fármaco. Por tanto, el método tiene problemas asociados con la precipitación de cristales, tal como la reducción en la capacidad de cohesión y la adhesión de la capa de agente
30 adhesivo y la reducción en la capacidad de penetración en la piel debido a una velocidad de liberación de fármaco reducida. Además, el documento de patente 1 describe la fusión de cristales del fármaco precipitado durante el almacenamiento mediante calentamiento antes del uso. Sin embargo, un método de este tipo requiere la operación de calentamiento cada vez que se usa el parche y por tanto, tiene problemas en lo que se refiere a la conveniencia y la facilidad de administración.

- 35 Además, recientemente se han realizado estudios sobre la administración transdérmica de preparaciones farmacéuticas que contienen ropinirol, que es un fármaco útil para tratar la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, etc. y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Por ejemplo, la publicación en fase nacional para Japón de la solicitud internacional n.º 2009-518376 (documento de patente 2) cita el ropinirol como fármaco contenido en una composición para la administración local. La publicación en fase nacional para Japón de
40 la solicitud internacional n.º 2001-518058 (documento de patente 3) y la publicación en fase nacional para Japón de la solicitud internacional n.º Hei 11-506462 (documento de patente 4) dan a conocer una preparación farmacéutica transdérmica que comprende una capa de soporte y una capa que contiene ropinirol. Sin embargo, cada uno de los parches descritos en los documentos de patente 2 a 4 tiene el problema de que la capacidad de penetración en la piel de ropinirol todavía es insuficiente y por tanto, es difícil mantener la concentración plasmática de ropinirol a un
45 nivel suficientemente alto. Además, cada uno de los parches descritos en los documentos de patente 2 a 4 tiene el problema de estabilidad insuficiente a lo largo del tiempo del ropinirol.

- Además, como parche que tiene capacidad de penetración en la piel y estabilidad excelentes de ropinirol, por ejemplo, la publicación internacional n.º WO 2009/107478 (documento de patente 5) describe un parche en el que una capa de agente adhesivo contiene ropinirol libre formado por una reacción de una sal de adición de ácido de
50 ropinirol con un agente de desalinización que contiene iones de metal. La publicación internacional n.º WO 2012/165253 (documento de patente 6) describe un parche en el que una capa de agente adhesivo contiene una cantidad específica de ropinirol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Sumario de la invención

- 55 Sin embargo, los presentes inventores han encontrado que, incluso en un parche que contiene ropinirol libre de manera estable tal como se describe en el documento de patente 5 ó 6, puede producirse precipitación de cristales de ropinirol libre con el transcurso del tiempo dependiendo de las condiciones en las que se produce el parche, tales

como las condiciones para la producción en masa o similares, y por tanto se requiere una capacidad de almacenamiento a largo plazo mejor. Particularmente en distritos fríos tales como los afectados por el Gran Terremoto del Este de Japón, o en condiciones rigurosas en las que no se dispone de una instalación de almacenamiento, el problema de la precipitación de cristales tiende a salir a la superficie, y se requiere un nivel de capacidad de almacenamiento a largo plazo superior.

A este respecto, los presentes inventores han realizado un estudio para obtener una mejora adicional. Como resultado, los presentes inventores han encontrado que, cuando se usa ropinirol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como fármaco, puede precipitar una cantidad traza de cristales del fármaco en una capa de agente adhesivo durante la producción dependiendo de las condiciones de producción de un parche, y estos cristales sirven como núcleo para producir la precipitación de cristales descrita anteriormente con el transcurso del tiempo.

La presente invención se ha realizado en vista de los problemas de las tecnologías convencionales, y un objeto de la presente invención es proporcionar un método para producir un parche usando ropinirol como fármaco, un parche y un envase obtenidos mediante el método. En este caso, el método puede producir un parche que comprende ropinirol libre a una concentración supersaturada en forma disuelta en una capa de agente adhesivo, puede almacenarse durante un largo periodo incluso en condiciones rigurosas en las que no se dispone de una instalación de almacenamiento como en el caso del periodo subsiguiente al Gran Terremoto del Este de Japón, y puede lograr tanto capacidad de penetración en la piel como propiedades físicas farmacéuticas a altos niveles.

Los presentes inventores han realizado un estudio serio para lograr el objeto anterior, y como consecuencia han encontrado los hechos siguientes. Específicamente, en un método para producir un parche usando ropinirol como fármaco, se prepara una composición de capa de agente adhesivo que contiene una cantidad específica de ropinirol libre, y se calienta la composición de capa de agente adhesivo a una temperatura en un intervalo de desde 50 hasta 76°C, y entonces se enfría suavemente a una velocidad específica de disminución de temperatura. En tal caso, la concentración de ropinirol libre puede estar supersaturada, y el ropinirol libre puede estar contenido en la capa de agente adhesivo en forma completamente disuelta, incluso cuando la concentración de ropinirol libre es una concentración supersaturada.

Los presentes inventores también han encontrado que sorprendentemente el parche así obtenido logra un alto nivel de capacidad de penetración en la piel así como altos niveles de propiedades físicas farmacéuticas tales como adhesión y capacidad de cohesión, incluso cuando están contenidos cristales de una sal farmacéuticamente aceptable de ropinirol en la capa de agente adhesivo.

Además, se ha encontrado que un parche de este tipo también puede lograr un alto nivel de capacidad de almacenamiento a largo plazo, y puede almacenarse durante un largo periodo incluso en condiciones rigurosas en las que no se dispone de una instalación de almacenamiento como en el caso del periodo subsiguiente al Gran Terremoto del Este de Japón, y que se mantienen la capacidad de penetración en la piel y las propiedades físicas farmacéuticas excelentes descritas anteriormente debido a que no se produce precipitación de cristales de ropinirol libre durante un largo periodo. Estos hallazgos han conducido a la realización de la presente invención.

Específicamente, un método para producir un parche de la presente invención es tal como sigue.

[1] Un método para producir un parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo dispuesta sobre al menos una superficie de la capa de soporte, comprendiendo el método:

etapa A) obtener una composición de capa de agente adhesivo que comprende ropinirol libre en una cantidad que da como resultado del 5 al 13,2% en masa en relación con la masa total de una capa de agente adhesivo obtenida;

etapa B) calentar la composición de capa de agente adhesivo a una temperatura en un intervalo de desde 50 hasta 76°C durante de 5 minutos a 24 horas; y

etapa C) enfriar la composición de capa de agente adhesivo calentada hasta temperatura normal a una velocidad promedio de disminución de temperatura de 1 a 20°C/hora, obteniendo de ese modo la capa de agente adhesivo que comprende el ropinirol libre a una concentración supersaturada en forma disuelta.

[2] El método para producir un parche según [1], en el que

la composición de capa de agente adhesivo comprende además al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en alcohol bencílico, alcohol oleílico, octildodecanol y dimetil isosorbida en una cantidad de 5 a 50 partes en masa en relación con 100 partes en masa del ropinirol libre.

[3] El método para producir un parche según [1] o [2], en el que

la composición de capa de agente adhesivo comprende además al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, alcohol laurílico, monooleato de glicerina, monolaurato de propilenglicol, monooleato de polioxietileno y sorbitano, y dietanolamida de ácido láurico en una

cantidad de 10 a 150 partes en masa en relación con 100 partes en masa del ropinirol libre.

[4] El método para producir un parche según uno cualquiera de [1] a [3], en el que

la composición de capa de agente adhesivo comprende además un agente adhesivo a base de caucho en una cantidad que da como resultado del 15 al 35% en masa en relación con la masa total de la capa de agente adhesivo obtenida.

[5] El método para producir un parche según uno cualquiera de [1] a [4], en el que

la composición de capa de agente adhesivo comprende además una sal farmacéuticamente aceptable de ropinirol.

[6] El método para producir un parche según [5], en el que

se combina además hidróxido de sodio en la composición de capa de agente adhesivo, siendo la cantidad del hidróxido de sodio de 0,5 a 1,2 moles por mol, en términos de ropinirol libre, de la sal farmacéuticamente aceptable combinada de ropinirol.

[7] El método para producir un parche según uno cualquiera de [1] a [6], que comprende además, tras la etapa A y antes de la etapa B,

etapa D1) aplicar la composición de capa de agente adhesivo obtenida en la etapa A sobre la al menos una superficie de la capa de soporte.

[8] El método para producir un parche según uno cualquiera de [1] a [6], que comprende además, tras la etapa B y antes de la etapa C,

etapa D2) aplicar la composición de capa de agente adhesivo calentada obtenida en la etapa B sobre la al menos una superficie de la capa de soporte.

Un parche de la presente invención es un parche obtenido mediante el método para producir un parche según uno cualquiera de [1] a [8], comprendiendo el parche la capa de soporte y la capa de agente adhesivo dispuesta sobre la al menos una superficie de la capa de soporte, en el que

la capa de agente adhesivo contiene el ropinirol libre en una cantidad del 5 al 13,2% en masa, y

el ropinirol libre está contenido a una concentración supersaturada en forma disuelta.

Un envase de la presente invención es un envase que comprende:

un recipiente de envasado;

el parche de la presente invención; y

un absorbente de oxígeno, en el que

el parche y el absorbente de oxígeno están encerrados juntos herméticamente en el recipiente de envasado.

Obsérvese que aunque no queda exactamente claro por qué puede lograrse el objeto mediante la presente invención, los presentes inventores especulan lo siguiente. Específicamente, en el método para producir un parche de la presente invención, en primer lugar se obtiene la composición de capa de agente adhesivo que comprende ropinirol libre, se mantiene la composición de capa de agente adhesivo dentro de un intervalo específico de temperatura de desde 50 hasta 76°C, para disolver de ese modo completamente los cristales y núcleos de cristalización del ropinirol libre, incluso si están presentes. Posteriormente, la composición de capa de agente adhesivo se enfría suavemente a una velocidad promedio de disminución de temperatura de 1 a 20°C/hora. Por tanto, el ropinirol libre puede estar contenido en forma completamente disuelta en la capa de agente adhesivo, incluso cuando la concentración del ropinirol libre es una concentración supersaturada. Además, este estado puede mantenerse de manera estable durante un largo periodo.

Además, según el método para producir un parche de la presente invención, el ropinirol libre está contenido en la capa de agente adhesivo en supersaturación en forma disuelta tal como se describió anteriormente. Por tanto, incluso cuando los cristales o núcleos de cristalización de una sal de ropinirol (una sal farmacéuticamente aceptable de ropinirol) no se disuelven completamente, pero sí están contenidos en la capa de agente adhesivo, se mantiene el equilibrio de concentración del fármaco. Además, puesto que los cristales o núcleos de cristalización de la sal de ropinirol se dispersan de manera uniforme, también se suprime el crecimiento de cristales a partir de los cristales o núcleos de cristalización de la sal de ropinirol. Los presentes inventores especulan que, debido a estos motivos, se mantienen el alto nivel de capacidad de penetración en la piel y los altos niveles de propiedades físicas farmacéuticas tales como adhesión y capacidad de cohesión durante un periodo extremadamente largo.

En cambio, las condiciones de disolución (fusión) del fármaco no se controlan suficientemente en los métodos

convencionales para producir un parche. Los presentes inventores especulan que, por este motivo, es difícil hacer que la capa de agente adhesivo contenga de manera estable el fármaco a una concentración supersaturada en forma completamente disuelta, y queda o precipita una cantidad traza de cristales del fármaco, y sirven como núcleo para producir la precipitación de cristales con el transcurso del tiempo. Además, los fármacos generalmente se distribuyen en forma de sales desde el punto de vista de la estabilidad. En este caso, los puntos de fusión de las sales de ropinirol son extremadamente altos (por ejemplo, aproximadamente 244°C para el clorhidrato de ropinirol). Por tanto, si se intenta disolver un fármaco de este tipo a aproximadamente el punto de fusión de una sal del fármaco, se descomponen otros componentes contenidos en la capa de agente adhesivo, de modo que se ven afectadas las propiedades físicas para un parche.

Obsérvese que, en el método para producir un parche de la presente invención, el ropinirol libre también puede estar contenido en forma completamente disuelta en la capa de agente adhesivo realizando tal etapa de disolver cristales una vez que los cristales han precipitado en la composición de capa de agente adhesivo y sobre una superficie de la misma.

Además, el principio que subyace al método para producir un parche de la presente invención también puede aplicarse a parches que usan fármacos distintos de ropinirol. Al hacer que la capa de agente adhesivo contenga un fármaco en forma libre a una concentración supersaturada en forma disuelta, puede mantenerse un alto nivel de capacidad de penetración en la piel y altos niveles de propiedades físicas farmacéuticas durante un largo periodo, incluso cuando están contenidos cristales o núcleos de cristalización de una sal farmacéuticamente aceptable del fármaco en la capa de agente adhesivo o incluso cuando las condiciones son rigurosas. Los ejemplos de un fármaco de este tipo incluyen los enumerados a continuación como fármacos distintos de ropinirol libre.

