

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 063**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.08.2008 PCT/EP2008/006742**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2017 WO09030351**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2008 E 08785584 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2192895**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico que contiene cuerpos huecos alargados**

30 Prioridad:

**29.08.2007 DE 102007041557**

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

**15.11.2017**

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG  
(100.0%)  
Lohmannstrasse 2  
56626 Andernach , DE**

72 Inventor/es:

**MAIER, STEPHAN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 642 063 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

Sistema terapéutico transdérmico que contiene cuerpos huecos alargados

5 La presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico (STT) para administrar a la piel una sustancia activa o varias sustancias activas o respectivamente una de sus sales terapéuticamente activas, estando incorporados en el STT cuerpos huecos alargados que tienen un medio de relleno o varios medios de relleno. Se refiere además a la preparación y uso de tales sistemas.

10 Las fibras huecas rellenas se utilizan como lubricante de emergencia en herramientas de corte o de rectificado o, por la liberación de adhesivos líquidos, para eliminar fisuras capilares en plásticos. Ahora es técnicamente posible ajustar las propiedades físicas de cuerpos huecos alargados a la finalidad de uso específica. El abanico abarca aquí, por ejemplo, desde frágiles como el vidrio hasta flexibles con la elasticidad del caucho, desde estancos a los gases hasta muy permeables. Asimismo, el diámetro externo de cuerpos huecos alargados puede medir desde menos de 10 nm (nanotúbulos) hasta varios centenares de micrómetros (fibras huecas).

15 En el estado de la técnica ya se utilizan fibras huecas en sistemas STT. Así, el documento EP 0 227 836 A1 describe un preparado farmacéutico que comprende una capa adhesiva por contacto, con fibras huecas que tienen poros dispuestos radialmente. Aquí, o bien las sustancias activas pueden estar insertadas en las propias fibras huecas, o bien las fibras huecas pueden estar vacías y la sustancia activa atraviesa por difusión una capa de fibras huecas para llegar a la superficie de la piel. En esta aplicación se utilizan las fibras huecas con la función de una membrana reguladora, o bien originan un suministro lento y controlado de la sustancia activa.

20 El documento JP 2004-168734 describe un parche de nicotina para suministrar nicotina, donde se utilizan fibras huecas que tienen poros abiertos, llenas de una mezcla de nicotina y una sustancia de bajo peso molecular. De este modo se retarda el suministro de fármaco desde el STT.

25 En el documento EP 0 413 034 A1 se emplea, como capa de respaldo no oclusiva de un STT, una combinación a modo de tejido de fibras huecas con poros abiertos, con el fin de mantener reducida la acumulación de humedad en el STT que se origina por la pérdida hídrica transepidérmica, y así mejorar la estabilidad del sistema durante el tiempo que se lleva puesto.

El documento WO 2005/016320 A describe un sistema terapéutico dérmico o transdérmico que contiene una lámina cubriente con efecto de barrera frente a gases, aromas y sustancias fácilmente volátiles, que se caracteriza por que la lámina cubriente se compone de al menos una capa de soporte y una capa a base de un polímero híbrido inorgánico-orgánico (Ormocer).

30 El documento DE19958554 A1 describe el uso de disolventes fisiológicamente aceptables, adecuados, que mejoran la carga de adhesivos de silicona con sustancias activas disueltas de polaridad media y, por tanto, amplían el ámbito de aplicación de adhesivos de silicona y sistemas de microdepósito.

35 Era misión de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transdérmico (STT) que, gracias a su estructura simple, garantice que se pueda almacenar el STT de forma segura y no se produzca ya durante el almacenamiento una inactivación o activación del sistema. Por otra parte, la invención debería permitir en cualquier momento (antes, después o durante la aplicación) activar o desactivar el sistema –dependiendo del modo de realización– de manera deliberada (activamente) o automática (pasivamente).

40 Esta misión se logra de una manera sobresaliente mediante un STT según la reivindicación 1. Por aportación de energía de radiación u otra energía se provoca una alteración de la estructura de los cuerpos huecos a causa de la cual se liberan de los cuerpos huecos el medio de relleno o los medios de relleno. La energía puede aportarse como energía mecánica, térmica, eléctrica, magnética, electromagnética o química. Esto depende de las propiedades respectivas de los cuerpos huecos. Preferiblemente, la energía se aporta en forma de presión, calor, radiación, corriente o sonido.

