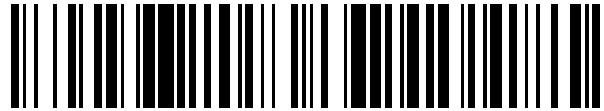


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 633**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2012 E 12186402 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016 EP 2574335**

54 Título: **Método de fabricación de una preparación de parche**

30 Prioridad:

**29.09.2011 JP 2011214850**

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

**14.04.2016**

73 Titular/es:

**NITTO DENKO CORPORATION (100.0%)  
1-2, Shimohozumi 1-chome  
Ibaraki-shi, Osaka 567-8680, JP**

72 Inventor/es:

**SAKAMOTO, SACHIKO;  
HANATANI, AKINORI;  
OKAZAKI, ARIMICHI y  
MUKOBATA, TSUYOSHI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 566 633 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 de fabricación de una preparación de parche

- 5 La presente invención se refiere a un método de fabricación de una preparación de parche que comprende un soporte y una capa adhesiva que contiene un fármaco, que se proporciona en una superficie de soporte.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

- 10 La administración transdérmica de un fármaco puede evitar el metabolismo de primer paso del fármaco por el hígado y diversos efectos colaterales, y hace posible la administración a largo plazo del fármaco de una manera sostenida. Particularmente, la preparación de un parche que contiene un fármaco en una capa adhesiva se ha desarrollado activamente, puesto que es un método fácil de administración del mismo y la dosis se puede controlar de forma estricta.

- 15 Como un método para la absorción eficiente de un fármaco a partir de la preparación de un parche en el cuerpo a través de la piel, se conocen un método para aumentar la concentración de un fármaco en una capa adhesiva, y un método para aumentar la superficie y el espesor de una capa adhesiva. Sin embargo, si la concentración del fármaco contenido en una capa adhesiva aumenta, tienden a formarse cristales del fármaco en la capa adhesiva, y cuando se aumenta la superficie y el espesor de la capa adhesiva de una preparación de parche, se producen problemas tales como disminución de las propiedades de manipulación cuando se utiliza la preparación de parche, aumentando la sensación desagradable durante la adhesión a la piel.

- 25 Cuando una pequeña cantidad de cristal del fármaco se precipita en la capa adhesiva, no se ejerce una influencia adversa sobre la utilidad de una preparación de parche; sin embargo, puede dar lugar a una preocupación de los pacientes acerca de la degradación de la calidad, y puede inducir inconvenientes tales como dudas en la utilización de la preparación de parche y similares. Cuando se precipita una gran cantidad de cristales del fármaco, la capacidad de liberación del fármaco cambia, y cuando la superficie de la capa adhesiva se cubre con el cristal, el área que tiene adhesividad disminuye, y por lo tanto, la adhesividad a la piel disminuye, y la preparación del parche no puede soportar la adherencia a largo plazo.

- 30 JP-A-2006-513195 y JP-B-3566301 describen un tratamiento térmico de una capa adhesiva que contiene un fármaco a una concentración de sobresaturación para fabricar una preparación de parche suprimida en la cristalización. Sin embargo, puesto que la temperatura de la etapa de calentamiento en el método de fabricación no es menor que el punto de fusión del fármaco, se teme la desnaturalización del fármaco. Por otra parte, en el método descrito en dicha patente, una hoja laminada con una constitución laminada de soporte/capa adhesiva que contiene fármaco/capa liberada se corta en una preparación de parche con una forma dada. De acuerdo con este método, ya que la hoja laminada después de cortar la preparación del parche generalmente se desecha como residuo, la pérdida de fabricación es considerable. Además, dado que se fabrica la hoja laminada incluyendo las pérdidas de fabricación, los costes de material innecesario también están involucrados.

**SUMARIO DE LA INVENCION**

- 35 La presente invención se ha realizado en vista de la situación anteriormente mencionada, y tiene como objetivo resolver el problema de la provisión de una fabricación económica, método de una preparación de parche que disminuya las pérdidas de fabricación.

- 45 Además, la presente invención tiene como objetivo proporcionar un método de fabricación de una preparación de parche que pueda permitir una cantidad suficientemente alta de penetración en la piel del fármaco (es decir, muestra de liberación superior del fármaco) incluso sin aumentar la superficie y el espesor de la capa adhesiva, en el que la precipitación de cristales del fármaco es extremadamente difícil.

- 50 Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en un intento de resolver los problemas anteriormente mencionados y han encontrado que la precipitación de cristales del fármaco en una capa adhesiva que contiene el fármaco está en gran medida influenciada por una estimulación física aplicada a la capa de adhesivo que contiene el fármaco. Ellos han llevado a cabo estudios adicionales para reducir la estimulación física aplicada a la capa adhesiva que contiene el fármaco tanto como sea posible, y encontraron que, de acuerdo con el método de fabricación descrito a continuación, una preparación de parche se puede fabricar sin aplicar la estimulación física que puede causar la precipitación de cristales del fármaco en la capa adhesiva que contiene el fármaco para completar la presente invención.

- 60 Un método de fabricación de una preparación de parche que comprende:

- 65 verter una composición para formar una capa adhesiva en un recipiente que tiene una parte cóncava con una forma que se corresponde a una preparación del parche a fabricar, en el que la composición contiene un fármaco, un polímero adhesivo y un disolvente orgánico;  
retirar el disolvente orgánico de la composición mediante secado para formar una capa adhesiva que contiene

el fármaco en la parte cóncava; y  
laminar un soporte sobre la capa adhesiva que contiene el fármaco para dar la preparación del parche que comprende el soporte y la capa adhesiva que contiene el fármaco formada sobre una superficie del soporte.

5 De acuerdo con ello, la presente invención es como sigue.

[1] Un método de fabricación de una preparación de parche que comprende:

10 verter una composición para formar una capa adhesiva en un recipiente que tiene una parte cóncava con una forma correspondiente a una preparación de parche a fabricar, en el que la composición contiene un fármaco, un polímero adhesivo y un disolvente orgánico, en el que la profundidad de la parte cóncava no es menor que el 110% del espesor de la capa adhesiva que contiene el fármaco de la preparación del parche a fabricar, y la diferencia entre la profundidad de la parte cóncava y el espesor de la capa adhesiva que contiene el fármaco (profundidad de la parte cóncava menos espesor de la capa adhesiva que contiene el fármaco) no es mayor de 20 mm;  
15 retirar el disolvente orgánico de la composición mediante secado para formar la capa adhesiva que contiene el fármaco en la parte cóncava; y  
laminar un soporte sobre la capa adhesiva que contiene el fármaco para dar la preparación del parche que comprende el soporte y la capa adhesiva que contiene el fármaco formada sobre la superficie del soporte.  
20

[2] El método arriba mencionado [1], en el que la parte cóncava del recipiente tiene una superficie interior tratada para despegar.

[3] El método arriba mencionado [1] o [2], en el que el fármaco es un sólido a temperatura ambiente.

25 [4] El método arriba mencionado [1] o [2], en el que el fármaco no tiene un pico de cristalización en una medida DSC.

[5] El método arriba mencionado [1] o [2], en el que la composición para formar una capa adhesiva tiene una concentración de fármaco ajustada de tal manera que el fármaco disuelto en la capa adhesiva que contiene el fármaco formada en la parte cóncava no forma un cristal inmediatamente después de la aplicación de la estimulación física a la capa adhesiva, sino que forma un cristal cuando se conserva más la preparación.  
30

[6] Un método de fabricación de un paquete de preparación de parche, que comprende la fabricación de una preparación de parche de acuerdo con el método de uno cualquiera de los arriba mencionados [1] a [5], que aloja la preparación de parche en un recipiente que tiene una brida formada en la periferia de una abertura, y que adhiere un material de tapa a la brida para sellar herméticamente el recipiente.  
35

La presente invención puede proporcionar un método de fabricación económico de una preparación de parche, método que no implica la fabricación de una parte que serán desechados.

40 Además, la presente invención puede proporcionar una preparación de parche que tiene una capa adhesiva que contiene el fármaco con un área y espesor adecuados que no degradan las propiedades de manipulación de la preparación del parche, que muestra una permeabilidad suficientemente alta del fármaco (es decir, alta capacidad de liberación), el fármaco es sustancialmente sin precipitación después de la conservación, y mantiene la adherencia a la piel, que permite una adhesión duradera.

#### 45 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es una vista explicativa esquemática del método de fabricación de la preparación de parche en una primera realización de la presente invención.

La figura 2 es una vista en perspectiva del recipiente de la figura 1.

50 La figura 3 es una vista explicativa esquemática del método de fabricación de la preparación de parche en una segunda realización de la presente invención.

La figura 4 es una vista en perspectiva del recipiente de la figura 3.

55 En las figuras, 1 es una preparación de parche, 2 es un soporte, 3 es una capa adhesiva que contiene un fármaco, 11 es un recipiente, 12 es la parte cóncava, 12A es una primera parte cóncava, y 12B es una segunda parte cóncava.

#### DESCRIPCIÓN DE REALIZACIONES

La presente invención se explica a continuación haciendo referencia a las realizaciones de la misma.

60 El método de fabricación de la preparación de parche de la presente invención (en lo sucesivo algunas veces abreviado como "el método de la presente invención") comprende principalmente, como se muestra en las figuras 1 y 3, verter un compuesto para formar una capa adhesiva (no mostrada), compuesto que contiene un fármaco, un polímero adhesivo y un disolvente orgánico, en un recipiente 11 que tiene una parte 12 cóncava con una forma que corresponde a una preparación 1 de parche (la preparación de parche a fabricar), eliminar el disolvente orgánico del compuesto a través de secado, formando de este modo una capa adhesiva que contiene el fármaco (en lo sucesivo  
65

se hace referencia simplemente como “capa adhesiva”) 3 en la parte cóncava 12, y laminar un soporte 2 sobre la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco.