Obsérvese que, en la presente invención, la expresión “un fármaco a una concentración supersaturada” significa que el fármaco está presente en la capa de agente adhesivo en una cantidad no menor que la solubilidad saturada en la capa de agente adhesivo a temperatura ambiente (preferiblemente 25°C). Cuando el fármaco es una sal, la concentración del fármaco se refiere a una concentración obtenida convirtiendo la masa de la sal en la masa del fármaco en forma libre. Por ejemplo, en el caso del ropinirol libre según la presente invención, una concentración supersaturada significa que el ropinirol libre está presente en la capa de agente adhesivo en una cantidad no menor que la solubilidad saturada del ropinirol libre en la capa de agente adhesivo. Además, en la presente invención, disolución de un fármaco se refiere a un estado en el que el fármaco se dispersa en estado molecular en un disolvente (la capa de agente adhesivo, la composición de capa de agente adhesivo, o similares). Además, puede comprobarse si el fármaco está en forma disuelta por el hecho de que se observa un pico de punto de fusión endotérmico atribuible a los cristales en calorimetría diferencial de barrido (DSC). Por ejemplo, cuando el fármaco es ropinirol libre, el pico de punto de fusión endotérmico (punto de fusión) puede determinarse a partir de un pico observado en un termograma obtenido realizando una medición de DSC en la que los cristales del fármaco (ropinirol libre) se calientan usando un calorímetro diferencial de barrido desde -90°C hasta 80°C a una velocidad de aumento de temperatura de 10°C/min. Además, por ejemplo, cuando el fármaco es clorhidrato de ropinirol, el pico de punto de fusión endotérmico (punto de fusión) puede determinarse a partir de un pico observado en un termograma obtenido realizando una medición de DSC en la que los cristales del fármaco (clorhidrato de ropinirol) se calientan usando un calorímetro diferencial de barrido desde -90°C hasta 260°C a una velocidad de aumento de temperatura de 10°C/min.

La presente invención hace posible proporcionar un método para producir un parche usando ropinirol como fármaco, un parche y un envase obtenidos mediante el método. En este caso, el método puede proporcionar un parche que comprende ropinirol libre a una concentración supersaturada en forma disuelta en una capa de agente adhesivo, puede almacenarse durante un largo periodo incluso en condiciones rigurosas en las que no se dispone de una instalación de almacenamiento como en el caso del periodo subsiguiente al Gran Terremoto del Este de Japón, y puede lograr tanto capacidad de penetración en la piel como propiedades físicas farmacéuticas a altos niveles.

Además, según el método de producción de la presente invención, es posible proporcionar un parche y un envase del parche, en el que incluso cuando están contenidos cristales o núcleos de cristalización de una sal farmacéuticamente aceptable de ropinirol en la capa de agente adhesivo, se suprime suficientemente el crecimiento de cristales a partir de los cristales o núcleos de cristalización, y puede mantenerse un alto nivel de capacidad de penetración en la piel y altos niveles de propiedades físicas farmacéuticas durante un largo periodo.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra un resultado de la medición de DSC realizada en cristales de ropinirol libre.

La figura 2 es un gráfico que muestra resultados de la medición de DSC realizada en los parches obtenidos en los ejemplos 9, 13 y los ejemplos comparativos 1, 2 inmediatamente tras la producción.

La figura 3 es una fotografía de la superficie de la capa de agente adhesivo del parche obtenido en el ejemplo 9 que se ha permitido que reposara durante 24 meses.

La figura 4 es una fotografía de la superficie de la capa de agente adhesivo del parche obtenido en el ejemplo comparativo 1 y que se ha permitido que reposara durante 24 meses.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

A continuación en el presente documento, se describirá en detalle la presente invención basándose en realizaciones preferidas del mismo.

5 Un método para producir un parche de la presente invención es un método para producir un parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo dispuesta sobre al menos una superficie de la capa de soporte, comprendiendo el método:

etapa A) obtener una composición de capa de agente adhesivo que comprende ropinirol libre en una cantidad que da como resultado un contenido del 5 al 13,2% en masa en una capa de agente adhesivo obtenida;

10 etapa B) calentar la composición de capa de agente adhesivo a una temperatura en un intervalo de desde 50 hasta 76°C durante de 5 minutos a 24 horas; y

etapa C) enfriar la composición de capa de agente adhesivo calentada hasta temperatura normal a una velocidad promedio de disminución de temperatura de 1 a 20°C/hora, obteniendo de ese modo la capa de agente adhesivo que comprende el ropinirol libre a una concentración supersaturada en forma disuelta.

15 El método para producir un parche de la presente invención es un método para producir un parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo dispuesta sobre al menos una superficie de la capa de soporte. La capa de soporte según la presente invención no se limita particularmente, siempre que la capa de soporte pueda soportar la capa de agente adhesivo. Puede usarse una capa de soporte que puede estirarse o que no puede estirarse como la capa de soporte según la presente invención. Los ejemplos de materiales de la capa de soporte incluyen resinas sintéticas tales como poli(tereftalato de etileno), polietileno, polipropileno, polibutadieno, polímero de acetato de etilenvinilo, poli(cloruro de vinilo), poliéster, nailon y poliuretano, así como materiales de papel. Los ejemplos de la forma de la capa de soporte incluyen películas, hojas, láminas de los mismos; películas porosas; artículos espumados; y materiales textiles tejidos y materiales textiles no tejidos.

25 Además, el grosor de la capa de soporte según la presente invención no se limita particularmente, y el grosor está preferiblemente en un intervalo de desde 5 hasta 1000 μm . Si el grosor de la capa de soporte es menor que el valor de límite inferior, tiende a reducirse la facilidad de operación, cuando se aplica el parche obtenido. En cambio, si el grosor de la capa de soporte supera el valor de límite superior, tiende a reducirse la facilidad de producción en el procedimiento de producción del parche, tal como se pone de manifiesto por la dificultad en cortar la capa de soporte o el parche.

30 Además, el parche obtenido mediante el método de producción de la presente invención puede comprender además una hoja de separación sobre una superficie de la capa de agente adhesivo opuesta a la superficie orientada hacia la capa de soporte. Los ejemplos específicos de la hoja de separación incluyen películas de poliésteres tales como poli(tereftalato de etileno), poli(cloruro de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), y similares; películas laminadas de papel sin pasta mecánica y poliolefina; y similares. Estas hojas de separación se someten preferiblemente a un tratamiento de liberación tal como un recubrimiento de silicona sobre una superficie que va a estar en contacto con la capa de agente adhesivo obtenida, desde el punto de vista de que se aumenta la facilidad de operación en el desprendimiento de la hoja de separación del parche.

<Etapa A>

40 El método para producir un parche de la presente invención comprende una etapa A de obtener una composición de capa de agente adhesivo que comprende ropinirol libre en una cantidad que da como resultado un contenido del 5 al 13,2% en masa en una capa de agente adhesivo obtenida.

45 En el método para producir un parche de la presente invención, se usa ropinirol libre como fármaco. Mediante el método para producir un parche de la presente invención, el ropinirol libre está contenido a una concentración supersaturada en forma disuelta en la capa de agente adhesivo obtenida. Es necesario que el contenido del ropinirol libre en la composición de capa de agente adhesivo sea un contenido que dé como resultado una cantidad de supersaturación en la capa de agente adhesivo obtenida, desde el punto de vista de que el parche obtenido logra un alto nivel de capacidad de penetración en la piel del fármaco. Específicamente, en la presente invención, el contenido del ropinirol libre en la composición de capa de agente adhesivo tiene que ser una cantidad que dé como resultado del 5 al 13,2% en masa en la capa de agente adhesivo obtenida, aunque el contenido no puede generalizarse, porque depende de la constitución de la capa de agente adhesivo. Además, el contenido es más preferiblemente una cantidad que da como resultado del 8 al 13,2% en masa en la capa de agente adhesivo obtenida. Si el contenido del ropinirol libre es menor que el límite inferior, disminuye la capacidad de penetración en la piel de ropinirol del parche obtenido, y no puede mantenerse una cantidad de penetración en la piel suficiente durante un largo periodo, de modo que no puede mantenerse la concentración plasmática de ropinirol a un alto nivel. En cambio, si el contenido supera el límite superior, el ropinirol libre no se disuelve completamente en la capa de agente adhesivo, sino que pueden formarse y precipitar cristales del ropinirol libre. Además, el ropinirol libre plastifica el agente de base adhesivo, o se forman productos de degradación (análogos) de ropinirol. Por tanto, tienden a deteriorarse las propiedades físicas tales como la adhesión y/o la capacidad de penetración en la piel del

fármaco.

Obsérvese que el contenido en la capa de agente adhesivo obtenida en la presente invención se refiere al contenido en relación con toda la masa de todos los compuestos contenidos realmente en la capa de agente adhesivo obtenida mediante el método para producir un parche de la presente invención, y toda la masa de todos los compuestos contenidos realmente en la capa de agente adhesivo es equivalente a la masa de componentes no volátiles en la composición de capa de agente adhesivo, es decir, la masa obtenida restando la masa de disolventes volátiles de la masa total de la composición de capa de agente adhesivo.

En la etapa A según la presente invención, el propio ropinirol libre puede añadirse a la composición de capa de agente adhesivo. Alternativamente, desde los puntos de vista de la capacidad de manipulación y estabilidad del material de partida, el ropinirol libre puede formarse a partir de una sal farmacéuticamente aceptable de ropinirol en la composición de capa de agente adhesivo, y el ropinirol libre así formado puede estar contenido en la misma. Ambos métodos pueden emplearse en combinación. Un método para formar ropinirol libre a partir de una sal farmacéuticamente aceptable de ropinirol (a continuación en el presente documento denominada sal de ropinirol en algunos casos) es, por ejemplo, un método en el que la sal de ropinirol se desaliniza combinando la sal de ropinirol y un agente de desalinización que contiene iones de metal (agente de neutralización) en la composición de capa de agente adhesivo. La cantidad de la sal de ropinirol combinada es preferiblemente una cantidad tal que el contenido de ropinirol libre en la capa de agente adhesivo obtenida pueda estar dentro del intervalo descrito anteriormente.

La sal de ropinirol es preferiblemente un aducto de ácido, desde el punto de vista de que un aducto de ácido se desaliniza fácilmente con el agente de desalinización que contiene iones de metal. Los ejemplos del ácido incluyen ácidos monobásicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido metanosulfónico; y ácidos polibásicos tales como ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico y ácido tartárico. Puede usarse uno de estos ácidos solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación. De estos aductos de ácido, la sal de ropinirol es de manera particularmente preferible un aducto de ácido clorhídrico (es decir, clorhidrato de ropinirol).

Los ejemplos del agente de desalinización que contiene iones de metal incluyen hidróxidos de metal y similares. Los metales incluyen sodio, potasio, magnesio, y similares. Puede usarse uno de estos agentes de desalinización que contienen iones de metal solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación. De estos agentes de desalinización que contienen iones de metal, el agente de desalinización que contiene iones de metal es de manera particularmente preferible hidróxido de sodio, desde los puntos de vista de que el hidróxido de sodio es fácil de manipular durante la producción, y que cuando se usa hidróxido de sodio en combinación con un agente adhesivo a base de caucho (más preferiblemente SIS), se mejora adicionalmente la estabilidad a lo largo del tiempo del ropinirol libre.

Cuando el ropinirol libre según la presente invención se forma a partir de la sal de ropinirol, la cantidad del agente de desalinización que contiene iones de metal combinada es preferiblemente una cantidad de 0,5 a 4 equivalentes con respecto a la sal de ropinirol, en términos de equivalencia ácido-base. Además, si el agente de desalinización que contiene iones de metal se combina en exceso de la sal de ropinirol en términos de equivalencia ácido-base, disminuye la estabilidad a lo largo del tiempo del ropinirol libre, y se forman grandes cantidades de análogos de ropinirol, de modo que la capa de agente adhesivo tiende a colorearse. Además, la cantidad del agente de desalinización que contiene iones de metal combinada es más preferiblemente de 0,5 a 1,2 equivalentes y de manera adicionalmente preferiblemente de 0,6 a 1,0 equivalentes con respecto a la sal de ropinirol en términos de equivalencia ácido-base desde el siguiente punto de vista. Específicamente, cuando la cantidad es de un equivalente o menos, las cantidades de análogos de ropinirol formadas tienden a disminuir, y la capa de agente adhesivo tiende a no colorearse particularmente en el caso en el que el agente de desalinización que contiene iones de metal se usa en combinación con un agente adhesivo a base de caucho (más preferiblemente SIS). Por ejemplo, cuando la sal de ropinirol se desaliniza mediante la combinación de la sal de ropinirol e hidróxido de sodio como agente de desalinización que contiene iones de metal en la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención, la cantidad de hidróxido de sodio combinada es preferiblemente de 0,5 a 1,2 moles, y más preferiblemente de 0,6 a 1,0 moles por mol, en términos de ropinirol libre, de la sal de ropinirol combinada.