45 Por ejemplo, mediante flexión, estiramiento, expansión, torsión o plegadura se exponen cuerpos huecos frágiles a una carga mecánica, a causa de la cual se deforman de manera irreversible. Al romper o hacer estallar la estructura de los cuerpos huecos del STT, se liberan de los cuerpos huecos alargados el medio de relleno o varios medios de relleno y –dependiendo del modo de realización previsto– pueden reaccionar de distinta manera. El grado de sollicitación mecánica y, con ello, el inicio de la rotura o estallamiento de los túbulos huecos depende de la aplicación respectiva y del material de los túbulos huecos. Es posible así, por ejemplo, plegar activamente un STT antes de su uso, para activarlo. En otro modo de realización, en caso de que se quite el STT de la piel, al menos se produce automáticamente una flexión tan intensa que los túbulos huecos utilizados en correspondencia a esta aplicación se rompen, y el medio de relleno liberado, por ejemplo la sustancia activa no gastada, se inactiva. Conforme a la norma DIN EN 28510, las fibras huecas se rompen cuando se desprende el STT, por ejemplo de la piel o de un sustrato, con un ángulo de 180°, preferiblemente >90°. También durante el uso sobre la piel se puede producir una rotura (sensible a la presión) y por lo tanto la activación, por presión sobre el STT con un dedo u otro objeto.

55 En el caso de túbulos huecos flexibles, el principio arriba descrito no funciona. No obstante, se pueden utilizar otras

formas de energía, por ejemplo sonido, calor, radiación o similares, como agentes eficaces para romper, hacer estallar, desintegrar o perforar los cuerpos huecos. En un modo de realización preferido, se introduce en los cuerpos huecos un agente adicional, que se expande por la entrada de calor al STT y con ello hace estallar los cuerpos huecos. En otro modo de realización preferido los cuerpos huecos, debido a sus propiedades materiales, se desintegran o se perforan a temperaturas superiores a la temperatura corporal. Asimismo, se prefiere una combinación de túbulos huecos frágiles y flexibles con distintas propiedades materiales. De esta manera, las sustancias activas contenidas en los cuerpos huecos pueden activarse, por ejemplo, en momentos definidos.

En un modo de realización preferido, el material de relleno comprende al menos una sustancia activa, y la liberación de la sustancia activa o las sustancias activas tiene lugar por rotura, desintegración o perforación de los cuerpos huecos. De la separación, mediante los túbulos huecos, de sustancias activas y/o sustancias auxiliares en la matriz se originan muchas ventajas que se explican con mayor detalle a continuación por medio de ejemplos de aplicación, sin limitar con ello la invención. Estos ejemplos sirven solamente para explicar la invención.

Los sistemas terapéuticos (STT) son básicamente conocidos para el técnico. Habitualmente, un STT comprende una capa de respaldo impermeable a sustancias activas, una o varias capas que contienen sustancia activa, opcionalmente una membrana que regula la liberación de sustancia activa, y una capa protectora desprendible. Si existe una capa de matriz como capa que contiene sustancia activa, puede estar conformada autoadhesivamente o estar dotada adicionalmente de una capa de adhesivo por contacto en el lado orientado hacia la piel. En el caso de un depósito de sustancia activa, el medio de relleno puede presentarse como disolución, suspensión, gel o dispersión en una matriz sólida de polímero. Después se intercala entre la piel y el depósito de sustancia activa una membrana reguladora de la liberación de sustancia activa, estando la membrana provista a su vez de una capa de adhesivo por contacto en el lado orientado hacia la piel, para fijarla a la piel. También son adecuados los sistemas de microdepósito, que contienen la sustancia activa en forma microencapsulada. La capa que contiene sustancia activa en el sentido de la invención comprende al menos una o varias sustancias activas y los cuerpos huecos alargados con medio de relleno, pudiendo encontrarse la o las sustancias activas tanto dentro como fuera de los cuerpos huecos. El medio de relleno se presenta en forma gaseosa, líquida, semisólida o sólida. El sistema puede presentarse como un sistema de múltiples capas, pudiendo estar presentes en las distintas capas las mismas o distintas sustancias activas, y también en distintas concentraciones. Conforme a la invención se prefieren parches de sustancia activa, siendo los STT resultantes, después de aplicados sobre la piel, transparentes o al menos translúcidos (es decir, diáfanos).