5 En el método de la presente invención, la “parte 12 cóncava con una forma que corresponde a una preparación de  
parche a fabricar” en el recipiente 11 significa una parte cóncava que tiene forma y tamaño determinados de tal  
manera que al menos la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco que tiene un fondo plano de forma plana dada y el  
espesor de una preparación de parche a fabricar se puede formar después de eliminar el disolvente orgánico del  
compuesto para formar una capa adhesiva a través de secado dentro del recipiente. La parte 12 cóncava solo  
10 necesita tener una profundidad suficiente para contener al menos la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco.  
Puede ser una profundidad que permita la laminación del soporte 2 sobre la capa 3 adhesiva que contiene el  
fármaco que se realiza dentro del recipiente. Dado que el volumen del compuesto para formar una capa adhesiva,  
que se vierte en la parte 12 cóncava, disminuye mediante la eliminación del disolvente orgánico del compuesto a  
través del secado, el espesor de la capa adhesiva que contiene el fármaco formada en la parte 12 cóncava es menor  
15 que la del compuesto para formar una capa adhesiva, que se vierte en la parte 12 cóncava. Por lo tanto, la  
profundidad de la parte 12 cóncava necesita ser, como mínimo, alrededor del 110% del espesor de la capa 3  
adhesiva que contiene el fármaco de una preparación de parche a fabricar. Cuando la profundidad de la parte 12  
cóncava es demasiado grande después de formar la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco, la operación de sacar  
la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco y/o la operación de laminar el soporte 2 sobre la capa 3 adhesiva que  
20 contiene el fármaco en la parte 12 cóncava se hace/n difícil/es. Por lo tanto, la diferencia entre la profundidad de la  
parte 12 cóncava y el espesor de la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco (profundidad de la parte cóncava  
menos profundidad de la capa adhesiva que contiene el fármaco) no debe ser mayor de 20 mm.

25 En el caso del recipiente mostrado en las figuras 1 y 2, la parte 12 cóncava está formada por una sola parte  
cóncava. Cuando el soporte 2 se lamina sobre la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco en la parte 12 cóncava, la  
preparación 1 de parche, en la que el tamaño y la forma del fondo plano del soporte 2 y la capa 3 adhesiva que  
contiene el fármaco son sustancialmente el mismo, se fabrica.

30 Por otra parte, el recipiente 11 mostrado en las figuras 3 y 4 tiene una parte cóncava con una estructura de dos  
escalones que consiste en una primera parte 12A cóncava para hacer de molde para formar la capa 3 adhesiva que  
contiene el fármaco, y una segunda parte 12B cóncava que tiene una forma que corresponde al soporte 2, que tiene  
un tamaño de fondo plano más grande que el de la primera parte 12A cóncava. Utilizando el recipiente 11 mostrado  
en las figuras 3 y 4, la preparación 1 de parche en la que el tamaño del fondo plano del soporte 2 es más grande que  
el de la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco se puede fabricar mediante vertido de un compuesto para formar  
35 una capa adhesiva (no mostrada), que contiene un fármaco, un polímero adhesivo y un disolvente orgánico, en la  
primera parte 12A cóncava del recipiente 11, eliminando el disolvente orgánico del compuesto mediante secado para  
formar la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco en la primera parte 12A cóncava, insertando el soporte 2 en la  
segunda parte 12B cóncava del recipiente, y laminar el soporte 2 sobre la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco.

40 En la presente invención, mientras que el tamaño del fondo plano de la parte 12 cóncava que se ha formado en el  
recipiente 11 no está particularmente limitado, en el caso del recipiente 11 mostrado en las figuras 1 y 2, el tamaño  
del fondo plano de la parte 12 cóncava es generalmente de alrededor de  $0,5 - 80 \text{ cm}^2$ , preferiblemente de  $0,5 - 60$   
 $\text{cm}^2$ .

45 Además, en el caso del recipiente 11 mostrado en las figuras 3 y 4, el tamaño del fondo plano de la primera parte  
12A cóncava es generalmente de alrededor de  $0,5 - 80 \text{ cm}^2$ , preferiblemente de  $0,5 - 60 \text{ cm}^2$ . El tamaño del fondo  
plano de la segunda parte 12B cóncava que recibe el soporte 2 es generalmente de alrededor de  $0,5 - 120 \text{ cm}^2$ ,  
preferiblemente  $0,5 - 100 \text{ cm}^2$ . El tamaño del fondo plano de la primera parte 12A cóncava y la segunda parte 12B  
cóncava se determina preferentemente de tal manera que la segunda parte 12B cóncava es mayor entre  $0,5 - 10$   
50 mm en todo el perímetro que la primera parte 12A cóncava. De este modo, una preparación de parche que tenga  
una pestaña con la anchura suficiente y adecuada, que se asegura en la periferia del soporte 2, se puede fabricar  
fácilmente.

55 El recipiente 11 de la presente invención se convierte preferiblemente en un molde para formar la capa 3 adhesiva  
que contiene el fármaco en la fabricación de una preparación de parche, y tiene forma con capacidad de retención y  
resistencia capaz de proteger la capa adhesiva que contiene el fármaco hasta el momento de usar la preparación de  
parche. En consecuencia, aunque el recipiente no está particularmente limitado, se prefiere que se obtenga  
mediante conformación de una lámina de plástico de forma convencional utilizada como un material de fondo de  
blister en la producción de un paquete blister de una preparación de parche, mediante un método de moldeo de  
lámina conocido tal como el método de moldeo al vacío, método de moldeo a presión, método de moldeo presión -  
60 vacío, método de moldeo por compresión y similares, en un recipiente que tenga una parte cóncava con una forma  
correspondiente a una preparación de parche. Como tal lámina de plástico, se pueden utilizar productos de plástico  
de uso general como polietileno, poli(tereftalato de etileno), poliestireno, policarbonato, polipropileno, poliamida,  
poliéster, cloruro de polivinilo y similares. La lámina puede ser una lámina de capa única hecha de una o más clases  
de plástico, o una lámina laminada que tenga una o más capas cada una hecha de un plástico diferente. Para  
65 conferir la propiedad de barrera de gas suficiente a la lámina, por otra parte, se puede utilizar una lámina barrera de

gas obtenida mediante laminación de un producto saponificado copolímero de acetato de etilo-vinilo, resina de acrilonitrilo, cloruro de poli vinilideno y similares sobre la lámina de plástico de uso general antes mencionada. La resina de acrilonitrilo en este contexto no está particularmente limitada siempre que no menos del 50% en peso del peso total de la resina esté constituido con un componente de acrilonitrilo. A partir de los aspectos de flexibilidad y de la propiedad de sellado por calor, es preferible un copolímero que contenga acrilonitrilo como unidad estructural principal, y el copolímero contiene preferiblemente, como unidad estructural, al menos acrilonitrilo, un componente de caucho tal como el butadieno y similares, y/o éster alquílico de ácido (met)acrílico en el que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En dicho copolímero, el contenido de acrilonitrilo es preferiblemente del 50 - 90% en peso, y una composición de co-polimerización particularmente preferible es acrilonitrilo (50 - 90% en peso), componente de caucho tal como butadieno y similares (2 - 12% en peso), y éster alquílico de ácido (met)acrílico en el que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono (8 - 38% en peso). La lámina barrera de gas es particularmente preferible una lámina obtenida por laminación de una lámina de poli(tereftalato de etileno) que muestra simultáneamente la forma de capacidad de retención, resistencia, flexibilidad y propiedad de sellado con calor, y una lámina de resina de acrilonitrilo. Cuando el recipiente requiere la propiedad de bloqueo de luz, se puede utilizar una lámina laminada obtenida por laminación adicional de una película que tiene tal propiedad de bloqueo de la luz como una lámina de metal y similares sobre la lámina de plástico de uso general antes mencionada o lámina barrera de gas, y similares. Además, se puede utilizar una lámina obtenida mediante vapor de deposición de un metal adicional sobre la lámina anteriormente explicado.

En consideración a la eliminación del disolvente orgánico del compuesto para formar una capa adhesiva durante la formación de una capa adhesiva que contiene un fármaco en el recipiente, el calentamiento para introducir una estructura reticular en la capa adhesiva y similares, se prefiere que la lámina de plástico que constituye el recipiente no se funda o se deforme por calentamiento. Por lo tanto, como lámina de plástico, se selecciona preferiblemente una lámina de plástico que tenga una temperatura de transición vítrea en un DSC (calorímetro de barrido diferencial) de medición más alta que la temperatura de calentamiento en la formación de la capa adhesiva que contiene el fármaco.

Además, como se menciona a continuación, el recipiente en la presente invención se puede utilizar directamente como un blister (envase paquete) después de la fabricación de la preparación de parche. En tal caso, para adherir una lámina de cubierta para sellar el recipiente, la superficie que se adhiere a la lámina de cubierta se reviste preferiblemente con, como material térmicamente adhesivo, por ejemplo, un adhesivo de fusión en caliente de poliolefina, una película de sellado tal como poli acrilonitrilo y similares, y similares.

Aunque el espesor de la lámina que constituye el recipiente no está particularmente limitado, es preferible un espesor capaz de asegurar la resistencia para evitar que la parte cóncava del recipiente sea excesivamente deformada durante la fabricación de la preparación de parche. Además, en consideración a la fabricación continua del paquete de la preparación de parche utilizando directamente el recipiente como un blister (envase paquete) después de fabricar la preparación de parche como se menciona más adelante, y similares, es necesario asegurar un espesor que evite la penetración del fármaco de la preparación de parche. A partir de este aspecto, el espesor total de la lámina antes mencionada es generalmente 10 - 1000  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 25 - 500  $\mu\text{m}$ .