En la presente invención, la composición de capa de agente adhesivo y/o la capa de agente adhesivo obtenida puede comprender además la sal de ropinirol así combinada en la composición de capa de agente adhesivo que queda pero no convertida en ropinirol libre. En la presente invención, el ropinirol libre está contenido en la capa de agente adhesivo a una concentración supersaturada en forma disuelta mediante el método de producción de la presente invención. Por tanto, incluso cuando no están disueltos pero sí contenidos cristales o núcleos de cristalización de una sal de ropinirol, se suprime el crecimiento de cristales a partir de estos cristales o núcleos de cristalización, de modo que el alto nivel de capacidad de penetración en la piel y los altos niveles de propiedades físicas farmacéuticas tales como adhesión y capacidad de cohesión se mantienen durante un periodo extremadamente largo. Cuando la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención contiene la sal de ropinirol, el contenido de la sal de ropinirol es preferiblemente una cantidad que da como resultado el 7,0% en masa o menos, y más preferiblemente una cantidad que da como resultado el 4,0% en masa o menos, en términos de ropinirol libre, en relación con la masa total de la capa de agente adhesivo obtenida. Si el contenido supera el límite superior, tiende a ser difícil suprimir suficientemente la precipitación y el crecimiento de cristales a partir de cristales y/o núcleos de cristalización de la sal de ropinirol.

Además, en la presente invención, la composición de capa de agente adhesivo y/o la capa de agente adhesivo obtenida puede comprender además el agente de desalinización que contiene iones de metal y una sal de metal formada mediante la desalinización (neutralización). La sal de metal se determina según la combinación de la sal de ropinirol y el agente de desalinización que contiene iones de metal (agente de neutralización). La sal de metal puede ser al menos una seleccionada del grupo que consiste en cloruros de metal, bromuros de metal, yoduros de metal y sales de metal de ácidos orgánicos. Ejemplos más específicos de las mismas incluyen cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de aluminio, cloruro de estaño (II), cloruro de hierro (III), cloruro de magnesio, cloruro de potasio, citrato de sodio, oxalato de sodio, tartrato de sodio, bromuro de sodio y succinato de sodio.

Además, en el método para producir un parche de la presente invención, pueden incorporarse adicionalmente fármacos distintos de ropinirol libre en la composición de capa de agente adhesivo, a menos que se vean afectados los efectos de la presente invención. Tales fármacos no se limitan particularmente, y los ejemplos de los mismos incluyen agentes hipnóticos y sedantes (clorhidrato de fluzepam, clorhidrato de rilmafazona, fenobarbital, amobarbital, clorhidrato de medetomidina, clorhidrato de dexmedetomidina, y similares), agentes antipiréticos y antiinflamatorios (tartrato de butorfanol, citrato de perisoxal, paracetamol, ácido mefenámico, diclofenaco sódico, aspirina, alclofenaco, cetoprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, piroxicam, pentazocina, indometacina, felbinaco, salicilato de glicol, aminopirina, loxoprofeno, meloxicam, lornoxicam, y similares), agentes antiinflamatorios esteroideos (hidrocortisona, prednisolona, dexametasona, betametasona, y similares), excitantes y estimulantes (clorhidrato de metanfetamina, clorhidrato de anfetamina, clorhidrato de metilfenidato, y similares), fármacos neuropsiquiátricos (clorhidrato de imipramina, diazepam, clorhidrato de sertralina, maleato de fluvoxamina, clorhidrato de paroxetina, bromhidrato de citalopram, clorhidrato de fluoxetina, alprazolam, haloperidol, clomipramina, amitriptilina, desipramina, amoxapina, maprotilina, mianserina, setiptilina, trazodona, lofepramina, milnaciprán, duloxetina, venlafaxina, clorhidrato de clorpromazina, tioridazina, diazepam, meprobamato, etizolam, risperidona, maleato de asenapina, y similares), fármacos de hormonas (estradiol, estriol, progesterona, acetato de noretisterona, acetato de metenolona, testosterona, y similares), anestésicos locales (clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de procaína, clorhidrato de tetracaína, clorhidrato de dibucaína, clorhidrato de propitocaína, y similares), agentes para órganos urinarios (clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de tamsulosina, clorhidrato de propiverina, imidafenacina, succinato de solifenacina, tartrato de tolterodina, y similares), relajantes del músculo esquelético (clorhidrato de tizanidina, clorhidrato de eperisona, mesilato de pridinol, cloruro de suxametonio, y similares), agentes para órganos reproductores (clorhidrato de ritodrina, tartrato de meluadrina, y similares), agentes antiepilépticos (valproato de sodio, clonazepam, carbamazepina, y similares), agentes para nervios autónomos (cloruro de carpronio, bromuro de neostigmina, cloruro de betanecol, y similares), agentes antiparkinsonianos (mesilato de pergolida, mesilato de bromocriptina, clorhidrato de trihexifenidilo, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de talipexol, cabergolina, droxidopa, biperideno, clorhidrato de selegilina, y similares), agentes diuréticos (hidroflumetiazida, furosemda, y similares), estimulantes respiratorios (clorhidrato de lobelina, dimorfalamina, clorhidrato de naloxona, y similares), agentes antimigrañosos (mesilato de dihidroergotamina, sumatriptán, tartrato de ergotamina, clorhidrato de flunarizina, clorhidrato de ciproheptadina, y similares), antihistaminas (fumarato de clemastina, tanato de difenhidramina, maleato de clorfeniramina, clorhidrato de difenilpiralina, prometazina, y similares), broncodilatadores (clorhidrato de tulobuterol, clorhidrato de procaterol, sulfato de salbutamol, clorhidrato de clenbuterol, bromhidrato de fenoterol, sulfato de terbutalina, sulfato de isoprenalina, fumarato de formoterol, y similares), cardiotónicos (clorhidrato de isoprenalina, clorhidrato de dopamina, y similares), vasodilatadores coronarios (clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de verapamilo, dinitrato de isosorbida, nitroglicerina, nicorandilo, y similares), vasodilatadores periféricos (citrato de nicametato, clorhidrato de tolazolina, y similares), adyuvantes para dejar de fumar (nicotina, tartrato de vareniclina, y similares), agentes para órganos circulatorios (clorhidrato de flunarizina, clorhidrato de nifedipina, nitrendipina, nisoldipina, felodipina, besilato de amlodipina, nifedipina, nilvadipina, clorhidrato de manidipina, clorhidrato de benidipina, maleato de enalapril, clorhidrato de temocapril, alacepril, clorhidrato de imidapril, cilazapril, lisinopril, captopril, trandolapril, perindopril erbumina, atenolol, fumarato de bisoprolol, tartrato de metoprolol, clorhidrato de betaxolol, clorhidrato de arotinolol, clorhidrato de celiprolol, carvedilol, clorhidrato de carteolol, clorhidrato de bevantolol, valsartán, candesartán cilexetil, losartán potásico, clorhidrato de clonidina, y similares), agentes antiarrítmicos (clorhidrato de propranolol, clorhidrato de alprenolol, clorhidrato de procainamida, clorhidrato de mexiletina, nadolol, disopiramida, y similares), agentes anti-úlceras malignas (ciclofosfamida, fluorouracilo, tegafur, clorhidrato de procarbazona, ranimustina, clorhidrato de irinotecán, fluridina, y similares), agentes antilipídicos (pravastatina, simvastatina, bezafibrato, probucol, y similares), agentes hipoglucémicos (glibenclamida, clorpropamida, tolbutamida, glibenclamida, glibuzol, clorhidrato de buformina, y similares), agentes anti-úlceras pépticas (proglumida, clorhidrato de cetraxato, espizofurona, cimetidina, bromuro de glicopirronio, y similares), colagogos (ácido ursodesoxicólico, osalimida, y similares), agentes gastroprocinéticos (domperidona, cisaprida, y similares), agentes contra enfermedad hepática (tiopronina y similares), agentes antialérgicos (fumarato de cetotifeno, clorhidrato de azelastina, difumarato de emedastina, y similares), agentes antivirales (aciclovir y similares), agentes antivértigo (mesilato de betahistina, clorhidrato de difenidol, y similares), antibióticos (cefaloridina, cefdinir, cefpodoxima proxetilo, cefaclor, claritromicina, eritromicina, metileritromicina, sulfato de kanamicina, cicloserina, tetraciclina, bencilpenicilina potásica, propicilina potásica, cloxacilina sódica, ampicilina sódica, clorhidrato de bacampicilina, carbenicilina sódica, cloramfenicol, y similares), agentes para intoxicación habitual (cianamida y similares), supresores del apetito (mazindol y similares), agentes quimioterápicos (isoniazida, etionamida, pirazinamida, y similares), aceleradores de la coagulación sanguínea (clorhidrato de ticlopidina, warfarina potásica, y similares), agentes anti-Alzheimer (fisostigmina, clorhidrato de donepezilo, tacrina, arecolina, xanomelina, bromhidrato de galantamina, rivastigmina, y similares), antieméticos antagonistas del receptor

de serotonina (clorhidrato de ondansetrón, clorhidrato de granisetron, clorhidrato de ramosetrón, clorhidrato de azasetron, y similares), agentes antigotosos (colchicina, probenecid, sulfipirazona, y similares), analgésicos narcóticos (sulfato de morfina, clorhidrato de morfina, fosfato de codeína, clorhidrato de cocaína, clorhidrato de petidina, y similares), agentes antifúngicos (clorhidrato de terbinafina, clorhidrato de butenafina, clorhidrato de amorolfina, clorhidrato de neticonazol, nitrato de miconazol, luliconazol, itraconazol, liranaftato, y similares), y similares. Cuando se incorpora adicionalmente un fármaco de este tipo distinto de ropinirol libre, la cantidad del fármaco incorporada es preferiblemente una cantidad que da como resultado un contenido del 20% en masa o menos en la capa de agente adhesivo obtenida, desde el punto de vista de que la capa de agente adhesivo obtenida tiene mejor capacidad de cohesión y mejor capacidad de liberación de ropinirol libre, aunque la cantidad preferible no puede generalizarse porque la cantidad varía dependiendo del propósito del tratamiento.

La composición de capa de agente adhesivo según la presente invención comprende el ropinirol libre y al menos un agente de base adhesivo. Los ejemplos del agente de base adhesivo incluyen agentes adhesivos a base de caucho, agentes adhesivos a base de acrílico, agentes adhesivos a base de silicona, y similares. Puede usarse uno de estos agentes de base adhesivos solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación. De estos agentes de base adhesivos, al menos uno de los agentes de base adhesivos es preferiblemente un agente adhesivo a base de caucho, desde el punto de vista de que debido a una fuerza de cohesión fuerte, se suprime el efecto plastificante del ropinirol libre sobre el agente de base adhesivo.

Los ejemplos de los agentes adhesivos a base de caucho incluyen caucho natural y cauchos sintéticos. El agente adhesivo a base de caucho es más preferiblemente al menos uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en cauchos sintéticos que no tienen ni grupos hidroxilo ni grupos carboxilo tales como copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (a continuación en el presente documento abreviado como "SIS"), caucho de isopreno, poliisobutileno (a continuación en el presente documento abreviado como "PIB"), copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno (a continuación en el presente documento abreviado como "SBS"), caucho de estireno-butadieno (a continuación en el presente documento abreviado como "SBR"), y polibuteno, desde el punto de vista de que puede suprimirse suficientemente la formación de análogos de ropinirol, y además puede mantenerse el ropinirol libre a una concentración supersaturada y en forma disuelta durante un periodo más largo, de modo que se mejora adicionalmente la estabilidad a lo largo del tiempo del ropinirol libre. Puede usarse uno de estos agentes adhesivos a base de caucho solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación. Es particularmente preferible usar SIS solo, o una combinación de SIS y PIB en un intervalo de razón de masa (masa de SIS:masa de PIB) de 9:1 a 1:1, desde el punto de vista de que un agente adhesivo a base de caucho de este tipo tiene una fuerza de cohesión preferida y muestra una fuerza adhesiva preferida en el parche, y particularmente cuando se usa en combinación con hidróxido de sodio, mejora adicionalmente la estabilidad a lo largo del tiempo del ropinirol.