La capa de respaldo debe ser impermeable a la sustancia activa contenida en el STT, a fin de impedir la fuga no deseada de la sustancia activa. Como capa de respaldo son particularmente adecuados poliésteres, por ejemplo preferiblemente poli(tereftalato de etileno) (PET) y poli(tereftalato de butileno), que se distinguen por una especial resistencia. Aparte de ellos, son adecuados prácticamente cualesquiera otros plásticos compatibles, por ejemplo poli(cloruro de vinilo), etileno-acetato de vinilo, acetato de vinilo, polietileno, polipropileno, derivados de celulosa o combinaciones de distintas láminas. Se emplean frecuentemente estratificados compuestos de aluminio y materiales sintéticos tales como poli(tereftalato de etileno). La ventaja de estos estratificados compuestos reside en que las láminas de aluminio se pueden producir económicamente y son impermeables frente a casi todas las sustancias activas farmacéuticas. Además, las láminas de aluminio son opacas, lo que, especialmente en caso de sustancias activas fotosensibles, ofrece la ventaja de una protección fiable frente a la luz.

Como membrana reguladora se pueden utilizar láminas de polímero microporosas, preparadas con tamaño de poro definido, a base de polietileno, polipropileno, poliuretano, copolímeros de etileno y acetato de vinilo (EVA), y siliconas. Estas láminas de polímero son adecuadas siempre que sean resistentes frente a las sustancias contenidas en el preparado de sustancia activa.

Como adhesivo por contacto son adecuadas sustancias altamente viscosas, que se adhieren tras una breve ligera presión sobre la piel, es decir, los denominados adhesivos sensibles a la presión (ASP) de contacto. Poseen elevadas fuerzas de cohesión y de adhesión. Se utilizan adhesivos por contacto a base de poli(met)acrilatos, a base de poliisobutilenos y a base de siliconas. La capa adhesiva por contacto puede contener sustancia activa o bien estar libre de sustancia activa. En el sentido de la invención, la capa adhesiva por contacto puede ser la capa que contiene sustancia activa, y por lo tanto comprender también los cuerpos huecos alargados. Por lo tanto, la sustancia activa o las sustancias activas pueden estar presentes solamente en la capa o bien solamente en los cuerpos huecos alargados. No obstante, las sustancias activas pueden estar también tanto en la capa como en los cuerpos huecos alargados.

La capa de adhesivo por contacto y/o la capa o capas de depósito o de matriz opcionalmente presentes, del STT según la invención, pueden comprender un material que se selecciona del grupo consistente en polímeros adhesivos por contacto a base de ácido acrílico y/o ácido metacrílico y sus ésteres, poli(acrilatos), isobutileno, poli(acetato de vinilo), etileno-acetato de vinilo, cauchos naturales y/o sintéticos, por ejemplo caucho de acrilonitrilo-butadieno, caucho butílico o caucho de neopreno, copolímeros de estireno-dieno, tales como copolímeros de bloques de estireno-butadieno y adhesivos de fusión en caliente, o que se prepara a base de polímeros de silicona adhesivos por contacto o polisiloxanos.

Los poli(acrilatos) se preparan generalmente por polimerización de diversos monómeros (al menos un monómero del

grupo que comprende ácido acrílico, ácido metacrílico, ésteres de ácido acrílico y ésteres de ácido metacrílico), y en particular a partir de sus mezclas. Como disolventes en la polimerización para preparar un poliacrilato adecuado se utilizan preferiblemente disolventes orgánicos, y en algunos casos también agua. Dependiendo de la estructura de los monómeros empleados en la polimerización se obtienen poliacrilatos que pueden contener grupos funcionales.

5 Están muy extendidos los poliacrilatos con grupos OH (grupos hidroxilo) y los que tienen grupos COOH (grupos carboxilo) como grupos funcionales.