El recipiente 11 en la presente invención se aplica preferiblemente con un tratamiento de exfoliación (específicamente, tratamiento de la superficie con agente de liberación de silicona, agente de liberación de flúor, cera y similares) del interior de la parte 12 cóncava, de modo que la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco formada en la parte 12 cóncava se puede desmontar fácilmente desde el interior de la parte 12 cóncava.

Por otra parte, en consideración a la fabricación continua del paquete de la preparación de parche utilizando directamente el recipiente 11 como un blister (envase paquete) después de la fabricación de la preparación de parche, el recipiente 11 tiene preferiblemente una constitución en la que se forma una brida (pieza proyectada) 13 sobre la periferia de la abertura del mismo, como se muestra en las figuras 1 - 4. Con esta constitución, se puede fabricar fácilmente un paquete mediante adherencia de una lámina de cubierta (no mostrada) para sellar herméticamente el recipiente a dicha brida (pieza proyectada) 13, y se puede obtener ciertamente una estructura de sellado del paquete. Aunque la anchura (W1 en figuras 2 y 4) de la brida (pieza proyectada) 13 no está particularmente limitada, está generalmente alrededor de 1 - 50 mm, preferiblemente alrededor de 1 - 20 mm.

[Composición para formar la capa adhesiva]

En la presente invención, la composición para formar la capa adhesiva es una composición que contiene al menos un polímero adhesivo, un fármaco y un disolvente orgánico, y además, un promotor de adherencia, un componente líquido orgánico, un agente de reticulación y similares según sea necesario. La composición para formar una capa adhesiva se prepara generalmente como una solución que tiene una concentración de los componentes esenciales que forman la capa adhesiva tales como un polímero adhesivo, un fármaco y similares, o la concentración total de los componentes esenciales añadidos con un promotor de adherencia, un agente de reticulación, un componente líquido orgánico y similares, de no menos de alrededor de un 15% en peso y no más de alrededor de un 90% en peso.

El fármaco mencionado anteriormente puede ser cualquiera con tal que pueda ser absorbido por vía transdérmica y administrado a mamíferos tales como los seres humanos y similares a través de la piel de los mismos, y un fármaco convencionalmente conocido utilizado como fármaco para una preparación de parche que pueda utilizarse sin limitaciones. Los ejemplos específicos de tales fármacos incluyen agentes adrenocorticosteroides, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes antireumáticos, agentes somníferos, agentes antipsicóticos, antidepresivos, agentes psicoestimulantes, agentes ansiolíticos, agentes antiepilépticos, agentes terapéuticos para la migraña, agentes antiparkinsonianos, mejoradores de la circulación/metabolismo cerebral, agentes antidemencia, fármacos autonómicos, relajantes musculares, agentes hipotensores, diuréticos, agentes hipoglucémicos, agentes antihiperlipéidicos, antipodágricos, anestésicos sistémicos, anestésicos locales, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, agentes vitamínicos, agentes antianginosos, vasodilatadores, anti-rítmicos, agentes antihistamínicos, inhibidores de liberación de mediadores, antagonistas de los leucotrienos, fármacos hormonales femeninos, fármacos de la hormona tiroidea, agentes antitiroideos, agentes antieméticos, agentes anti-vértigo, broncodilatadores, antitusivos, expectorantes, ayudas para dejar de fumar y similares.

El disolvente orgánico es un compuesto orgánico que es líquido a temperatura ambiente (25° C) y se disuelve en un polímero adhesivo, un fármaco y similares, y preferiblemente tiene un punto de ebullición por debajo de 150° C a presión normal de manera que puede eliminarse suficientemente a través de secado cuando se forma la capa adhesiva. Por lo tanto, metanol, etanol, benceno, n-hexano, acetato de etilo, acetona, tolueno, xileno, heptano, alcohol isopropílico y similares son preferibles.

Como se mencionó anteriormente, en el recipiente 11, se conforma la parte 12 cóncava con una forma al menos correspondiente a la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco de la preparación 1 de parche (un preparación de parche a fabricar), y una capa 3 adhesiva que contiene un fármaco se puede conformar en la parte 12 cóncava mediante el vertido de una composición para formar una capa adhesiva en el recipiente 11, y eliminar el disolvente orgánico de la composición a través de secado. La capa 3 adhesiva que contiene el fármaco de la preparación de parche a fabricar en la presente invención es preferiblemente una capa adhesiva no higroscópica por razones de adhesividad de la piel. Por lo tanto, se prepara una composición para formar una capa adhesiva utilizando un disolvente orgánico. La "capa adhesiva no higroscópica" significa una capa adhesiva que tiene un contenido de agua de menos de un 10% en peso, preferiblemente menos de un 5% en peso, más preferiblemente menos de un 3% en peso, más preferiblemente menos de un 2% en peso.

El polímero adhesivo no está particularmente limitado, y polímeros acrílicos incluyendo polímero éster de ácido (met)acrílico; polímeros de caucho tales como copolímero de bloque estireno-isopreno-estireno, copolímero de bloque estireno-butadieno-estireno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno y similares; polímeros de silicona tales como caucho de silicona, base de dimetilsiloxano, base de difenilsiloxano y similares; polímeros de éter de vinilo tales como éter metílico de polivinilo, éter etílico de polivinilo, éter isobutílico de polivinilo y similares; polímeros de éster de vinilo tales como copolímero de acetato de vinilo-etileno y similares; polímeros de éster que comprenden un componente de ácido carboxílico tal como tereftalato de dimetilo, isoftalato de dimetilo, ftalato de dimetilo y similares, y un componente de alcohol polivalente tal como etilenglicol y similares; y similares que se pueden mencionar.

El polímero acrílico es preferible uno obtenido por co-polimerización de éster alquilo ácido (met)acrílico como componente principal con un monómero funcional. Para ser específicos, es preferible un copolímero que contiene 50 a 99% en peso (preferiblemente 60 a 95% en peso) de un componente monómero compuesto de éster alquilo ácido (met)acrílico, y el componente de monómero restante compuesto de un monómero funcional. El principal componente aquí significa un componente monómero contenido en una proporción no menor que el 50% en peso del peso total del componente monómero que constituye el copolímero.

El éster alquilo ácido (met)acrílico (en adelante también se refiere como un monómero componente principal) generalmente se compone de una cadena lineal o grupo alquilo ramificado en el que el grupo alquilo tiene de 4 a 13 átomos de carbono (por ejemplo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo, decilo, undecilo-1, dodecilo, tridecilo y similares), y se utilizan una o más clases de los mismos.

El monómero funcional tiene al menos un doble enlace insaturado en relación con la reacción de copolimerización en una molécula, así como un grupo funcional en la cadena lateral. Ejemplos del mismo incluyen monómeros que contienen un grupo carboxilo tales como el ácido (met)acrílico, ácido itacónico, ácido maleico, anhídrido maleico; monómeros que contienen un grupo hidroxilo tales como éster de hidroxietilo de ácido (met)acrílico, éster de hidroxipropilo de ácido (met)acrílico; monómeros que contienen un grupo sulfuro tales como ácido estireno sulfónico, ácido alilsulfónico, sulfopropil (met)acrilato, ácido sulfónico (met)acrilato, ácido sulfónico de acrilamida metilpropano; monómeros que contienen un grupo amino tales como éster de ácido aminoetilo (met)acrílico, éster de ácido dimetilaminoetil (met)acrílico, éster de ácido ter-butilamino etil (met)acrílico; monómeros que contienen un grupo amida tales como (met)acrilamida, dimetil(met)acrilamida, n-metilol(met)acrilamida, n-metilpropano(met)acrilamida, n-vinilacetamida; y monómeros que contienen un grupo alcoxilo tales como éster de ácido metoxietil (met)acrílico, éster de ácido etoxietil (met)acrílico, éster de ácido (met)acrílico metoxietileno glicol, éster de ácido (met)acrílico metoxidietileno glicol, éster de ácido (met)acrílico metoxipoli(etileno) glicol, éster de ácido

(met)acrílico metoxipolipropileno glicol, éster de ácido (met)acrílico tetrahidrofurilo.

5 Se pueden utilizar uno o más tipos de monómeros funcionales. Entre ellos, es preferible el monómero que contiene un grupo carboxilo, y se prefiere particularmente el ácido (met)acrílico, desde los aspectos de la adhesividad sensible a la presión y la cohesión de una capa adhesiva, de liberación de un fármaco contenido en una capa adhesiva y similares.

10 Como un polímero acrílico, uno obtenido por copolimerización del copolímero antes mencionado de éster alquilo de ácido (met)acrílico (monómero principal componente) y un monómero funcional, también se puede utilizar con otro monómero.

15 Ejemplos de otros monómeros incluyen (met)acrilonitrilo, acetato de vinilo, propionato de vinilo, n-vinil-2-pirrolidona, metil vinilpirrolidona, vinilpiridina, vinilpiperidona, vinilpirimidina, vinilpiperacina, vinilpirrol, vinilimidazol, vinilcaprolactama, viniloxazol y similares. Pueden ser utilizados uno o más de los mismos.

La cantidad de otro monómero a utilizar es preferible generalmente de alrededor de 0 – 40% en peso, más preferiblemente alrededor de 10 – 30% en peso, con respecto al peso total de éster de alquilo de ácido (met)acrílico (monómero principal componente) y un monómero funcional.