Cuando la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención comprende el agente adhesivo a base de caucho, el contenido del mismo es preferiblemente una cantidad que da como resultado del 15 al 35% en masa en relación con la masa total de la capa de agente adhesivo obtenida. Si el contenido es menor que el límite inferior, es difícil facilitar una fuerza de cohesión suficiente a la capa de agente adhesivo que contiene el ropinirol libre a una concentración supersaturada en forma disuelta, y por tanto el agente de base adhesivo tiende a permanecer sobre la piel una vez que el parche obtenido aplicado a la piel se desprende. En cambio, si el contenido supera el límite superior, la capa de agente adhesivo obtenida tiende a ser tan dura que disminuye la adhesión del parche.

Los ejemplos de los agentes adhesivos a base de acrílico incluyen los enumerados como agentes adhesivos en "Iyakuhiin Tenkabutu Jiten (Encyclopedia of Pharmaceutical Additives) 2000 (editado por International Pharmaceutical Excipients Council Japan, primera impresión publicada el 28 de abril de 2000)", tal como copolímero de ácido acrílico-éster octílico de ácido acrílico, disolución de copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-vinilpirrolidona, copolímero de éster de ácido acrílico-acetato de vinilo, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de dodecilo, emulsión de resina de copolímero de acrilato de metilo-acrilato de 2-etilhexilo, y polímero a base de acrílico contenido en disolución de alcanolamina de resina acrílica. Puede usarse uno de estos agentes adhesivos a base de acrílico solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación. De estos agentes adhesivos a base de acrílico, los disponibles comercialmente tales como los de la serie de agente adhesivo acrílico DURO-TAK (fabricada por Henkel AG & Co. KGaA) y la serie EUDRAGIT (fabricada por HIGUCHI INC.) se usan preferiblemente como agente adhesivo a base de acrílico.

Como agente adhesivo a base de silicona, se usa preferiblemente un polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano. Además, el polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano tiene grupos hidroxilo (por ejemplo, grupos silanol), los grupos hidroxilo están más preferiblemente al menos parcialmente ocupados con grupos trimetilsililo. Además, el polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano tiene además preferiblemente adhesión. Obsérvese que la ocupación con grupos trimetilsililo incluye ocupación en la que un grupo silanol terminal de un polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano tiene los extremos ocupados con un grupo trimetilsililo. Los ejemplos del polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano incluyen polidimetilsiloxano (tal como un polímero representado por MQ en la norma ASTM D-1418), polimetilvinilsiloxano (tal como un polímero representado por VMQ en la norma ASTM D-1418), polimetilfenilsiloxano (tal como un polímero representado por PVMQ en la norma ASTM D-1418), y similares. Puede usarse uno de estos polímeros solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación.

5 Cuando la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención comprende el agente adhesivo a base de acrílico y/o el agente adhesivo a base de silicona, el contenido total de los mismos (el total del contenido del agente adhesivo a base de acrílico y el contenido del agente adhesivo a base de silicona) es preferiblemente una cantidad que da como resultado del 10 al 90% en masa, más preferiblemente una cantidad que da como resultado del 15 al 80% en masa, y de manera particularmente preferible una cantidad que da como resultado del 20 al 70% en masa en relación con la masa total de la capa de agente adhesivo obtenida, desde los puntos de vista de una capacidad de formación excelente de la capa de agente adhesivo y una capacidad de penetración en la piel excelente del principio activo del parche obtenido.

10 Además, la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención comprende preferiblemente además al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en alcohol bencílico, alcohol oleílico, octildodecanol y dimetil isosorbida (a continuación en el presente documento denominado compuesto (A) en algunos casos). De estos compuestos, es más preferible que comprenda adicionalmente octildodecanol. Cuando está contenido adicionalmente un compuesto (A) de este tipo (especialmente octildodecanol), hay una tendencia a que pueda suprimirse adicionalmente la precipitación de cristales de ropinirol libre, y el ropinirol libre puede mantenerse en el estado de una concentración supersaturada y una forma disuelta durante un tiempo más largo.

20 Cuando el compuesto (A) está contenido adicionalmente en la composición de capa de agente adhesivo, el contenido del compuesto (A) es preferiblemente de 1 a 80 partes en masa, más preferiblemente de 5 a 50 partes en masa, y de manera particularmente preferible de 10 a 40 partes en masa, en relación con 100 partes en masa del ropinirol libre. Si el contenido es menor que el límite inferior, el efecto de suprimir adicionalmente la precipitación de cristales de ropinirol libre tiende a no mostrarse. En cambio, si el contenido supera el límite superior, hay una tendencia a que no pueda mantenerse la capacidad de penetración en la piel suficiente del ropinirol libre.

25 Además, la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención comprende preferiblemente además al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, alcohol laurílico, monooleato de glicerina (GMO), monolaurato de propilenglicol (PGML), monooleato de polioxietileno y sorbitano (Tween 80) y dietanolamida de ácido láurico (LADA) (a continuación en el presente documento denominado compuesto (B) en algunos casos), desde el punto de vista de que la capacidad de penetración en la piel de ropinirol libre del parche obtenido se mejora adicionalmente. De estos compuestos, es particularmente preferible que comprenda adicionalmente palmitato de isopropilo. En la presente invención, cuando el compuesto (A) (especialmente octildodecanol) está contenido en la composición de capa de agente adhesivo, la capacidad de penetración en la piel de ropinirol libre del parche obtenido puede disminuir en algunos casos. Sin embargo, cuando el compuesto (B) (especialmente palmitato de isopropilo) está contenido adicionalmente en la composición de capa de agente adhesivo, hay una tendencia a que se suprima la disminución en la capacidad de penetración en la piel, y se mantiene la capacidad de penetración en la piel de ropinirol libre a un nivel extremadamente alto durante un largo periodo.

35 Cuando el compuesto (B) está contenido en la composición de capa de agente adhesivo, el contenido del compuesto (B) es preferiblemente de 5 a 200 partes en masa, más preferiblemente de 10 a 150 partes en masa, y de manera particularmente preferible de 15 a 120 partes en masa, en relación con 100 partes en masa del ropinirol libre. Si el contenido es menor que el límite inferior, el efecto de mejorar adicionalmente la capacidad de penetración en la piel de ropinirol libre tiende a no mostrarse. En cambio, si el compuesto (B) está contenido en una cantidad que supera el límite superior, hay una tendencia a que no se obtenga el efecto adicional de mejorar la capacidad de penetración en la piel, y el compuesto (B) salga de la capa de agente adhesivo, de modo que disminuye la fuerza adhesiva del parche obtenido.

45 En la presente invención, la composición de capa de agente adhesivo comprende además preferiblemente el compuesto (A) y el compuesto (B), y de manera particularmente preferible contiene el octildodecanol y el palmitato de isopropilo descritos anteriormente, desde los puntos de vista de que la precipitación de cristales de ropinirol libre se suprime más suficientemente, que la capacidad de penetración en la piel de ropinirol libre se mejora adicionalmente y que la capacidad de penetración en la piel puede mantenerse a un nivel extremadamente alto durante un periodo más largo. La razón de mezclado (masa de compuesto (A)/masa de compuesto (B)) entre el compuesto (A) y el compuesto (B) es preferiblemente de 1/10 a 1/2. Si la razón de mezclado está dentro del intervalo descrito anteriormente, hay una tendencia a que se suprima adicionalmente la precipitación de cristales de ropinirol libre y pueda mantenerse una capacidad de penetración en la piel de ropinirol libre suficiente.

50 Si es necesario, la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención puede comprender adicionalmente aditivos tales como un adsorbente, agente de pegajosidad, plastificante, potenciador de la absorción, antioxidante, carga, fragancia, conservante y absorbente de ultravioleta, a menos que se vea afectado un efecto de la presente invención. Además, estos aditivos pueden combinarse en la composición de capa de agente adhesivo en la etapa A, o pueden combinarse tras la etapa B y antes de la etapa C, que se describen más adelante.

60 El adsorbente adsorbe disolventes polares tales como agua. Si una sal de metal permanece en la composición de capa de agente adhesivo en un caso en el que el ropinirol libre según la presente invención se forma a partir de la sal de ropinirol y el agente de desalinización que contiene iones de metal mediante la reacción de neutralización, la sal de metal tiende a agregarse y crecer como cristales en presencia de un disolvente polar tal como agua. Por

tanto, la composición de capa de agente adhesivo comprende preferiblemente además el adsorbente, desde el punto de vista de que se suprimen la agregación y el crecimiento de cristales de la sal de metal, o de que los cristales se dispersan uniformemente.

5 Sólo es necesario que el adsorbente sea un sustancia inorgánica y/u orgánica que tenga características de absorción de humedad, y no se limita particularmente, a menos que se vea afectado un efecto de la presente invención. Los ejemplos generales del adsorbente incluyen, entre los aditivos enumerados en "Iyakuhin Tenkabutu Jiten (Encyclopedia of Pharmaceutical Additives) 2000 (editado por International Pharmaceutical Excipients Council Japan, primera impresión publicada el 28 de abril de 2000)", sustancias inorgánicas y sustancias orgánicas que se describe que tienen características de absorción de humedad, características de resistencia a la humedad o
10 características adsorbentes, así como copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, óxido de zinc, y similares, que no están enumerados en "Iyakuhin Tenkabutu Jiten 2000", pero de los que se conoce que tienen características de absorción de humedad. Puede usarse uno de estos adsorbentes solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación. Los ejemplos de los adsorbentes incluyen minerales tales como talco, caolín y bentonita; compuestos de silicio tales como sílice pirógena (Aerosil (marca registrada), etc.) y sílice hidratada; compuestos de metal tales como óxido de zinc y gel de hidróxido de aluminio secado; ácidos débiles tales como ácido láctico y ácido acético; sacáridos tales como dextrina; polímeros tales como polivinilpirrolidona, propilenglicol, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, crosprovidona y polímero de carboxivinilo.

20 Cuando la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención comprende el adsorbente, el contenido del adsorbente es preferiblemente una cantidad que da como resultado del 0,5 al 10% en masa en relación con la masa total de la capa de agente adhesivo obtenida. Si el contenido es menor que el límite inferior, el efecto obtenido de suprimir la agregación y el crecimiento de cristales de la sal de metal y el efecto obtenido de dispersar uniformemente los cristales tienden a ser insuficientes. En cambio, si el contenido supera el límite superior, tiende a ser difícil aplicar el parche, debido a la disminución de la fuerza adhesiva de la capa de agente adhesivo obtenida.

25 Los ejemplos del agente de pegajosidad incluyen resinas a base de colofonia tales como "ESTER GUM (nombre comercial, fabricado por Arakawa Chemical Industries, Ltd.)", "HARIESTER (nombre comercial, fabricado por Harima Chemicals Group, Inc.)", "PENTALYN (nombre comercial, fabricado por Eastman Chemical Company)" y "FORAL (nombre comercial, fabricado por Eastman Chemical Company)"; resinas a base de terpeno tales como "YS RESIN (nombre comercial, fabricado por YASUHARA CHEMICAL CO., LTD)" y "PICCOLYTE (nombre comercial, fabricado por Loos y Dilworth)"; resinas de petróleo tales como "ARKON (nombre comercial, fabricado por Arakawa Chemical Industries, Ltd.)", "REGALREZ (nombre comercial, fabricado por Eastman Chemical Company)", "PICCOLASTIC (nombre comercial, fabricado por Eastman Chemical Company)", "ESCOREZ (nombre comercial, fabricado por Exxon Mobil Corporation)", "WINGTACK (nombre comercial, fabricado por The Goodyear Tire & Rubber Company)" y "QUINTONE (nombre comercial, fabricado por Zeon Corporation)"; y resinas hidrocarbonadas aromáticas tales como resinas a base de fenol y resinas a base de xileno. Puede usarse uno de estos agentes de pegajosidad solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación.

40 Cuando la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención comprende el agente de pegajosidad, el contenido del agente de pegajosidad es preferiblemente una cantidad que da como resultado del 10 al 80% en masa, más preferiblemente en una cantidad que da como resultado del 15 al 70% en masa, y más preferiblemente una cantidad que da como resultado del 20 al 60% en masa, en relación con la masa total de la capa de agente adhesivo obtenida, en vista de la fuerza adhesiva suficiente del parche obtenido y la irritación local del parche obtenido durante el desprendimiento.