Como polímeros silicónicos adecuados se utilizan siliconas, polisiloxanos o siliconas que pueden ser ellos mismos adhesivos por contacto. Se entienden por adhesivos por contacto silicónicos, por ejemplo, adhesivos por contacto basados en una estructura de polidimetilsiloxano o de polidimetildifenilsiloxano. Son adecuados, en particular,

10 adhesivos por contacto silicónicos disponibles comercialmente, por ejemplo BIO-PSA de Dow Corning Corporation.

La capa protectora sirve para proteger durante el almacenamiento la capa de adhesivo por contacto, del lado del parche orientado hacia la piel, y se quita poco antes de la aplicación. Se trata por lo general de láminas equipadas antiadherentemente, por ejemplo láminas de poliéster, a base de poli(tereftalato de etileno) (PET), siliconadas por una cara.

15 Entran en consideración como sustancias activas todas las sustancias activas que son adecuadas para la administración transdérmica o tópica. Se entienden con ello, en el sentido de la invención, sustancias químicas, fármacos, perfumes, feromonas. La sustancia activa o las sustancias activas también pueden estar presentes en forma de sus sales farmacológicamente activas, o como profármaco. Se entiende por profármaco una sustancia que, sin metabolización, tiene nula o escasa actividad farmacológica, y sólo se transforma en una sustancia activa

20 cuando se metaboliza en el organismo.

En un modo de realización particular, las sustancias activas sensibles y/o fácilmente volátiles se encuentran en los cuerpos huecos alargados. Con esto se evita, o al menos se limita considerablemente, el riesgo de pérdida de sustancia activa antes de la administración, a causa de procesos de difusión. Como se ha descrito antes, las sustancias activas pueden estar presentes en distintas capas, estando incluidos en al menos una de las capas los

25 cuerpos huecos alargados. La sustancia activa es, preferiblemente, una sustancia activa del grupo de los analgésicos tales como, por ejemplo, narcóticos. Se mencionarán preferiblemente derivados de morfina, heroína y buprenorfina, o fentanilo, sufentanilo y alfentanilo o sus derivados. También se utilizan preferiblemente sustancias activas sensibles y/o fácilmente volátiles, por ejemplo nicotina, nitroglicerina, ácido salicílico, escopolamina, benztropina, bupropión, ciclopentamina, dapsaicina, fenfluramina, fentanilo, ciclopentamina, efedrina, selegilina, sufentanilo, oxibutinina, rasagilina, mecamilamina, memantina, salicilato de metilo, venlafaxina y otros.

30

Junto a la sustancia activa o las sustancias activas y los cuerpos huecos alargados, la capa que contiene sustancia activa puede contener adicionalmente otras sustancias auxiliares tales como plastificantes, agentes de pegajosidad, inductores de disolución, estabilizantes, cargas, vehículos, aceleradores de la permeación, como, por ejemplo,

35 alcoholes grasos, ésteres de ácido graso de poliol, polialcoholes, azonas, alquilmetilsulfóxidos, pirrolidona, tensioactivos no iónicos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos, terpenos, que son básicamente conocidos para el técnico. Otras sustancias auxiliares preferidas de la presente invención son, por ejemplo, aceite de silicona, ésteres de glicerol de ácidos resínicos hidrogenados, ésteres de resina de alcohol hidroabiético, ésteres de resina de ácido hidroabiético, ésteres metílicos hidrogenados de resinas de trementina, ésteres de resinas de trementina parcialmente hidrogenadas, ésteres de resinas de trementina, resina de colofonia, resina fenólica, resina alquifénolica, resina de petróleo, resina de xileno. Como alternativa también se pueden emplear, además,

40 antioxidantes tales como tocoferoles, butilhidroxianisol (BHA), ésteres de ácido gálico, butilhidroxitolueno (BHT), palmitato de ascorbilo, estearato de ascorbilo, para estabilizar o minimizar la degradación de la sustancia activa durante el almacenamiento. El preparado de sustancia activa puede contener adicionalmente sustancias auxiliares acrecentadoras de la viscosidad que no tengan ninguna función reguladora de la liberación. Preferiblemente, la

45 sustancia auxiliar acrecentadora de la viscosidad se selecciona del grupo consistente en dióxido de silicio finamente disperso, por ejemplo Aerosil R 974<sup>®</sup>, óxidos metálicos, óxido de titanio, óxido de zinc, silicato, silicato de aluminio, silicato de magnesio, talco, estearato, estearato de zinc, polietileno, poliestireno, polivinilpirrolidona insoluble, poli(ácidos acrílicos), por ejemplo Carbopol 934P<sup>®</sup>, aceites minerales, ceras de lana y polietilenglicoles de alto peso molecular. Un ejemplo de polietilenglicol preferido es Carbowax 1000<sup>®</sup>. Mediante la adición de disolventes