20 Ejemplos específicos preferibles de polímeros acrílicos incluye un terpolímero de acrilato de 2-etilhexilo como el éster de alquilo de ácido (met)acrílico, ácido acrílico, y n-vinil-2-pirrolidona, ya que muestra buena adhesividad a la piel humana, y se puede repetir fácilmente la adhesión y el desprendimiento, con más preferencia dada a un copolímero de acrilato 2-etilhexilo, ácido acrílico, y n-vinil-2-pirrolidona copolimerizado en una relación en peso de 40 – 99,8:0,1 a 10:0,1 a 50.

25 El polímero de caucho es preferiblemente un polímero de caucho que comprende al menos un tipo seleccionado de poliisobutileno, poliisopreno y copolímero de bloque estireno-dieno-estireno (copolímero de bloque estireno-butadieno-estireno (SBS), copolímero de bloque estireno-isopreno-estireno (SIS) etc.) como componente principal. Puesto que la estabilidad del fármaco es alta y la fuerza adhesiva necesaria y la fuerza de cohesión se pueden lograr de forma simultánea, una mezcla de un poliisobutileno de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio en viscosidad de 500.000 – 2.100.000, y un poliisobutileno de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio en viscosidad de 10.000 – 200.000 en una relación en peso de 95:5 – 5:95 es particularmente preferible.

35 El peso molecular promedio de viscosidad se obtiene aquí mediante el cálculo del índice ( $J_0$ ) de Staudinger de acuerdo con la siguiente ecuación de Schulz-Blaschke a partir del tiempo de flujo de capilaridad del viscosímetro de Ubbelohde's a 20° C, y aplicando el valor de  $J_0$  a las siguientes ecuaciones.

[fórmula 1]

$$J_0 = \eta_{sp} / \{ c(1 + 0,31\eta_{sp}) \} \text{ (ecuación de Schulz-Blaschke)}$$

$$\eta_{sp} = t/t_0 - 1$$

45 t: tiempo de flujo de la solución (de acuerdo con la corrección de Hagenbach-couette)  
 $t_0$ : tiempo de flujo del disolvente (de acuerdo con la corrección de Hagenbach-couette)  
 c: concentración de la solución ( $\text{g/cm}^3$ )

$$J_0 = 3,06 \times 10^{-2} Mv^{0,65}$$

50 Mv: peso molecular promedio de viscosidad

55 Cuando un polímero de caucho se utiliza como un polímero adhesivo, la composición para formar una capa adhesiva contiene preferiblemente además un agente de adhesividad ya que una capa adhesiva puede tener adhesividad a temperatura ambiente. Como agente de adhesividad, se puede seleccionar y utilizar adecuadamente uno conocido en el campo de la técnica. Ejemplos de agentes de adhesividad incluyen resina de petróleo (por ejemplo, resina de petróleo aromática, resina de petróleo alifática y similares), resina de terpeno, resina de colofonia, resina de cumarona indeno, resina de estireno (por ejemplo, resina de estireno, poli( $\alpha$ -metilestireno) y similares), resina de petróleo hidrogenada (por ejemplo, resina de hidrocarburo alicíclico saturado y similares) y similares. De  
 60 estos, es preferible la resina de hidrocarburo alicíclico saturado, ya que se mejora la estabilidad del fármaco. Se pueden utilizar uno o más tipos de agentes de adhesividad en combinación, y la cantidad de agente de adhesividad es generalmente del 33 – 300% en peso, preferiblemente 50 – 200% en peso, del peso total del polímero de caucho.

65 Cuando se desea, una composición para formar una capa adhesiva puede contener un componente líquido orgánico para controlar la adhesividad de una capa adhesiva que contiene el fármaco o mejorar la absorción transdérmica del

fármaco y similares. El componente líquido orgánico es un compuesto orgánico que es líquido a la temperatura ambiente (25° C) y presenta una acción para plastificar una capa adhesiva. El componente líquido orgánico preferiblemente tiene un punto de ebullición a presión normal de no menos de 150° C de manera que puede permanecer suficientemente en la capa adhesiva cuando el disolvente orgánico en la composición para formar la capa adhesiva se elimina a través de secado mediante calentamiento para formar una capa adhesiva. Por lo tanto, los ejemplos específicos preferibles de componente líquido orgánico incluyen alcoholes superiores tales como alcohol oleílico, octildodecanol; glicoles tales como etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol; ácidos grasos superiores ácido caprílico, ácido oleico; grasas y aceites tales como aceite de oliva, aceite de ricino, escualeno, lanolina; líquido surfactante; plastificantes tales como adipato de isopropilo, éster de ácido ftálico, sebacato de dietilo, citrato de trietilo, acetil citrato de tributilo; hidrocarburos tales como escualeno, parafina líquida; alcohol estearílico etoxilado; éster de ácido graso; éster de ácido graso de glicerol y similares. Pueden utilizarse uno o más tipos de componentes líquidos orgánicos.

De estos, son particularmente preferibles éster de ácido graso, éster de ácido graso de glicerol (mono-, di-, o triglicéridos), octildodecanol, acetil citrato de tributilo, parafina líquida y similares.

Como el éster de ácido graso, éster de ácido graso compuesto de ácido graso superior que tiene preferiblemente de 12 a 16, más preferiblemente de 12 a 14 átomos de carbono y alcohol monovalente inferior que tiene preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono se utilizan preferentemente para mantener la compatibilidad con un polímero adhesivo en una capa adhesiva que contiene el fármaco, y para evitar la volatilización, junto con un disolvente orgánico, debido al secado bajo calentamiento durante la etapa de fabricación de una preparación de parche para eliminar el disolvente orgánico en una composición para formar una capa adhesiva. Pueden mencionarse como ácidos grasos superiores que tienen de 12 a 16 átomos de carbono, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico y similares, y se pueden mencionar como alcoholes monovalentes inferiores que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, alcohol etílico, alcohol metílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico y similares.

El éster de ácido graso de glicerol (mono-, di-, o triglicérido) es preferiblemente de cadena media (8 a 12 átomos de carbono) éster de ácido graso de glicerol, o bien puede ser monoglicérido, diglicérido o triglicérido, o una mezcla de dos o más tipos de los mismos, con preferencia dada a los triglicéridos. Como el triglicérido de cadena media, los triglicéridos en los que solo un tipo de ácido graso de cadena media es el éster unido al glicerol (por ejemplo, triglicérido de ácido caprílico en el que el éster de ácido graso de cadena media unido al glicerol es ácido caprílico solo, triglicérido de ácido cáprico en el que el éster de ácido graso de cadena media unido al glicerol es ácido cáprico solo y similares) se pueden utilizar, o triglicéridos en los que una pluralidad de tipos de ácidos graso de cadena media son ésteres unidos al glicerol (por ejemplo, (ácido caprílico, ácido cáprico) triglicéridos en los que ésteres de ácido graso de cadena media unidos al glicerol son ácido caprílico y ácido cáprico, (ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico) triglicéridos en los que ésteres de ácido graso de cadena media unidos al glicerol son ácido caprílico, ácido cáprico y ácido láurico y similares) se pueden utilizar.

La capa adhesiva que contiene el fármaco de la preparación de parche es preferiblemente una capa adhesiva reticulada, a partir de los aspectos de adhesividad adecuada a la piel y evitar el residuo en el desprendimiento. Por lo tanto, una composición para formar una capa adhesiva puede contener varios agentes de reticulación tales como compuestos de isocianato (por ejemplo, isocianatos trifuncionales y similares), peróxido orgánico, sal organometálica, alcoholato metálico, compuesto de quelato metálico, compuesto polifuncional, (monómeros poli-funcionales para reticulación interna tales como agentes poli-funcionales de reticulación, diacrilato, dimetacrilato). Cuando se utiliza una composición para formar una capa adhesiva, que contiene varios agentes de reticulación, se realiza simultáneamente un tratamiento de reticulación (tratamiento de reticulación químico) cuando el disolvente orgánico en la composición para formar una capa adhesiva se elimina por secado mediante calentamiento, y se puede formar una capa adhesiva que contiene el fármaco que tiene una estructura de reticulación. Cuando una estructura de reticulación se introduce en una capa adhesiva que contiene el fármaco mediante un tratamiento de reticulación físico, el disolvente orgánico en la composición para formar la capa adhesiva se elimina a través de secado en la parte 12 cóncava del recipiente 11 para formar una capa adhesiva que contiene el fármaco, y la capa está sujeta a irradiación tal como irradiación de UV, irradiación de haz de electrones y similares.

[Fabricación de la preparación de parche]

En primer lugar, se prepara una composición para formar una capa adhesiva. Es decir, se añaden un polímero adhesivo y un fármaco, junto con otros aditivos tales como el componente líquido orgánico que sea necesario, a un disolvente orgánico y la mezcla es suficientemente mezclada hasta que se vuelve uniforme. Luego se añade un agente de reticulación, se añade a la mezcla y se mezcla suficientemente. Donde sea necesario, se puede añadir un disolvente orgánico con un agente de reticulación y se mezcla. La mezcla así obtenida se utiliza como una composición para formar una capa adhesiva. La composición para formar una capa adhesiva se prepara de tal manera que se disuelve el fármaco en la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco formada en la parte 12 cóncava del recipiente 11 en la siguiente etapa de formación de una capa adhesiva que contiene el fármaco y la concentración de fármaco de la capa adhesiva es del 100 al 300% de la concentración de saturación del fármaco en la capa adhesiva.