45 Los ejemplos del plastificante incluyen aceites a base de petróleo tales como aceite de proceso parafínico, aceite de proceso nafténico y aceite de proceso aromático; escualano, escualeno; aceites a base de vegetales tales como aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de resina y aceite de cacahuete; ésteres de ácidos dibásicos tales como ftalato de dibutilo y ftalato de dioctilo; cauchos líquidos tales como polibuteno y caucho de isopreno líquido; dietilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, y similares. Puede usarse uno de estos plastificantes solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación. El plastificante es preferiblemente parafina líquida o polibuteno líquido desde el punto de vista de que puede proporcionarse una fuerza adhesiva preferida a la capa de agente adhesivo obtenida.

50 Cuando la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención comprende el plastificante, el contenido del plastificante es preferiblemente una cantidad que da como resultado del 5 al 60% en masa, más preferiblemente una cantidad que da como resultado del 5 al 50% en masa y más preferiblemente una cantidad que da como resultado del 7 al 40% en masa, en relación con la masa total de la capa de agente adhesivo obtenida, en vista de mantener la fuerza adhesiva suficiente del parche.

60 Los ejemplos del potenciador de la absorción incluyen alcoholes alifáticos tales como alcohol isoestearílico; ácidos grasos tales como ácido cáprico; derivados de ácidos grasos; polietilenglicol; y similares, excluyendo los enumerados como compuesto (B). Puede usarse uno de estos potenciadores de la absorción solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación. Cuando la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención comprende el potenciador de la absorción, el contenido del potenciador de la absorción es preferiblemente

una cantidad que da como resultado del 1 al 30% en masa, más preferiblemente una cantidad que da como resultado del 3 al 20% en masa y más preferiblemente una cantidad que da como resultado del 5 al 15% en masa, excluyendo el contenido del compuesto (B), en relación con la masa total de la capa de agente adhesivo obtenida, en vista de una capacidad de penetración suficiente en tejidos del principio activo en el parche como preparación farmacéutica, irritación local, y similares.

Los ejemplos del antioxidante incluyen tocoferoles, derivados de éster de los mismos, ácido ascórbico, estearato de ascorbilo, ácido nordihidroguayarático, dibutilhidroxitolueno (a continuación en el presente documento abreviado BHT), butilhidroxianisol, y similares. Puede usarse uno de estos antioxidantes solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación.

Los ejemplos de la carga incluyen hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio; silicatos tales como silicato de aluminio y silicato de magnesio; ácido silícico; sulfato de bario, sulfato de calcio; zincato de calcio; óxido de zinc, óxido de titanio; y similares. Los ejemplos del conservante incluyen edetato de disodio, edetato de tetrasodio, paraoxibenzoato de etilo, paraoxibenzoato de propilo, paraoxibenzoato de butilo, y similares. Los ejemplos del absorbente de ultravioleta incluyen derivados de ácido p-aminobenzoico, derivados de ácido antranílico, derivados de ácido salicílico, derivados de cumarina, compuestos a base de aminoácido, derivados de imidazolina, derivados de pirimidina, derivados de dioxano, y similares.

Cuando la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención comprende uno cualquiera del antioxidante, la carga, el conservante, el sabor y el absorbente de ultravioleta, el total del contenido de los mismos es preferiblemente una cantidad que da como resultado el 5% en masa o menos, más preferiblemente una cantidad que da como resultado el 3% en masa o menos, y más preferiblemente una cantidad que da como resultado el 1% en masa o menos, en relación con la masa total de la capa de agente adhesivo obtenida.

En la etapa A según la presente invención, puede incorporarse adicionalmente un disolvente a la composición de capa de agente adhesivo. Especialmente en un caso en el que la composición de capa de agente adhesivo se aplica sobre la capa de soporte o la hoja de separación antes de la etapa B descrita más adelante (en un caso de un primer método descrito más adelante), la composición de capa de agente adhesivo comprende preferiblemente además una cantidad apropiada de un disolvente, desde el punto de vista de que los compuestos contenidos se disuelven suficientemente para obtener una composición homogénea antes de la aplicación. Los ejemplos de un disolvente de este tipo incluyen tolueno, hexano, acetato de etilo, ciclohexano, heptano, acetato de butilo, etanol, metanol, xileno, isopropanol, y similares. Puede usarse uno de estos disolventes solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación.

En la etapa A según la presente invención, el método para obtener la composición de capa de agente adhesivo no se limita particularmente, y la composición de capa de agente adhesivo que comprende ropinirol libre según la presente invención puede obtenerse, por ejemplo, mezclando entre sí el ropinirol libre y el agente de base adhesivo; o; la sal de ropinirol, el agente de desalinización que contiene iones de metal y el agente de base adhesivo; y, si es necesario; el compuesto (A), el compuesto (B), el disolvente y similares. El método de mezclado no se limita particularmente, y el mezclado puede realizarse mediante, por ejemplo, un método que usa una mezcladora, un mortero o similar.

El mezclado se realiza preferiblemente hasta que la composición de capa de agente adhesivo se vuelve homogénea. Especialmente en un caso en el que la composición de capa de agente adhesivo se aplica sobre la capa de soporte o la hoja de separación tras la etapa A según la presente invención y antes de la etapa B descrita más adelante (en el caso del primer método descrito más adelante), el mezclado se realiza preferiblemente hasta que los compuestos contenidos en la composición de capa de agente adhesivo se disuelven o dispersan suficientemente, desde el punto de vista de que se aplica una composición más homogénea de capa de agente adhesivo sobre la capa de soporte.

<Etapa B>

El método para producir un parche de la presente invención comprende una etapa B de calentar la composición de capa de agente adhesivo a una temperatura en un intervalo de desde 50 hasta 76°C durante de 5 minutos a 24 horas. Una etapa B de este tipo puede realizarse antes de o tras la etapa de aplicar la composición de capa de agente adhesivo. Además, una etapa B de este tipo puede realizarse en una condición en la que no están presentes ni cristales ni núcleos de cristalización de ropinirol libre en la composición de capa de agente adhesivo. Si con el transcurso del tiempo quedan y/o precipitan cristales o núcleos de cristalización de ropinirol libre en la composición de capa de agente adhesivo, la etapa B puede realizarse tras tal precipitación. A continuación en el presente documento, el método que comprende además, tras la etapa A y antes de la etapa B, una etapa D1 de aplicar la composición de capa de agente adhesivo obtenida en la etapa A sobre la al menos una superficie de la capa de soporte (orden de etapas: A, D1, B y C) se denomina primer método, mientras que el método que comprende además, tras la etapa B y antes de la etapa C, una etapa D2 de aplicar la composición de capa de agente adhesivo calentada obtenida en la etapa B sobre la al menos una superficie de la capa de soporte (orden de etapas: A, B, D2 y C) se denomina segundo método.

(Primer método)

En el primer método, la composición de capa de agente adhesivo obtenida en la etapa A se aplica sobre la al menos una superficie de la capa de soporte en la etapa D1, y entonces se calienta a una temperatura en un intervalo de desde 50 hasta 76°C durante de 5 minutos a 24 horas en la etapa B.

- 5 Dado que la composición de capa de agente adhesivo se aplica en primer lugar sobre la capa de soporte en el primer método, los compuestos contenidos en la composición de capa de agente adhesivo se disuelven de manera preferiblemente suficiente en la etapa A. Para una disolución suficiente de este tipo, la composición de capa de agente adhesivo comprende preferiblemente el disolvente y similares. En la etapa D1, la composición de capa de agente adhesivo puede aplicarse sobre ambas superficies de la capa de soporte. Sin embargo, la composición de capa de agente adhesivo se aplica preferiblemente sobre una cualquiera de las superficies de la capa de soporte, desde el punto de vista de que la producción puede conseguirse mediante un procedimiento más simple.

Además, cuando el parche obtenido mediante el método de producción de la presente invención comprende además la hoja de separación, la composición de capa de agente adhesivo obtenida en la etapa A puede aplicarse sobre una superficie de la hoja de separación en lugar de la capa de soporte en la etapa D1, y entonces calentarse en la etapa B.

En la etapa D1, el método de aplicación no se limita particularmente y puede emplearse un método usado en un método convencional para producir un parche según sea apropiado. Además, el grosor de la aplicación no se limita particularmente, y es preferiblemente un grosor que da como resultado un grosor de la capa de agente adhesivo obtenida de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 μm . El grosor es preferiblemente un grosor que da como resultado una masa por área unitaria de la capa de agente adhesivo obtenida de 25 a 200 g/m^2 , y más preferiblemente un grosor que da como resultado de 25 a 180 g/m^2 . Si el grosor de la capa de agente adhesivo obtenida es menor que el límite inferior, tiende a ser difícil mantener una cantidad de penetración en la piel suficiente de ropinirol libre. En cambio, incluso cuando el grosor supera el límite superior, la persistencia de la cantidad de penetración en la piel del ropinirol libre no se mejora adicionalmente. Además, dado que el grosor aumenta, la cantidad necesaria del ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo también aumenta, de modo que los costes de producción se vuelven relativamente altos y tiende a producirse un fenómeno (permanencia de la capa de agente adhesivo) fácilmente, en el que la capa de agente adhesivo permanece unida a la piel tras el desprendimiento del parche obtenido.

Cuando la composición de capa de agente adhesivo contiene el disolvente, el primer método comprende preferiblemente además, tras la etapa D1, una etapa de secado de secar la composición de capa de agente adhesivo aplicada para eliminar de este modo el disolvente.

Además, el primer método puede comprender además, antes de la etapa B:

una etapa de aplicación mediante laminación de aplicar mediante laminación la hoja de separación o la capa de soporte sobre una superficie de la composición de capa de agente adhesivo aplicada o secada, estando la superficie opuesta a la superficie orientada hacia la capa de soporte o la hoja de separación;

una etapa de corte de cortar una lámina que comprende la capa de soporte y/o la hoja de separación y la composición de capa de agente adhesivo aplicada (preferiblemente secada) en fragmentos con tamaños deseados; y

una etapa de envasado de envasar los fragmentos de la lámina en recipientes de envasado.

En la etapa de corte, es preferible cortar la lámina de modo que el área de una superficie de unión por fragmento pueda ser de 0,5 a 100 cm^2 . Si el área es menor que el límite inferior, o supera el límite superior, el parche obtenido tiende a ser difícil de manejar. Además, el recipiente de envasado no se limita particularmente, y pueden usarse unos que pueden usarse generalmente como recipientes de envasado para parches según sea apropiado. Los ejemplos del recipiente de envasado incluyen bolsas de envasado compuestas por un plástico, bolsas de envasado compuestas por un plástico sobre el que se forma una capa de metal (por ejemplo, capa de aluminio) y bolsas de envasado compuestas por un metal (por ejemplo, bolsas de envasado compuestas por aluminio). Los ejemplos específicos de los mismos incluyen recipientes con forma de bolsa y recipientes moldeados compuestos por láminas de metal tales como lámina de aluminio; películas con baja permeabilidad al oxígeno tales como películas de copolímero de etileno-alcohol vinílico, películas de plástico depositadas sobre metal (aluminio o similar) y películas de plástico depositadas sobre cerámica (óxido de silicio o similar); metales tales como acero inoxidable; vidrio; y películas laminadas de cualquiera de estos con una película de poliacrilonitrilo, una película de polietileno, una película de celulosa o similares.

Es necesario que la temperatura de calentamiento en la etapa B según la presente invención esté en un intervalo de desde 50 hasta 76°C. Si la temperatura de calentamiento es menor que el valor de límite inferior, quedan o precipitan cristales de ropinirol libre en la capa de agente adhesivo obtenida, de modo que el ropinirol libre no puede estar contenido a una concentración supersaturada en forma disuelta. En cambio, si la temperatura de calentamiento supera el valor de límite superior, tienden a precipitar cristales de ropinirol libre en la etapa de enfriamiento posterior

y/o se deterioran las propiedades físicas farmacéuticas tales como adhesión y capacidad de cohesión del parche obtenido. Además, la temperatura de calentamiento está preferiblemente en un intervalo de desde 55 hasta 72°C, dese los puntos de vista de que el ropinirol libre puede estar contenido más eficazmente a una concentración supersaturada en forma disuelta en la capa de agente adhesivo, que la precipitación de cristales de ropinirol libre puede suprimirse durante un periodo más largo y adicionalmente que tienden a conseguirse mejores propiedades físicas farmacéuticas.

Además, es necesario que el tiempo de calentamiento en la etapa B según la presente invención esté en un intervalo de desde 5 minutos hasta 24 horas. Si el tiempo de calentamiento es más corto que el valor de límite inferior, precipitan cristales de ropinirol libre con el transcurso del tiempo en la capa de agente adhesivo obtenida. En cambio, si el tiempo de calentamiento supera el valor de límite superior, no puede esperarse un aumento adicional en el efecto de supresión de la precipitación de cristales de ropinirol libre empleando un tiempo de calentamiento tan largo, y un tiempo de calentamiento de este tipo es económicamente desventajoso. Además, el tiempo de calentamiento es preferiblemente de 10 minutos a 12 horas, desde el punto de vista de que hay tendencias a que el ropinirol libre puede estar contenido más eficazmente a una concentración supersaturada en forma disuelta en la capa de agente adhesivo, y que la precipitación de cristales del ropinirol libre puede suprimirse durante un periodo más largo.

(Segundo método)

En el segundo método, en primer lugar se calienta la composición de capa de agente adhesivo obtenida en la etapa A a una temperatura en un intervalo de desde 50 hasta 76°C durante de 5 minutos a 24 horas en la etapa B, y entonces se aplica la composición de capa de agente adhesivo calentada sobre la al menos una superficie de la capa de soporte en la etapa D2.

En el segundo método, la etapa D2 es igual que la etapa D1, excepto porque se usa la composición de capa de agente adhesivo calentada obtenida en la etapa B en lugar de la composición de capa de agente adhesivo obtenida en la etapa A. Obsérvese que, en el segundo método, la composición de capa de agente adhesivo se calienta en primer lugar para fundir el fármaco y similares. Por tanto, no es necesario de manera obligatoria introducir el disolvente y similares en la composición de capa de agente adhesivo en la etapa A. Además, en el segundo método, el calentamiento se realiza preferiblemente con agitación desde el punto de vista de obtener una composición más homogénea de capa de agente adhesivo en la que los compuestos contenidos están suficientemente fundidos o dispersados. Además, la temperatura de calentamiento y el tiempo de calentamiento en la etapa B en el segundo método son los mismos que se describieron anteriormente.

Además, cuando el parche de la presente invención se produce mediante el segundo método, la etapa de aplicación mediante laminación mencionada en el primer método puede incluirse adicionalmente tras la etapa D2 y antes de la etapa C descrita más adelante. Por otro lado, cuando la etapa de corte y la etapa de envasado descritas anteriormente se realizan adicionalmente en la producción del parche de la presente invención mediante el segundo método, estas etapas se realizan preferiblemente tras la etapa C descrita más adelante.

El método para producir un parche de la presente invención puede ser el primer método o el segundo método. El primer método se emplea preferiblemente desde el punto de vista de la facilidad de producción. Además, el método para producir un parche de la presente invención comprende preferiblemente además la etapa de envasado tras la etapa D1 y antes de la etapa B, desde los puntos de vista de la facilidad de producción y la estabilidad de la preparación farmacéutica.

<Etapa C>

El método para producir un parche de la presente invención comprende una etapa C de enfriar la composición de capa de agente adhesivo calentada hasta temperatura normal a una velocidad promedio de disminución de temperatura de 1 a 20°C/hora, obteniendo de ese modo la capa de agente adhesivo que comprende ropinirol libre a una concentración supersaturada en forma disuelta. La velocidad promedio de disminución de temperatura se refiere a una velocidad encontrada a partir de la siguiente fórmula: $(T_H - T_C) / \Delta t$, donde T_H es la temperatura en el calentamiento, T_C es la temperatura tras el enfriamiento y Δt es el tiempo que lleva el enfriamiento. Además, la temperatura (T_C) tras el enfriamiento no se limita particularmente, siempre que la temperatura sea una temperatura normal. La temperatura (T_C) es preferiblemente de 3 a 30°C y más preferiblemente de 5 a 25°C, en general.

Es necesario que una velocidad promedio de este tipo de disminución de temperatura esté en un intervalo de desde 1 a 20°C/hora. Si la velocidad promedio de disminución de temperatura es menor que el valor de límite inferior, no puede esperarse un aumento adicional en el efecto de supresión de la precipitación de cristales del fármaco disminuyendo la velocidad promedio de disminución de temperatura, y además una velocidad promedio de este tipo no es económicamente preferible. En cambio, si la velocidad promedio de disminución de temperatura supera el valor de límite superior, el ropinirol libre no puede estar contenido en forma disuelta. Además, la velocidad promedio de disminución de temperatura es preferiblemente de 2 a 18°C/hora y más preferiblemente de 3 a 13°C/hora, desde el punto de vista de que hay tendencias a que el ropinirol libre pueda estar contenido más eficazmente a una concentración supersaturada en forma disuelta en la capa de agente adhesivo, y que la precipitación de cristales del

fármaco pueda suprimirse durante un periodo más largo.

En la etapa C según la presente invención, puede obtenerse la capa de agente adhesivo que comprende ropinirol libre a una concentración supersaturada en forma disuelta. Además, el método para producir un parche de la presente invención puede comprender además la etapa de aplicación mediante laminación, la etapa de corte y la etapa de envasado descritas anteriormente, y similares, si es necesario.

El método para producir un parche de la presente invención tal como se describió anteriormente hace posible obtener un parche de la presente invención que comprende la capa de soporte, y la capa de agente adhesivo dispuesta sobre la al menos una superficie de la capa de soporte, en el que

la capa de agente adhesivo contiene el ropinirol libre en una cantidad del 5 al 13,2% en masa, y

el ropinirol libre está contenido a una concentración supersaturada en forma disuelta.

En el parche de la presente invención, los contenidos más preferidos de ropinirol libre, y las constituciones y contenidos del agente de base adhesivo comprendido en la capa de agente adhesivo son iguales que los descritos anteriormente. Además, a menos que se vean afectados los efectos de la presente invención, la capa de agente adhesivo según la presente invención puede comprender además la sal de ropinirol, el agente de desalinización que contiene iones de metal, el fármaco distinto de ropinirol libre, el compuesto (A), el compuesto (B), los aditivos, y similares, que se mencionan en la descripción del método para producir un parche de la presente invención. Los contenidos de estos componentes son los mismos que los descritos anteriormente.

En el parche de la presente invención, el ropinirol libre está contenido a una concentración supersaturada en forma disuelta. Por tanto, se consiguen una capacidad de penetración en la piel del ropinirol libre excelente y propiedades físicas farmacéuticas excelentes tales como adhesión y capacidad de cohesión. Además, el parche de la presente invención tiene una capacidad de almacenamiento a largo plazo excelente. Incluso en un almacenamiento a largo plazo, no precipitan cristales de ropinirol libre, y se mantienen la capacidad de penetración en la piel y las propiedades físicas farmacéuticas a altos niveles. Además, incluso cuando están contenidos cristales o núcleos de cristalización de la sal de ropinirol en la capa de agente adhesivo, se suprime suficientemente el crecimiento de cristales a partir de los cristales o núcleos de cristalización y pueden mantenerse un alto nivel de capacidad de penetración en la piel y altos niveles de propiedades físicas farmacéuticas durante un largo periodo.

Además, cuando el método para producir un parche de la presente invención comprende además la etapa de envasado, puede obtenerse un envase de la presente invención. En el envase de la presente invención, el parche de la presente invención se encierra herméticamente en un recipiente de envasado junto con un absorbente de oxígeno. El parche de la presente invención se encierra preferiblemente de manera hermética en el recipiente de envasado junto con el absorbente de oxígeno durante un periodo desde la producción hasta el uso del mismo, desde el punto de vista de que la formación de análogos de ropinirol puede suprimirse adicionalmente de manera eficaz, de modo que se mejora adicionalmente la estabilidad a lo largo del tiempo del ropinirol.

El recipiente de envasado es tal como se describió anteriormente. Además, los ejemplos del absorbente de oxígeno incluyen unos que usan polvo de hierro y unos que contienen principalmente vitamina C. Los ejemplos más específicos del mismo incluyen la serie AGELESS (fabricada por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.), la serie PharmaKeep (fabricada por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.), y similares. La cantidad del absorbente de oxígeno puede ajustarse, según sea apropiado, según la masa del parche, el material y la capacidad del recipiente, y similares, y la masa del absorbente de oxígeno es preferiblemente tal que la cantidad de oxígeno absorbida por el absorbente de oxígeno pueda ser de 2,0 μ l o más.

[Ejemplos]

A continuación en el presente documento, la presente invención se describe más específicamente basándose en los ejemplos y ejemplos comparativos. Sin embargo, la presente invención no se limita en absoluto a los ejemplos a continuación. Obsérvese que la medición de DSC y la evaluación de parches se llevaron a cabo mediante los siguientes métodos.

<Calorimetría diferencial de barrido (medición de DSC)>

En primer lugar se determinó el punto de fusión de los cristales. Específicamente, se realizó una medición de DSC en la que los cristales de ropinirol libre se calentaron usando un calorímetro diferencial de barrido ("Q-2000", fabricado por TA Instruments) desde -90°C hasta 80°C a una velocidad de aumento de temperatura de 10°C/min. A partir de un pico observado en el termograma obtenido, se determinó que el pico de punto de fusión endotérmico (punto de fusión) era de 63,58°C. La figura 1 muestra un gráfico que muestra los resultados de medición de DSC de los cristales de ropinirol libre. Además, se sometió clorhidrato de ropinirol a medición de DSC calentando la capa de agente adhesivo desde -90°C hasta 260°C a una velocidad de aumento de temperatura de 10°C/min usando el calorímetro diferencial de barrido. Por tanto, se determinó que el pico de punto de fusión endotérmico (punto de fusión) era de 244°C.

Posteriormente, se sometió la capa de agente adhesivo de cada parche a medición de DSC calentando la capa de agente adhesivo desde -90°C hasta 260°C a una velocidad de aumento de temperatura de 10°C/min usando el calorímetro diferencial de barrido. Por tanto, se observó el pico de punto de fusión endotérmico a aproximadamente 63,58°C y 244°C.

- 5 Basándose en los resultados obtenidos de la medición de DSC, se realizaron la evaluación de cristales libres y la evaluación de cristales de sal siguientes.

[Evaluación de cristales libres (evaluación de precipitación de cristales de ropinirol libre)]

A: No se observó ningún pico de punto de fusión endotérmico a aproximadamente 63,58°C.

B: Se observó un pico de punto de fusión endotérmico a aproximadamente 63,58°C.

- 10 [Evaluación de cristales de sal (evaluación de precipitación de cristales de clorhidrato de ropinirol)]

A: No se observó ningún pico de punto de fusión endotérmico a aproximadamente 244°C.

B: Se observó un pico de punto de fusión endotérmico a aproximadamente 244°C.

- 15 Además, se dejó reposar cada parche en el recipiente de envasado a una temperatura de 25°C y se dejó durante 24 meses. También se sometió el parche a la evaluación de cristales libres y la evaluación de cristales de sal de la misma manera descrita anteriormente.

<Evaluación de parches>

- 20 Se sometieron los parches obtenidos en los ejemplos y los ejemplos comparativos inmediatamente tras la producción y los parches que se dejaron reposar en recipientes de envasado a una temperatura de 25°C y se dejaron durante 24 meses tras la producción a la evaluación de aspecto, la prueba de capacidad de penetración en la piel y la evaluación de propiedades físicas farmacéuticas siguientes.

[Evaluación de aspecto]

Se observó una superficie de la capa de agente adhesivo de cada parche a simple vista y se evaluó un estado de precipitación de cristales basándose en los siguientes criterios:

A: no se detectó ningún cristal con ninguna de las observaciones a simple vista,

- 25 B: se detectaron cristales con algunas de las observaciones a simple vista.

[Prueba de capacidad de penetración en la piel]

- 30 En primer lugar se cortó la piel dorsal de un ratón lampiño y se puso en una célula de flujo continuo de tipo Franz en la que se hizo circular agua caliente de 32°C a través de una parte periférica externa de la misma, estando el lado de dermis en el lado de cámara receptora. A continuación se aplicó cada uno de los parches que se habían cortado a un tamaño de 5 cm² y de los que se habían retirado las hojas de separación a la piel en el lado de capa córnea. Se hizo pasar una disolución tamponada con fosfato (PBS, solución salina tamponada con fosfato) de pH 7,4 a través de la cámara receptora de la célula de flujo continuo a una velocidad de flujo constante. Se recogió un líquido de muestra de la cámara receptora cada 2 horas durante 24 horas. Se cuantificó la concentración del fármaco (ropinirol) en cada uno de los líquidos de muestra recogidos mediante cromatografía de líquidos de alta resolución y se determinó la cantidad del fármaco que penetraba en la piel cada hora, y se calculó la velocidad de penetración máxima (flujo: µg/cm²/h) del fármaco usando la siguiente fórmula:

Flujo (µg/cm²/h) = [concentración de fármaco (µg/ml) x velocidad de flujo (ml)] / área de parche (cm²) / tiempo (h).

Puede entenderse que una preparación farmacéutica que tiene un valor grande de la velocidad de penetración máxima era mejor en la capacidad de penetración en la piel del fármaco.