A continuación, la composición para formar una capa adhesiva se vierte en la parte 12 cóncava del recipiente 11, y el disolvente orgánico en la composición para formar una capa adhesiva se elimina a través de secado para formar una capa 3 adhesiva que contiene el fármaco. La composición para formar una capa adhesiva se puede verter en el recipiente 11 (parte 12 cóncava) mediante, por ejemplo, un método de verter una cantidad dada de la composición para formar una capa adhesiva en la parte cóncava de cada uno de los recipientes, un método que incluye la formación de una pluralidad de partes cóncavas en una lámina (lámina con una pluralidad de compartimentos de recipientes), vertiendo la composición para formar una capa adhesiva, y eliminando la abundante composición rebosante de las partes cóncavas para dispensar una cantidad dada de la composición para formar una capa adhesiva en recipientes individuales y similares. El disolvente orgánico en la composición para formar una capa adhesiva se puede eliminar a través de secado mediante secado con aire que incluye mantener el recipiente a temperatura ambiente para permitir la volatilización del disolvente orgánico, o secado mediante calentamiento incluyendo colocar el recipiente 11 en un ambiente de calentamiento para permitir la volatilización (evaporación) del disolvente orgánico. En este caso, la temperatura de calentamiento es menor que la temperatura de transición vítrea de la lámina de plástico que constituye el recipiente 11, que es generalmente no menos de 25° C y menos de 100° C, preferiblemente no menos de 25° C y menos de 90° C, más preferiblemente menos de 25° C y menos de 80° C.

Cuando una estructura de reticulación se introduce en la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco, el disolvente orgánico se elimina a través de secado y la reacción de reticulación se mejora mediante un ambiente caliente durante aproximadamente 24 a 72 h.

Un método de laminación de un soporte sobre una capa adhesiva no está particularmente limitado.

Por ejemplo, el recipiente 11 se gira verticalmente sobre una película usada como un soporte para laminar la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco formada en la parte 12 cóncava del recipiente 11 sobre una película, y la película se troquela en una forma dada para formar el soporte 2 para dar una preparación de parche, o se lamina un soporte 2 en la parte 12 cóncava sobre la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco formado en la parte 12 cóncava del recipiente 11 para obtener una preparación 1 de parche con una forma dada.

En el último método, el soporte 2 se corta con antelación de forma que cubre totalmente la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco, y se lamina en la superficie de la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco formada en la parte 12 cóncava del recipiente 11. Como se muestra en la figura 3, cuando se fabrica una preparación 1 de parche en la que el tamaño del fondo plano del soporte 2 es mayor que la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco, el soporte 2 se corta con antelación de tal tamaño.

Aunque el soporte 2 no está particularmente limitado, concretamente, se pueden mencionar una sola película de poliéster (por ejemplo, poli(tereftalato de etileno) (PET), etc.), nylon, cloruro de polivinilo, polietileno, polipropileno, copolímero de etileno- acetato de vinilo, politetrafluoroetileno, resina de ionómero y similares, lámina de metal, o una película laminada en la que dos o más tipos de películas seleccionadas de la misma se laminan y similares. De estos, para mejorar la adhesividad (propiedad de anclaje) de un soporte a una capa adhesiva, es preferible utilizar, como soporte, una película laminada hecha de película no porosa a partir de los materiales antes mencionados y la siguiente película porosa, y adherir el lado de la película porosa a la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco. El espesor de la película no porosa es preferiblemente de 2 a 100  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de 2 a 50  $\mu\text{m}$ .

La película porosa no está particularmente limitada siempre que se mejore la propiedad de anclaje a una capa adhesiva y, por ejemplo, se pueden mencionar papel, tela tejida, tela no tejida (por ejemplo, poliéster (poli(tereftalato de etileno) (PET) y similares) tela no tejida y similares), una sola película de la película anteriormente mencionada (por ejemplo, poliéster, nylon, Saran (nombre comercial), polietileno, polipropileno, copolímero de etileno-acetato de vinilo, cloruro de polivinilo, copolímero de etileno-acrilato de etilo, politetrafluoroetileno, papel de aluminio, poli(tereftalato de etileno) y similares, o una película laminada en la que dos o más tipos de películas seleccionadas de las mismas se laminan y similares), que están perforadas mecánicamente, y similares. Particularmente, papel, tela tejida, tela no tejida (por ejemplo, poliéster tela no tejida, poli(tereftalato de etileno) tela no tejida y similares) son preferibles desde los aspectos de la flexibilidad del soporte. Cuando la película es porosa, por ejemplo, tela tejida o tela no tejida, el peso de la tela es preferiblemente de 5 a 30  $\text{gr/m}^2$  para mejorar la propiedad de anclaje.

La película laminada para el soporte se fabrica mediante un método conocido de película laminada, tal como el método de laminación seco, método de laminación húmedo, método de laminación por extrusión, método de laminación por fusión caliente, método de laminación por co-extrusión y similares.

Aunque el espesor del soporte no está particularmente limitado, es generalmente de 2 a 500  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 2 a 200  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de 10 a 50  $\mu\text{m}$ . Cuando es menos de 2  $\mu\text{m}$ , la propiedad de manejo tal como la propiedad de auto-sujeción tiende a disminuir, y cuando excede de 500  $\mu\text{m}$ , se produce una sensación desagradable (sensación de rigidez) durante la utilización de la preparación de parche (durante la adhesión a la piel), y la capacidad de adaptación a la piel tiende a disminuir.

Una capa 3 adhesiva que contiene el fármaco que tiene el tamaño y espesor de una preparación de parche se forma

5 en la parte 12 cóncava del recipiente 11, y el soporte 2 se lamina sobre la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco para completar una preparación de parche en el método de fabricación de preparación de parche en la presente invención. Por lo tanto, no está incluida en el proceso de fabricación una etapa de cortar una capa adhesiva que contiene el fármaco. En consecuencia, no se aplica una gran estimulación física a la capa adhesiva que contiene el fármaco en el proceso de fabricación y, como queda claro en los Ejemplos mencionados a continuación, el cristal del fármaco no se precipita en la capa adhesiva que contiene el fármaco durante la conservación de cada preparación de parche después de la fabricación.

10 En la preparación de parche fabricada mediante el método de la presente invención, el espesor de la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco no está particularmente limitado. La preparación de parche fabricada mediante el método de la presente invención muestra suficientemente alta capacidad de liberación de medicamento incluso sin aumentar el área y el espesor de la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco. Por lo tanto, el espesor de la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco es preferiblemente de alrededor de 10 a 500  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de 15 a 300  $\mu\text{m}$ , particularmente preferible de 20 a 250  $\mu\text{m}$ , a partir de aspectos de la propiedad de manipulación de la preparación.

15 En las preparaciones de parche fabricadas mediante el método de la presente invención, el fármaco a contener en la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco no está particularmente limitado y puede ser el fármaco antes mencionado. Como fármaco que permite más notable expresión del efecto del método de la presente invención, es preferible un fármaco que sea sólido a temperatura ambiente (25° C). El "fármaco que es sólido a temperatura ambiente" significa un fármaco que tiene un punto de fusión superior a 25° C en una medición DSC (calorímetro de barrido diferencial). El "punto de fusión" aquí es una temperatura de inicio de fusión por extrapolación en una curva DSC medido de acuerdo con JIS K 7121-1987. La temperatura de inicio de fusión por extrapolación es una temperatura en el punto de intersección entre una línea recta que se extiende desde la línea base en el lado de baja temperatura hacia el lado de alta temperatura y una línea tangente a la curva en el lado de baja temperatura del pico de fusión en el punto de máximo gradiente.

20 Es preferible el fármaco en el que no se detecta un pico de cristalización en una medición DSC. Utilizando un fármaco así, puede ser más ciertamente suprimida la formación del cristal del fármaco en la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco inmediatamente después de la fabricación de una preparación de parche (antes de la conservación de la preparación de parche). Ya que un fármaco del cual no se detecta el pico de cristalización no forma fácilmente su estructura cristalina, un fármaco así se supone que es menos apto para formar un cristal en la capa adhesiva. El pico de cristalización aquí significa un pico exotérmico debido a la cristalización de un fármaco cuando la curva DSC se ha medido de acuerdo con JIS K 7121-1987. Para ser concretos, se miden de 5 mg a 10 mg de un fármaco en un recipiente de medición, y el pico se mide por el programa de temperatura siguiente para obtener una curva DSC. El fármaco se mantiene a una temperatura por debajo de 50° C del punto de fusión del fármaco durante 10 minutos, calentado a un ritmo de aumento de la temperatura de 2° C por minuto, y mantenido a una temperatura por encima de 30° C del punto de fusión durante 3 minutos. A partir de entonces, se disminuye la temperatura a un ritmo de 2° C por minuto, y el fármaco se mantiene a una temperatura por debajo de 30° C de la temperatura de transición vítrea del fármaco durante 10 minutos, y después se calentó de nuevo a un ritmo de 2° C por minuto hasta una temperatura por encima de 30° C del punto de fusión del fármaco.

25 Ejemplos del fármaco para el que no se detecta un pico de cristalización en una medición DCS incluyen miconazol, diltiazem, escopolamina, ketoprofeno, indometacina, capsaicina, ibuprofeno, dinitrato de isosorbida, diclofenaco, rotigotina y similares.