- 40 [Evaluación de propiedades físicas farmacéuticas]

Se midió cada uno de los parches obtenidos en los ejemplos y ejemplos comparativos para determinar la fuerza adhesiva con un dispositivo de prueba de pegajosidad de sonda y un dispositivo de prueba de desprendimiento para determinar la fuerza de cohesión (fuerza de retención) con una máquina de prueba de resbalamiento, y se evaluaron las propiedades físicas farmacéuticas basándose en los siguientes criterios:

- 45 A: tanto la fuerza adhesiva como la fuerza de cohesión eran suficientes,

B: al menos una de la fuerza adhesiva y la fuerza de cohesión era insuficiente.

(Ejemplo 1)

En primer lugar, usando un aparato de mezclado, se mezclaron entre sí 15,0 partes en masa (13,2 partes en masa en términos de ropinirol libre) de clorhidrato de ropinirol, 1,6 partes en masa de hidróxido de sodio (un agente de desalinización, 0,8 moles por mol del clorhidrato de ropinirol), 11,9 partes en masa de parafina líquida, tolueno (disolvente), 11,4 partes en masa de un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS) (SIS 5000, fabricado por JSR), 42,6 partes en masa de una resina hidrocarbonada alicíclica, 4,5 partes en masa de poliiisobutileno, 10,0 partes en masa de palmitato de isopropilo y 3,0 partes en masa de octildodecanol. Por tanto, se prepararon 100 partes en masa (la masa total de los compuestos excluyendo el disolvente (tolueno)) de la composición de capa de agente adhesivo. La constitución (excluyendo el tolueno) de la composición de capa de agente adhesivo se muestra en la tabla 1. Obsérvese que, en la razón molar descrita anteriormente de clorhidrato de ropinirol e hidróxido de sodio, estaban contenidas 2,6 partes en masa, en términos de ropinirol libre, de clorhidrato de ropinirol y 10,6 partes en masa de ropinirol libre en la composición de capa de agente adhesivo. Además, la cantidad de ropinirol libre en este caso era una cantidad que daba como resultado una concentración supersaturada en la composición de capa de agente adhesivo (excluyendo el disolvente).

Posteriormente, la composición de capa de agente adhesivo obtenida se aplicó mediante recubrimiento sobre una hoja de separación compuesta por una película (compuesta por poli(tereftalato de etileno)) sometida a un tratamiento de separación de molde con silicona y se eliminó el disolvente mediante secado. Tras esto, una película compuesta por poli(tereftalato de etileno) como capa de soporte se aplicó mediante laminación sobre la superficie opuesta de la composición de capa de agente adhesivo secada de la hoja de separación, y esta lámina se encerró herméticamente en una bolsa de envasado compuesta por una película laminada que tiene una película de poliacrilonitrilo como la capa más interna. Por tanto, se obtuvo un artículo envasado (un envase). Posteriormente se calentó el artículo envasado hasta 50°C y se sometió a un tratamiento térmico en el que el artículo envasado se mantuvo a la misma temperatura durante 12 horas. Entonces se enfrió el artículo envasado hasta 25°C a lo largo de 3 horas (a una velocidad promedio de disminución de temperatura de 8,3°C/hora). Por tanto, se obtuvo un parche pretendido que comprendía una capa de agente adhesivo en la bolsa de envasado. Obsérvese que el grosor de la capa de agente adhesivo en el parche obtenido era un grosor que daba como resultado una masa por área unitaria de la capa de agente adhesivo de 100 g/m².

Se sometió el parche inmediatamente tras la producción a la evaluación de cristales libres y la evaluación de cristales de sal descritas anteriormente. Se evaluó el parche como A en la evaluación de cristales libres y como B en la evaluación de cristales de sal. Aunque seguía habiendo cristales de clorhidrato de ropinirol, no se observaron cristales de ropinirol libre. Por tanto, se encontró que el ropinirol libre estaba contenido en la capa de agente adhesivo a una concentración supersaturada en forma disuelta.

(Ejemplos 2 a 12)

Se obtuvieron parches de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se cambiaron las condiciones de tratamiento térmico a las mostradas en la tabla 2. Se sometieron los parches inmediatamente tras la producción a la evaluación de cristales libres y la evaluación de cristales de sal descritas anteriormente. Se evaluó cada uno de los parches como A en la evaluación de cristales libres y como B en la evaluación de cristales de sal. Se encontró que aunque seguía habiendo cristales de clorhidrato de ropinirol, el ropinirol libre estaba contenido en la capa de agente adhesivo a una concentración supersaturada en forma disuelta. La figura 2 muestra un gráfico que muestra el resultado de la medición de DSC realizada en el parche obtenido en el ejemplo 9 inmediatamente tras la producción.

(Ejemplo 13)

En primer lugar se obtuvo una composición de capa de agente adhesivo de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se empleó la constitución mostrada en la tabla 1, en la que la cantidad de hidróxido de sodio añadida era de 1,1 moles por mol del clorhidrato de ropinirol. Obsérvese que, a la razón molar descrita anteriormente entre clorhidrato de ropinirol e hidróxido de sodio, el clorhidrato de ropinirol no estaba contenido en la composición de capa de agente adhesivo, y 13,2 partes en masa de ropinirol libre estaban contenidas en la composición de capa de agente adhesivo. Además, la cantidad de ropinirol libre en este caso era una cantidad que daba como resultado una concentración supersaturada en la composición de capa de agente adhesivo (excluyendo el disolvente).

Posteriormente se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó la composición de capa de agente adhesivo obtenida y se cambiaron las condiciones de tratamiento térmico a las mostradas en la tabla 2. Se sometió el parche inmediatamente tras la producción a la evaluación de cristales libres y la evaluación de cristales de sal descritas anteriormente. Se evaluó el parche como A en cada una de la evaluación de cristales libres y la evaluación de cristales de sal. Se encontró que, en el parche obtenido, el ropinirol libre estaba contenido en la capa de agente adhesivo a una concentración supersaturada en forma disuelta. Obsérvese que no se observaron cristales de clorhidrato de ropinirol. La figura 2 muestra un gráfico que muestra el resultado de la medición de DSC realizada en el parche obtenido en el ejemplo 13 inmediatamente tras la producción.

(Ejemplo 14)

En primer lugar se obtuvo una composición de capa de agente adhesivo de la misma manera que en el ejemplo 1,

excepto porque se empleó la constitución mostrada en la tabla 1, en la que se usaron 13,2 partes en masa de ropinirol libre en lugar de clorhidrato de ropinirol e hidróxido de sodio. Además, la cantidad de ropinirol libre en este caso era una cantidad que daba como resultado una concentración supersaturada en la composición de capa de agente adhesivo (excluyendo el disolvente).

5 Posteriormente se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó la composición de capa de agente adhesivo obtenida y se cambiaron las condiciones de tratamiento térmico a las mostradas en la tabla 2. Se sometió el parche inmediatamente tras la producción a la evaluación de cristales libres y la evaluación de cristales de sal descritas anteriormente. Se evaluó el parche como A en cada una de la evaluación de cristales libres y la evaluación de cristales de sal. Se encontró que, en el parche obtenido, el ropinirol libre estaba contenido en la capa de agente adhesivo a una concentración supersaturada en forma disuelta. Obsérvese que no se observaron cristales de clorhidrato de ropinirol.

(Ejemplo comparativo 1)

15 Se obtuvo un parche en un recipiente de envasado de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque el tratamiento térmico no se realizó tras el envasado y porque la propia composición de capa de agente adhesivo secada se usó como capa de agente adhesivo. Se sometió el parche inmediatamente tras la producción a la evaluación de cristales libres y la evaluación de cristales de sal descritas anteriormente. Se evaluó el parche como B en cada una de la evaluación de cristales libres y la evaluación de cristales de sal. Se encontró que estaban contenidos cristales de clorhidrato de ropinirol y cristales de ropinirol libre en la capa de agente adhesivo. La figura 2 muestra un gráfico que muestra el resultado de la medición de DSC realizada en el parche obtenido en el ejemplo comparativo 1 inmediatamente tras la producción.

(Ejemplos comparativos 2, 6 a 8)

Se obtuvieron parches de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se cambiaron las condiciones de tratamiento térmico a las mostradas en la tabla 2.

(Ejemplo comparativo 3)

25 Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 13, excepto porque el tratamiento térmico no se realizó tras el envasado y porque se usó la propia composición de capa de agente adhesivo secada como capa de agente adhesivo. Se sometió el parche inmediatamente tras la producción a la evaluación de cristales libres y la evaluación de cristales de sal descritas anteriormente. Se evaluó el parche como B en la evaluación de cristales libres y como A en la evaluación de cristales de sal. Se encontró que no estaban contenidos cristales de clorhidrato de ropinirol, pero que estaban contenidos cristales de ropinirol libre en la capa de agente adhesivo. La figura 2 muestra un gráfico que muestra el resultado de la medición de DSC realizada en el parche obtenido en el ejemplo comparativo 3 inmediatamente tras la producción.

(Ejemplos comparativos 4, 9)

35 Se obtuvieron parches de la misma manera que en el ejemplo 13, excepto porque se cambiaron las condiciones de tratamiento térmico a las mostradas en la tabla 2.

(Ejemplo comparativo 5)

Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 14, excepto porque se cambiaron las condiciones de tratamiento térmico a las mostradas en la tabla 2.

[Tabla 1]

Composición de la composición de capa de agente adhesivo (partes en masa)	Ejemplos 1-12, ejemplos comparativos 1-2, 6-8	Ejemplos 13, ejemplos comparativos 3-4,9	Ejemplo 14, ejemplo comparativo 5
SIS	11,4	11,2	12,4
PIB	4,5	4,4	5,5
resina hidrocarbonada alicíclica	42,6	42,4	43,3
parafina líquida	11,9	11,8	12,6
palmitato de isopropilo	10,0	10,0	10,0
octildodecanol	3,0	3,0	3,0
clorhidrato de ropinirol (partes en masa en términos de ropinirol libre)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	-
ropinirol libre	-	-	13,2
hidróxido de sodio	1,6	2,2	-

40 Inmediatamente tras la producción y 24 meses después, se sometió cada uno de los parches obtenidos en los ejemplos 1 a 14 y los ejemplos comparativos 1 a 9 a la evaluación de aspecto, la prueba de capacidad de

- 5 penetración en la piel, la evaluación de cristales libres, la evaluación de cristales de sal y la evaluación de propiedades físicas farmacéuticas. En la evaluación de aspecto, se evaluaron los parches obtenidos en los ejemplos 1 a 14 como A y mantuvieron su aspecto excelente, incluso tras haber transcurrido 24 meses. Por otro lado, se evaluaron los parches obtenidos en los ejemplos comparativos 1 a 5 como A en la evaluación de aspecto inmediatamente tras la producción, pero 24 meses después era difícil usar cada uno de los parches como preparación farmacéutica, porque era obvio incluso bajo observación visual que habían precipitado cristales sobre la superficie de la capa de agente adhesivo. Las figuras 3 y 4 muestran fotografías de superficies de las capas de agente adhesivo de los parches obtenidos en el ejemplo 9 y el ejemplo comparativo 1 que se habían dejado durante 24 meses, respectivamente.
- 10 Además, la prueba de capacidad de penetración en la piel mostró que los parches obtenidos en los ejemplos 1 a 14 mantenían capacidades de penetración en la piel excelentes incluso tras haber transcurrido 24 meses, mientras que los parches obtenidos en los ejemplos comparativos 1 a 9 tenían capacidades de penetración en la piel insuficientes. Además, las capacidades de penetración en la piel de los parches obtenidos en los ejemplos comparativos 1 a 9 disminuyeron adicionalmente con el avance de la precipitación de cristales de ropinirol libre y/o clorhidrato de ropinirol, y las velocidades de penetración en la piel máximas disminuyeron en un 20% como máximo, en comparación con los parches obtenidos en los ejemplos 1 a 14. La tabla 2 muestra los resultados de la evaluación de cristales libres, los resultados de la evaluación de cristales de sal y los resultados de la evaluación de propiedades físicas farmacéuticas, así como las condiciones de calentamiento en la producción de los mismos.
- 15

[Tabla 2]