30 Un fármaco se disuelve en la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco, y la concentración en peso (% en peso) del fármaco en la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco es preferiblemente del 100 al 300%, más preferiblemente del 100 al 250%. Cuando la relación entre la concentración en peso y la concentración de saturación [(concentración en peso / concentración de saturación) x 100(%)] es menor del 100%, tiende a ser difícil de conseguir una suficientemente alta permeabilidad en la piel de cantidad del fármaco, ya que la concentración de fármaco de la capa adhesiva es baja. Cuando excede del 300%, la formación de cristales del fármaco tiende a producirse durante la conservación de la preparación de parche incluso si no se aplica una estimulación física a la capa adhesiva después de la etapa de fabricación de la preparación de parche. La "concentración en peso del fármaco" aquí significa una concentración real (% en peso) del fármaco en la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco y la "concentración de saturación del fármaco" significa la cantidad máxima del fármaco que puede estar contenida en la capa adhesiva que contiene el fármaco a temperatura ambiente sin precipitación del fármaco. La concentración de saturación de un medicamento se puede determinar mediante la operación siguiente. Se preparan preparaciones de parche con una capa adhesiva que tiene una concentración en peso del fármaco de un 1% en peso, se extrae un revestimiento de la capa adhesiva de las respectivas preparaciones de parche, una pequeña cantidad de fármaco se deja reposar en la cara expuesta de las capas adhesivas respectivas, y el revestimiento se lamina de nuevo sobre la capa adhesiva. Las preparaciones de parche fabricados de este modo se almacenan en una incubadora a 25° C durante 6 meses, y el cambio de tamaño del fármaco dejado en reposo sobre la capa adhesiva se observa cada mes bajo un microscopio óptico (ampliación: 500 veces). Cuando aumenta el tamaño del fármaco, la concentración en peso del fármaco se considera que ha superado la concentración de saturación, cuando el tamaño del fármaco

disminuye, la concentración en peso del fármaco se considera que es menor que la concentración de saturación, y cuando el tamaño del fármaco no cambia, la concentración en peso del fármaco se considera que está próxima de la concentración de saturación.

5 Este método de medición se basa en los siguientes hechos. Cuando la concentración en peso del fármaco es drásticamente más pequeña que la concentración de saturación, el fármaco dejado en reposo se disuelve en la capa adhesiva para reducir el tamaño del fármaco, cuando la concentración en peso del fármaco es más alta que la concentración de saturación, crece el cristal a partir del fármaco dejado en reposo para aumentar el tamaño del fármaco, y cuando la concentración en peso del fármaco es próxima a la concentración de saturación, el tamaño del fármaco no cambia ya que la disolución y el crecimiento del fármaco dejado en reposo se equilibran.

10 Por ejemplo, cuando el tamaño del fármaco dejado en reposo se hace pequeño en una preparación de parche que tiene una concentración en peso del fármaco del 1 al 5% en peso, no cambia en una preparación de parche que tiene una concentración en peso del fármaco del 6 al 7% en peso y aumenta en una preparación de parche que tiene una concentración en peso del fármaco del 8 al 10% en peso, la concentración de saturación del fármaco en una capa adhesiva es del 7% (en peso). Cuando la concentración de saturación se considera que es menor que el 1% de acuerdo con este método (cuando el tamaño del fármaco dejado en reposo aumenta en una preparación de parche que tiene una concentración en peso del fármaco del 1% en peso), se prepara una preparación de parche que tiene un aumento de concentración en peso del fármaco del 0,2% en peso dentro del intervalo de 0 a 1% en peso, y evaluado de la misma manera que anteriormente, y se determina una concentración de saturación.

15 En la preparación de parche convencional fabricado mediante un método de obtención de una preparación de parche con una forma de fondo plano deseada mediante perforación de una lámina laminada que contiene una capa adhesiva que contiene el fármaco, en el que la concentración en peso (% en peso) del fármaco en la capa adhesiva es del 100 al 300% de la concentración (% en peso) de saturación del fármaco en la capa adhesiva, cuando se aplica la estimulación física tal como el corte (perforación) a la capa adhesiva que contiene el fármaco, como se muestra en los Ejemplos Comparativos mencionados a continuación, el cristal se precipita en no menos de 24 horas y dentro de los 6 meses siguientes a la estimulación física, con independencia de la presencia o ausencia de pico de cristalización de la detección de fármaco. En contraste, en el método de fabricación de la preparación de parche de la presente invención, ya que no se incluye una etapa de cortar la capa adhesiva que contiene el fármaco, no se aplica estimulación física a la capa adhesiva que contiene el fármaco de la preparación de parche fabricada. Por lo tanto, como se muestra en los Ejemplos mencionados a continuación, no se forma (no precipita) el cristal del fármaco en la capa adhesiva que contiene el fármaco durante un período de conservación de 6 meses a temperatura ambiente en un entorno de humedad normal sin aplicación de estimulación física a la capa adhesiva que contiene el fármaco después de la fabricación de la preparación de parche. Como ha usado en el presente documento, temperatura ambiente significa  $25 \pm 2^\circ \text{C}$  y humedad normal significa  $60 \pm 5\%$  de humedad relativa. En particular, cuando una preparación de parche se fabrica mediante el método de fabricación de la preparación de parche de la presente invención y utilizando un fármaco del que no se detecta un pico de cristalización, puede ser ciertamente suprimida la formación del cristal del fármaco en la capa adhesiva.

20 En la preparación de parche fabricada mediante el método de la presente invención, cuando la capa adhesiva que contiene el fármaco contiene un componente líquido orgánico, el contenido del componente líquido orgánico en la capa adhesiva que contiene el fármaco es del 5 al 70% en peso, más preferiblemente del 10 al 60% en peso, de la capa adhesiva como 100% en peso. Cuando la capa adhesiva que contiene el fármaco contiene un agente de reticulación, el contenido del mismo es preferiblemente del 0,01 al 10% en peso, más preferiblemente del 0,05 al 5,0% en peso, de la capa adhesiva como 100% en peso.

25 En la preparación de parche fabricada mediante el método de la presente invención, es preferible que no se forme cristal del fármaco en la capa adhesiva que contiene el fármaco inmediatamente después de la aplicación de la estimulación física a la capa adhesiva, sin embargo, se obtiene conservación adicional con la formación de cristal del fármaco en la capa adhesiva. Aquí, "inmediatamente después" significa 24 horas o menos a partir de la aplicación de estimulación física. Cuando se forma un cristal del fármaco inmediatamente después de la aplicación de estimulación física sobre la capa adhesiva, la concentración del fármaco en la capa adhesiva es demasiado alta. En este caso, la formación de cristal del fármaco ha ocurrido muy probablemente cuando en realidad se estaba usando la preparación de parche. En caso de que no se forme un cristal del fármaco en la capa adhesiva cuando se conserva adicionalmente, la concentración del fármaco en la capa adhesiva es baja. Tal como se usa en el presente documento, "cuando se conserva adicionalmente" significa no menos de 24 horas y dentro de los 6 meses después de la estimulación física. En este caso, una cantidad suficiente del fármaco no puede penetrar a través de la piel cuando realmente se utiliza la preparación de parche.

30 En la presente memoria, "estimulación física" significa que la capa adhesiva de la preparación de parche se atraviesa con una parte de una herramienta endurecida y puntiaguda, por ejemplo, la capa adhesiva de la preparación de parche se atraviesa con el borde de un cúter, la capa adhesiva se corta con cuchillas tales como cuchillas taladradoras, cúter y similares.

El presente solicitante ha encontrado que la formación de cristales del fármaco en una capa adhesiva que contiene el fármaco se puede suprimir por el calentamiento de preparaciones de parche después del envasado, y propuso lo mismo en la Solicitud de Patente Japonesa número 2011-061515. Esta técnica está asociada con la posible coloración de una capa adhesiva que contiene el fármaco mediante calentamiento. Sin embargo, la fabricación de una preparación de parche por el método de la presente invención también puede reducir la posibilidad de coloración de una capa adhesiva.

[Fabricación del paquete de preparación de parche]

Cuando se desea, la preparación de parche fabricada mediante el método de la presente invención se puede empaquetar con un material de embalaje conocido per se. Es decir, la preparación 1 de parche en el recipiente 11 o después de sacarla del recipiente 11 se puede empaquetar con un material de embalaje tal como una película de resina, lámina metálica y películas laminadas de las mismas y similares.

Además, un paquete blister (blister) de una preparación de parche se puede fabricar por adherencia de un material de tapa a la brida 13 formada sobre la periferia de la abertura del recipiente 11 que aloja la preparación de parche fabricada mediante el método de la presente invención en la parte 12 cóncava, sellando de este modo herméticamente el recipiente 11. El material de tapa que cierra herméticamente el recipiente 11 no está particularmente limitado mientras sea una lámina capaz de sellar por calentamiento el recipiente 11. Un material utilizado como material de tapa de un paquete blister (blister) en el campo de las preparaciones de parche, en concreto, se pueden usar película de resina, lámina metálica, papel y películas laminadas de los mismos y similares.

Ejemplos

La presente invención se explica a continuación con más detalle por referencia a Ejemplos, pero no se limita por los siguientes Ejemplos. En la siguiente descripción, "partes" significa totalmente "partes en peso".

#### 1. Preparación de solución de polímero

##### (1) Preparación de la solución de polímero acrílico

Bajo una atmósfera de gas inerte, acrilato de 2-etilhexilo (75 partes), n-vinil-2-pirrolidona (22 partes), ácido acrílico (3 partes) y azobisisobutironitrilo (0,2 partes) se sometió a una solución de polimerización en acetato de etilo a 60° C para obtener una solución de polímero acrílico (contenido en sólidos del polímero: 28% en peso).

##### (2) Preparación de la solución de poliisobutileno polímero

Poliisobutileno de alto peso molecular (peso molecular de viscosidad promedio de 4.000.000, Oppanol ® B200, fabricado por BASF, 22,0 partes como contenido de sólidos), poliisobutileno de bajo peso molecular (peso molecular de viscosidad promedio de 55.000, Oppanol ® B12, fabricado por BASF, 38,0 partes como contenido de sólidos), y resina de hidrocarburo saturado alicíclico (punto de reblandecimiento 140° C, ARKON® P140, fabricado por Arakawa Chemical Industries, Ltd., 40,0 partes) se disuelven en tolueno para obtener una solución de polímero poliisobutileno (contenido de sólidos en el polímero: 21% en peso).

#### 2. Ejemplos 1 – 7 y Ejemplo de Referencia 2

Los materiales de partida se mezclaron según las formulaciones que se muestran en la Tabla 1 para obtener composiciones para la formación de una capa adhesiva.

Se conforma una lámina laminada de un poli(tereftalato de etileno) (en adelante se abreviará como "PET") de lámina y una lámina de resina de acrilonitrilo para obtener un recipiente que tiene una parte (profundidad: 15 mm) cóncava con una forma que corresponde a una preparación de parche a fabricar (un soporte que tiene 33 mm cuadrados de fondo plano y una capa adhesiva que tiene el fármaco con un espesor de 200 µm que cubre toda la superficie del soporte), y la superficie interior de la parte cóncava tratada para despegar con un agente de liberación de silicona. La composición para conformar una capa adhesiva se vertió en la parte cóncava de este recipiente de tal manera que el espesor después del secado fue de 200 µm, y la composición se secó a 50° C durante 5 minutos para volatilizar suficientemente el disolvente para formar una capa adhesiva. Una película de PET (espesor 25 µm) fue adherida a la superficie de la capa adhesiva como un soporte para obtener una preparación de parche.

#### 3. Ejemplo Comparativo 1

Los materiales de partida se mezclaron según las formulaciones mostradas en la Tabla 1 para obtener una composición para conformar una capa adhesiva, y la composición se aplicó a una superficie de película de PET (espesor de 75 µm) como un revestimiento de liberación de tal manera que el espesor después del secado fue de 200 µm, y secado para conformar una capa adhesiva. La capa adhesiva se adhirió a una película de PET (espesor 25 µm) como un soporte, y la lámina laminada obtenida se cortó en forma de un fondo plano de 33 mm cuadrados para obtener una preparación de parche.

#### 4. Ejemplo de Referencia 1

Los materiales de partida se mezclaron según la formulación mostrada en la Tabla 1 para obtener una composición

para conformar una capa adhesiva, y una preparación de parche fabricada de la misma manera que la Comparativa Ejemplo 1 se empaquetó en una recipiente de paquete bajo una atmósfera de concentración de oxígeno de no más del 3% y calentada a 60° C durante 12 horas para obtener una preparación de parche.

#### 5. Observación de la formación de cristales

La preparación de parche de los Ejemplos 1 – 7, Ejemplo Comparativo 1 y los Ejemplos de Referencia 1 y 2 se almacenaron en una incubadora a 25° C durante 6 meses. Durante el período de almacenamiento de 6 meses, la preparación de parche se sacó de la incubadora y se observó la formación de cristales del fármaco sobre la cara adhesiva de la capa adhesiva y en dentro de la misma mediante observación visual y observación microscópica óptica (aumento: 500 veces).

Una preparación de parche que no presentó formación de cristales del fármaco sobre la cara adhesiva de la capa adhesiva y dentro de la misma mediante observación visual y microscópica óptica (aumento: 500 veces) se evaluó como muy buena (O), una preparación de parche que no presentó formación de cristales del fármaco sobre la cara adhesiva de la capa adhesiva y dentro de la misma mediante observación visual pero mostró ligera formación de cristales mediante observación microscópica óptica (aumento: 500 veces) se evaluó como buena ( $\Delta$ ) y una preparación de parche que presentó clara formación de cristales mediante observación visual se evaluó como no buena (X).

#### 6. Capacidad de liberación del fármaco

Con respecto a las preparaciones de parche de los Ejemplos 1 – 7, Ejemplo Comparativo 1 y Ejemplos de Referencia 1 y 2, se evaluó la capacidad de liberación del fármaco de las preparaciones de parche después de un almacenamiento de las preparaciones de parche a 25° C durante 6 meses. El ensayo de liberación de las preparaciones de parche se llevó a cabo de acuerdo con la Farmacopea de EE. UU. 26, <724> Liberación del Fármaco, Normas de Liberación Transdérmica Sistemas de Administración General del Fármaco, y se tomó una solución de liberación después de 0,25 horas, 0,50 horas, 4 horas y 24 horas desde el inicio de la prueba. La solución recuperada se filtró con un filtro de membrana, se cuantificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC), y se midió por la cantidad de fármaco liberado. La velocidad de liberación se calculó como el porcentaje de cantidad de fármaco (peso) liberado después de un tiempo dado con respecto a la cantidad de fármaco (peso) contenido en la preparación de parche antes de la liberación del fármaco.

Además la velocidad de fármaco liberado después de un tiempo dado de la preparación de parche almacenada a 25° C durante 6 meses y la de la preparación de parche inmediatamente después de la fabricación se compararon, y en una preparación de parche sin cambios la velocidad de liberación del fármaco se evaluó como muy buena (O), y en una preparación con cambios se evaluó como mala (X). Aquí, “sin cambios en la velocidad de liberación del fármaco” significa que la diferencia entre la velocidad de liberación de fármaco de una preparación de parche almacenada a 25° C durante 6 meses y la de una preparación de parche inmediatamente después de fabricada estaba dentro del 3% en todas las velocidades de liberación de fármaco tomadas después de 0,25 horas, 0,50 horas, 4 horas y 24 horas desde el inicio de la prueba.

#### 7. Formación de cristales de fármaco en la capa adhesiva debido a la estimulación física

Una capa adhesiva de la preparación de parche se atravesó con un cúter para proporcionar una estimulación física. Esta se empaquetó en recipientes para embalaje y se conservó a  $25 \pm 2^\circ$  C y  $60 \pm 5\%$  de humedad relativa durante 6 meses. Par determinar si se habían formado cristales del fármaco antes de la estimulación física, inmediatamente después de la aplicación de la estimulación física (no menos de 0 horas y dentro de 24 horas después de la estimulación física), y luego esta se conservó más (no menos de 24 horas y dentro de los 6 meses después de la estimulación física), se observó visualmente la cara adhesiva de la capa adhesiva y el interior de la misma y con un microscopio óptico. Una preparación de parche con formación de cristales mediante observación visual y observación (aumento: 500 veces) microscópica óptica se evaluó como Y, una preparación de parche sin formación de cristales mediante observación visual y observación (aumento: 500 veces) microscópica óptica se evaluó como N, y una preparación de parche sin formación de cristales mediante observación visual pero con formación de cristales mediante observación (aumento: 500 veces) microscópica óptica se evaluó como S.

Cuando se forma un cristal del fármaco en la capa adhesiva después de la aplicación de la estimulación física (no menos de 24 horas y menos de 6 meses después de la estimulación física), el fármaco se disuelve y contiene en la capa adhesiva en una adecuada alta concentración. Cuando se forma un cristal del fármaco en 24 horas o menos desde la aplicación de la estimulación física, la concentración del fármaco en la capa adhesiva es demasiado alta. En este caso, la formación de cristales del fármaco se ha producido muy probablemente cuando realmente se utiliza la preparación de parche, que puede evitar la utilización sin problemas de la misma. Cuando un cristal del fármaco se forma en 6 meses o más desde la aplicación de la estimulación física, la concentración del fármaco en la capa adhesiva es baja. En este caso, una cantidad suficiente del fármaco no puede penetrar a través de la piel.

Tabla 1

	Polímero (contenido sólidos)		componente líquido		agente de reticulación	fármaco				
	tipo	cantidad (partes)	tipo	cantidad (partes)		cantidad (partes)	nombre	concentración (% en peso)	concentración de saturación (% en peso)	relación entre la concentración en peso y la concentración de saturación
Ejemplo 1	acrílico	43.9	IPM	43.9	0.2	diltiazem	10	4	250%	no detectado
Ejemplo 2	acrílico	42.4	IPM	42.4	0.2	ISDN	15	8	188%	no detectado
Ejemplo 3	acrílico	44.4	IPM	44.4	0.2	diclofenaco	11	9	122%	no detectado
Ejemplo 4	acrílico	44.9	ODO	44.9	0.2	ISDN	10	4	250%	no detectado
Ejemplo Referencia 2	acrílico	43.4	ODO	43.4	0.2	ISDN	13	4	325%	no detectado
Ejemplo 5	acrílico	40.4	Coconard RK	40.4	0.2	ISDN	19	11	173%	no detectado
Ejemplo 6	PIB	69.0	IPM	30	-	ISDN	1	0.6	167%	no detectado
Ejemplo 7	acrílico	47.4	IPM	47.4	0.2	edavaroná	6	3	200%	detectado
Ejemplo Comparativo 1	acrílico	42.4	IPM	42.4	0.2	ISDN	15	8	188%	no detectado
Ejemplo Referencia 1	acrílico	42.4	IPM	42.4	0.2	ISDN	15	8	188%	no detectado

(continua)

	método de formación	almacenamiento antes estimulación física		relación entre estimulación física y formación cristales		
		observación de cristales (25°C 6 meses)	liberado	antes estimulación física	inmediatamente después estimulación física	conservación después de estimulación física
Ejemplo 1	se vierte la composición en el recipiente	O	O	N	N	Y
Ejemplo 2		O	O	N	N	Y
Ejemplo 3		O	O	N	N	Y
Ejemplo 4		O	O	N	N	Y
Ejemplo Referencia 2	cortar hoja laminada y calentar	X	X	N	N	Y
Ejemplo 5		O	O	N	N	Y
Ejemplo 6		O	O	N	N	Y
Ejemplo 7		Δ	O	S	S	Y
Ejemplo Comparativo 1	cortar hoja laminada y calentar	X	X	N	N	Y
Ejemplo Referencia 1		O	O	N	N	Y

O: ningún cristal mediante observación visual y ningún cristal con el microscopio  
 Δ: ningún cristal mediante observación visual y cristal presente bajo el microscopio  
 X: encontrado cristal mediante observación visual  
 N: ningún cristal mediante observación visual y ningún cristal con el microscopio  
 S: ningún cristal mediante observación visual y cristal presente bajo el microscopio  
 Y: encontrado cristal mediante observación visual  
 Los términos de la Tabla 1 significan lo siguiente: PIB: poliisobutileno, IPM: miristato de isopropilo, ODO: octildodecanol, Coconard RK: triglicérido de ácido caprílico (fabricado por Kao Corporation), ISDN: dinitrato de isosorbida

A partir de los resultados de las pruebas de la Tabla 1, se puede considerar lo siguiente. El fármaco está presente en una cantidad de sobresaturación en las capas adhesivas de todos los Ejemplos, el Ejemplo Comparativo 1 y el Ejemplo de Referencia 1, 2.