	Condiciones de calentamiento		Evaluación de cristales libres / evaluación de cristales de sal / evaluación de propiedades físicas farmacéuticas	
	Temperatura de calentamiento (°C)	Tiempo de calentamiento (horas)	Inmediatamente tras la producción	24 meses después
Ej. comp. 1	Sin tratamiento térmico		B/B/A	B/B/B
Ej. comp. 2	40	12	B/B/A	B/B/B
Ej. comp. 3	Sin tratamiento térmico		B/A/A	B/A/B
Ej. comp. 4	40	12	B/A/A	B/A/B
Ej. comp. 5	40	12	B/A/A	B/A/B
Ejemplo 1	50	12	A/B/A	A/B/A
Ejemplo 2	55	0,25 (15 min)	A/B/A	A/B/A
Ejemplo 3	55	1	A/B/A	A/B/A
Ejemplo 4	55	12	A/B/A	A/B/A
Ejemplo 5	60	12	A/B/A	A/B/A
Ejemplo 6	65	12	A/B/A	A/B/A
Ejemplo 7	70	0,17 (10 min)	A/B/A	A/B/A
Ejemplo 8	70	0,5 (30 min)	A/B/A	A/B/A
Ejemplo 9	70	1	A/B/A	A/B/A
Ejemplo 10	70	12	A/B/A	A/B/A
Ejemplo 11	70	24	A/B/A	A/B/A
Ejemplo 12	75	24	A/B/A	A/B/A
Ejemplo 13	70	1	A/A/A	A/A/A
Ejemplo 14	70	1	A/A/A	A/A/A
Ej. comp. 6	70	36	A/B/B	A/B/B
Ej. comp. 7	80	0,5 (30 min)	A/B/B	A/B/B
Ej. comp. 8	80	1	A/B/B	A/B/B
Ej. comp. 9	80	0,5 (30 min)	A/A/B	B/B/B

20 Ej. comp.: Ejemplo comparativo

25 Como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la tabla 2, se encontró que, en cada uno de los parches obtenidos mediante el método de producción de la presente invención, el ropinirol libre estaba contenido en forma disuelta en la capa de agente adhesivo a partir del periodo inmediato tras la producción, y que la precipitación de cristales de ropinirol libre se suprimía a un alto nivel. Además, como resulta evidente a partir de los resultados de la prueba de capacidad de penetración en la piel y la evaluación de propiedades físicas farmacéuticas, se consiguieron tanto un alto nivel de capacidad de penetración en la piel como altos niveles de propiedades físicas farmacéuticas en cada uno de los parches de la presente invención en los que el ropinirol libre estaba contenido a una concentración supersaturada en forma disuelta en la capa de agente adhesivo. Además, se encontró que la capacidad de penetración en la piel y las propiedades físicas farmacéuticas se mantenían incluso tras un almacenamiento a largo plazo.

30

Además, se encontró que incluso cuando los cristales o los núcleos de cristalización de una sal de ropinirol no

estaban completamente disueltos pero sí contenidos en la capa de agente adhesivo, cada uno de los parches de la presente invención mantenía un alto nivel de capacidad de penetración en la piel y altos niveles de propiedades físicas farmacéuticas tales como adhesión y capacidad de cohesión durante un periodo extremadamente largo, porque se había suprimido el crecimiento de cristales a partir de estos cristales o núcleos de cristalización.

- 5 Tal como se describió anteriormente, la presente invención hace posible proporcionar un método para producir un parche usando ropinirol libre como fármaco, y también proporcionar un parche y un envase del mismo obtenidos mediante el método. En este caso, el método permite producir un parche que comprende ropinirol libre a una concentración supersaturada en forma disuelta en una capa de agente adhesivo, puede almacenarse durante un largo periodo incluso en condiciones rigurosas cuando no existe una instalación de almacenamiento como en el caso del periodo subsiguiente al Gran Terremoto del Este de Japón, y puede conseguir tanto una capacidad de penetración en la piel como propiedades físicas farmacéuticas a altos niveles.

- 10 Además, según el método de producción de la presente invención, es posible proporcionar un parche y un envase del parche, en los que incluso cuando están contenidos cristales o núcleos de cristalización de una sal de ropinirol farmacéuticamente aceptable en la capa de agente adhesivo, se suprime suficientemente el crecimiento de cristales a partir de los cristales o núcleos de cristalización, y pueden mantenerse un alto nivel de capacidad de penetración en la piel y altos niveles de propiedades físicas farmacéuticas durante un largo periodo.

REIVINDICACIONES

1. Método para producir un parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo dispuesta sobre al menos una superficie de la capa de soporte, comprendiendo el método:
 - 5 etapa A) obtener una composición de capa de agente adhesivo que comprende ropinirol libre en una cantidad que da como resultado del 5 al 13,2% en masa en relación con la masa total de una capa de agente adhesivo obtenida;
 - etapa B) calentar la composición de capa de agente adhesivo a una temperatura en un intervalo de desde 50 hasta 76°C durante de 5 minutos a 24 horas; y
 - 10 etapa C) enfriar la composición de capa de agente adhesivo calentada hasta temperatura normal a una velocidad promedio de disminución de temperatura de 1 a 20°C/hora, obteniendo de ese modo la capa de agente adhesivo que comprende el ropinirol libre a una concentración supersaturada en forma disuelta.
2. Método para producir un parche según la reivindicación 1, en el que la composición de capa de agente adhesivo comprende además al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en alcohol bencílico, alcohol oleílico, octildodecanol y dimetil isosorbida en una cantidad de 5 a 50 partes en masa en relación con 100 partes en masa del ropinirol libre.
3. Método para producir un parche según la reivindicación 1 ó 2, en el que la composición de capa de agente adhesivo comprende además al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, alcohol laurílico, monooleato de glicerina, monolaurato de propilenglicol, monooleato de polioxietileno y sorbitano, y dietanolamida de ácido láurico en una cantidad de 10 a 150 partes en masa en relación con 100 partes en masa del ropinirol libre.
4. Método para producir un parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la composición de capa de agente adhesivo comprende además un agente adhesivo a base de caucho en una cantidad que da como resultado del 15 al 35% en masa en relación con la masa total de la capa de agente adhesivo obtenida.
5. Método para producir un parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la composición de capa de agente adhesivo comprende además una sal farmacéuticamente aceptable de ropinirol.
6. Método para producir un parche según la reivindicación 5, en el que se combina además hidróxido de sodio en la composición de capa de agente adhesivo, siendo la cantidad del hidróxido de sodio de 0,5 a 1,2 moles por mol, en términos de ropinirol libre, de la sal farmacéuticamente aceptable combinada de ropinirol.
7. Método para producir un parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además, tras la etapa A y antes de la etapa B,
 - etapa D1) aplicar la composición de capa de agente adhesivo obtenida en la etapa A sobre la al menos una superficie de la capa de soporte.
8. Método para producir un parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además, tras la etapa B y antes de la etapa C,
 - etapa D2) aplicar la composición de capa de agente adhesivo calentada obtenida en la etapa B sobre la al menos una superficie de la capa de soporte.
9. Parche obtenido mediante el método para producir un parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo el parche la capa de soporte y la capa de agente adhesivo dispuesta sobre la al menos una superficie de la capa de soporte, en el que
 - la capa de agente adhesivo contiene el ropinirol libre en una cantidad del 5 al 13,2% en masa, y
 - el ropinirol libre está contenido a una concentración supersaturada en forma disuelta.
10. Envase que comprende:
 - 45 un recipiente de envasado;
 - el parche según la reivindicación 9; y
 - un absorbente de oxígeno, en el que
 - el parche y el absorbente de oxígeno están encerrados juntos herméticamente en el recipiente de envasado.

FIG.1

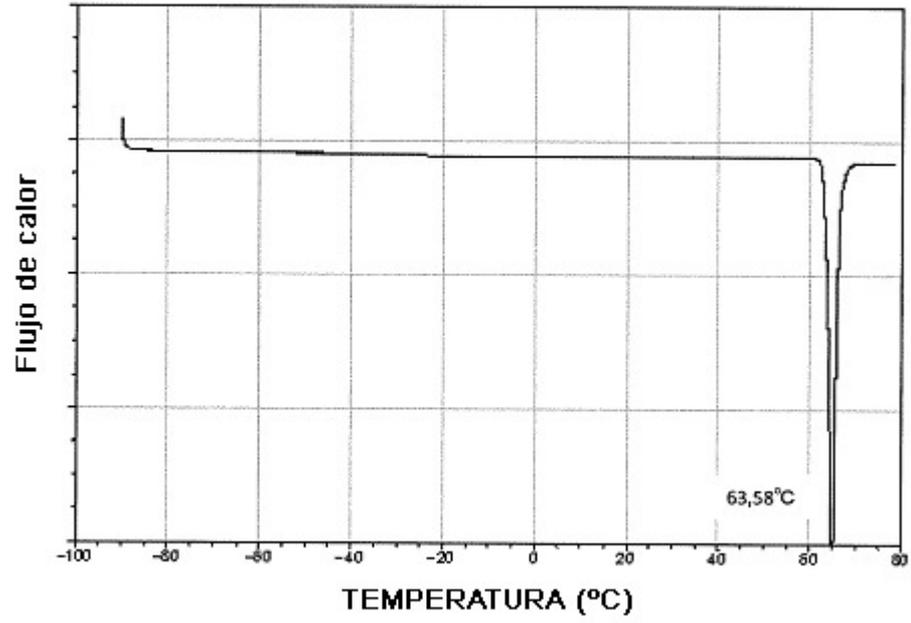


FIG.2

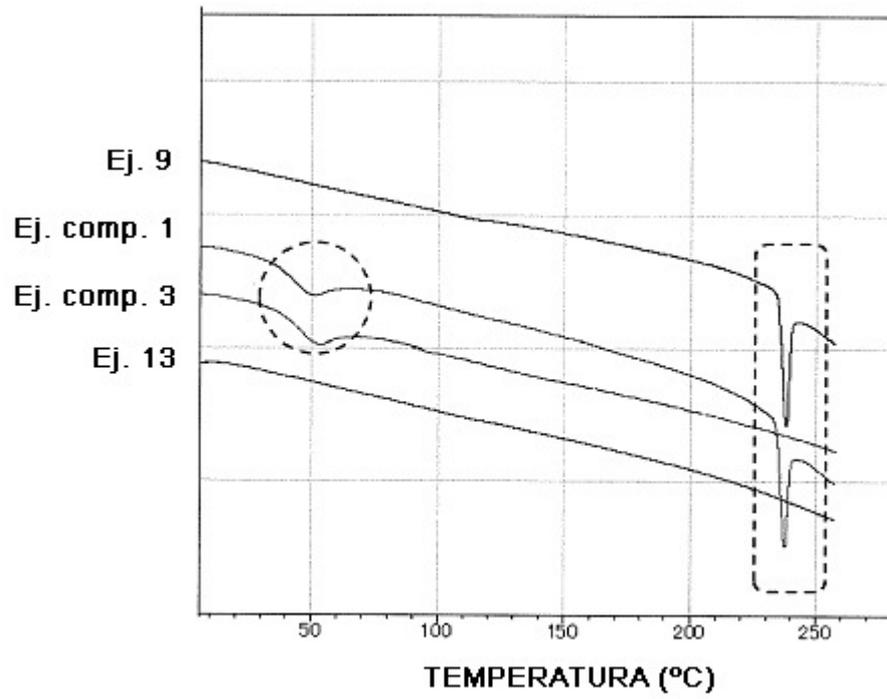


FIG.3

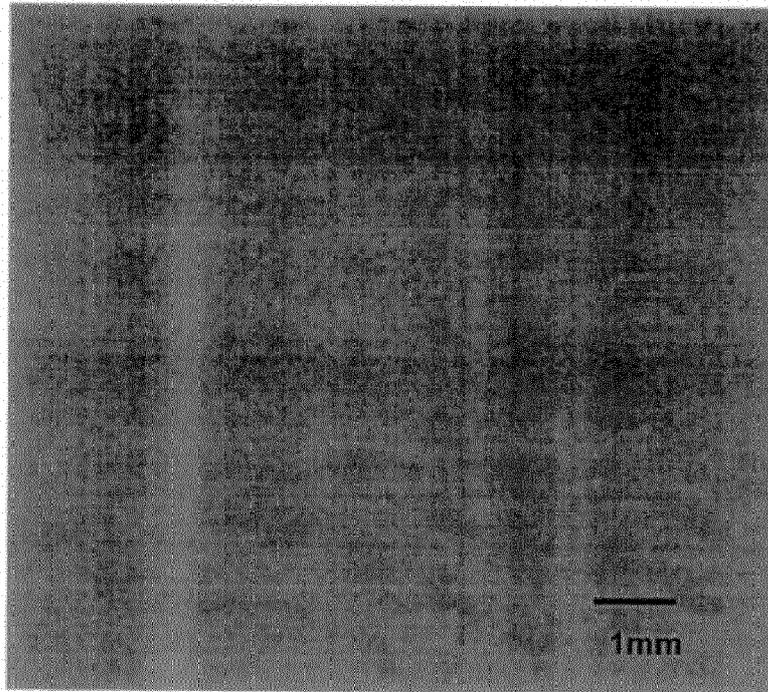


FIG.4