5 En el Ejemplo 2, el Ejemplo Comparativo 1 y el Ejemplo de Referencia 1, la formulación de la capa adhesiva que contiene el fármaco es la misma, pero el método de fabricación de la preparación de parche es diferente. En la preparación de parche del Ejemplo Comparativo 1, que se obtuvo mediante perforación de una lámina laminada, el cristal precipitó en la capa adhesiva que contiene el fármaco, mientras que en la preparación de parche del Ejemplo 2, que se obtuvo mediante vertido de una composición para formar una capa adhesiva en un recipiente que tiene una parte cóncava con una forma que se corresponde a la preparación de parche, el cristal no precipitó. Puesto que la concentración de fármaco de la capa adhesiva del Ejemplo Comparativo 1 era de sobresaturación, se considera que la estimulación física aplicada a la capa adhesiva durante el proceso de perforación formó un núcleo de cristal, y el cristal creció durante la conservación hasta un tamaño suficiente para permitir la observación visual.

10  
15 En la preparación de parche del Ejemplo 2, no se produjo precipitación de cristal ya que el proceso de fabricación de la misma no incluye una etapa de aplicación de la estimulación física a la capa adhesiva. Mientras que en el Ejemplo Comparativo 1 precipitó el cristal, no lo hizo en el Ejemplo de Referencia 1 que incluye una etapa de calentamiento después del método de fabricación del Ejemplo Comparativo 1. Se considera que se formó un núcleo de cristal debido a la estimulación física durante la perforación de la lámina laminada en una preparación de parche, pero el núcleo se disolvió en la capa adhesiva debido a la etapa de calentamiento, y el cristal no precipitó.

20  
25 Las preparaciones de parche del Ejemplo de Referencia 2 y el Ejemplo Comparativo 1 no lograron alcanzar suficiente permeabilidad, ya que el cristal precipitó durante la conservación después de la fabricación y cambió la liberación del fármaco. Cuando el cristal precipita, induce la preocupación de los pacientes acerca de la degradación de la calidad, por lo que les hace dudar en utilizar la preparación de parche. Cuando la superficie de la capa adhesiva se cubre con un cristal, el área de adhesión disminuye y la adhesividad a la piel se vuelve baja, lo que impide utilizar la preparación de parche.

30 En el Ejemplo 2 y el Ejemplo de Referencia 1, la formulación de la capa adhesiva que contiene el fármaco era la misma pero el método de fabricación era diferente, y el cristal no precipitó. El Ejemplo 2 que no tiene etapa de calentamiento de la preparación de parche se considera que es ventajoso ya que se pueden omitir los aparatos y el tiempo necesarios de la etapa de calentamiento. Además, en el Ejemplo 2, una composición para formar una capa adhesiva se vierte en un recipiente con la forma de una preparación de parche y se secó para formar una capa adhesiva que contiene el fármaco. Por otra parte, en el Ejemplo de Referencia 1, una lámina laminada que tiene una capa adhesiva se perfora para fabricar una preparación de parche. Por comparación, el Ejemplo 2 es económicamente más ventajoso que el Ejemplo de Referencia 1, ya que la pérdida en moldeo es pequeña.

35  
40 Además, a partir de los resultados de los Ejemplos 1 – 7, una preparación de parche que tiene una concentración en peso del fármaco en la capa adhesiva del 100 – 300% con respecto a la concentración de saturación se puede fabricar mediante el método de fabricación de la presente invención, independientemente del polímero adhesivo, componente líquido y contenido de fármaco en la preparación de parche.

45 En el Ejemplo 7, se utilizó un fármaco con un pico de cristalización detectable, y se observó el cristal del fármaco ligeramente. Sin embargo, la cantidad de cristal era suficientemente pequeña y no influyó en la adhesividad a la piel durante la utilización. El cristal que se observó ligeramente significa que el cristal no se encontró mediante observación visual, pero se encontró bajo un microscopio óptico (x500).

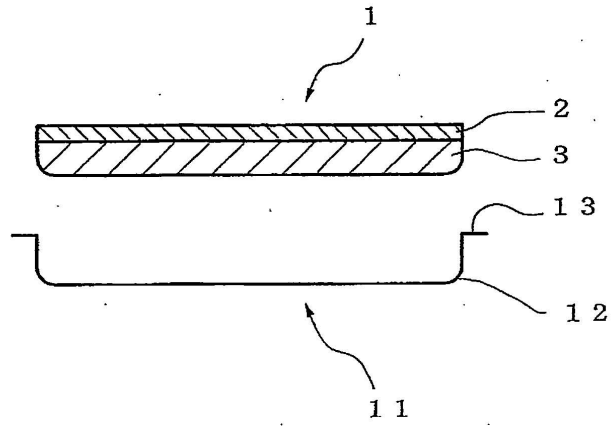


**REIVINDICACIONES**

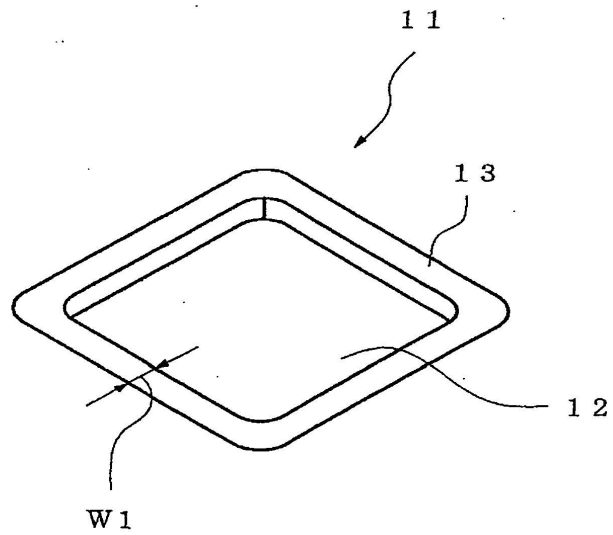
1.- Un método de fabricación de una preparación de parche que comprende:

- 5            verter una composición para formar una capa adhesiva en un recipiente que tiene una parte cóncava con una forma que corresponde a la preparación de parche a fabricar, en el que la composición contiene un fármaco, un polímero adhesivo y un disolvente orgánico, en el que la profundidad de la parte cóncava no es menos que el 110% del espesor de la capa adhesiva que contiene el fármaco de la preparación de parche a fabricar, y la
- 10            diferencia entre la profundidad de la parte cóncava y el espesor de la capa adhesiva que contiene el fármaco (profundidad de la parte cóncava menos espesor de la capa adhesiva que contiene el fármaco) no es mayor de 20 mm;
- eliminar el disolvente orgánico de la composición a través de secado para formar la capa adhesiva que contiene el fármaco en la parte cóncava; y
- 15            laminar un soporte sobre la capa adhesiva que contiene el fármaco para obtener la preparación de parche que contiene el soporte y la capa adhesiva que contiene el fármaco formada sobre una superficie del soporte.
- 2.- El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la parte cóncava del recipiente tiene una superficie interna tratada para despegar.
- 20            3.- El método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el fármaco es un sólido a temperatura ambiente.
- 4.- El método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el fármaco no tiene un pico de cristalización en una medición DSC.
- 25            5.- El método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que la composición para formar una capa adhesiva tiene una concentración de fármaco ajustada de tal manera que el fármaco disuelto en la capa adhesiva formada en la parte cóncava no forma un cristal inmediatamente después de la aplicación de la estimulación física a la capa adhesiva, sino que forma un cristal cuando la preparación de parche se conserva más.
- 30            6.- Un método de fabricación de un paquete de preparación de parche, que comprende la fabricación de una preparación de parche de acuerdo con el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que aloja la preparación de parche en un recipiente que tiene una brida conformada sobre la periferia de una abertura, y que adhiere un material de tapa a la brida para sellar herméticamente el recipiente.

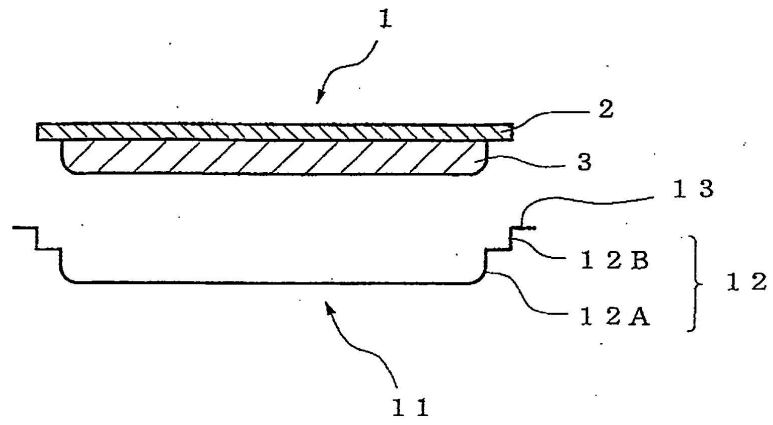
**FIG. 1**



**FIG. 2**



**FIG. 3**



**FIG. 4**