50 adecuados, y opcionalmente otros agentes auxiliares, se puede ajustar la viscosidad del preparado de sustancia activa. Son adecuados como disolvente, en principio, todos los disolventes orgánicos corrientes, por ejemplo etanol, alcohol isopropílico, hexano, heptano, acetato de etilo, éter de petróleo, gasolina, cetonas, acetona, glicerol, DEET (N,N-dietil-3-metilbenzamida), THF y muchos aceites tales como aceite de silicona, parafina, triglicéridos, aceite neutro o aceites vegetales. Para mejorar la disolución de la sustancia activa en el polímero, los sistemas

55 terapéuticos transdérmicos pueden contener uno o varios disolventes. Entran en consideración para ello polivinilpirrolidona soluble, Kollidon-acetato de vinilo, propilenglicol, oleato de etilo, 1,2-propanodiol, 1,3-butanodiol, Transcutol, monocaprilato de propilenglicol, Solketal, ácido oleico, 1-metilpirrolidona, glicerol, lactato de laurilo, triacetina, monooleato de glicerol, monooleato de sorbitán y trioleato de sorbitán. Se prefieren particularmente propilenglicol, butanodiol y lactato de laurilo.

60 Se entiende por un cuerpo hueco alargado, en el sentido de esta solicitud, un objeto cuya dimensión longitudinal supera a su diámetro. Típicamente tienen una longitud de algunos micrómetros. No obstante, ya se encuentran

disponibles cuerpos huecos de hasta 20 centímetros. Si se utilizan cuerpos huecos en forma de tampones de fieltro, almohadillas o compresas, los productos pueden tener también longitudes de hasta varios metros. El diámetro externo de los cuerpos huecos mide de 1 nm a 1.000 µm, preferiblemente de 10 nm a 500 µm, de manera particularmente preferida de 10 nm a 100 µm, de manera lo más particularmente preferida de 10 nm a 50 µm.

5 Se pueden utilizar, por ejemplo, fibras huecas, nanofibras, nanotúbulos, "buckytubos", nanotubos, tubos de carbono de escala nanométrica, nanotubos de carbono (NTC).

Los cuerpos huecos pueden tener una o varias paredes, formando la pared un anillo cerrado o una estructura en espiral, permaneciendo la sección transversal sustancialmente igual en toda la longitud del cuerpo hueco, y siendo preferiblemente circular. El grosor de pared depende del modo de producción, y se sitúa preferiblemente en el intervalo de 5 a 10% del diámetro externo. Preferiblemente, no están dotados de poros y, por lo tanto, deben ser considerados impermeables al medio de relleno. En los cuerpos huecos está previsto un medio de relleno o varios medios de relleno, por ejemplo un gas o una mezcla de distintos gases, un líquido o varios líquidos (disoluciones, suspensiones, emulsiones), un sólido o varios sólidos o preparados semisólidos (pastas, geles, pomadas, cremas, etc.). Dado que, en la realización preferida, el diámetro es extremadamente pequeño en comparación con la dimensión longitudinal, resulta irrelevante en cuanto a estanqueidad el que estén abiertos los extremos de los cuerpos huecos.

10

15

Dependiendo del modo de realización, los cuerpos huecos preferidos son plásticamente deformables solo en un grado predeterminado, hasta que aparecen grietas y finalmente los cuerpos huecos se rompen. Por tanto, presentan fragilidad. Se rompen al llegar a un radio o ángulo de flexión predeterminado, que se puede ajustar mediante la composición del material de pared de los cuerpos huecos, cuando se desprende el STT de la piel o por la presión del dedo u otro objeto sobre el STT que se halla sobre la piel. Con ello se consigue una rotura (sensible a la presión) y se inicia la activación o desactivación del sistema. Sin embargo, también se pueden utilizar otras opciones, por ejemplo sonido, calor, radiación o similares, como medios eficaces para destruir los cuerpos huecos. En un modo de realización de este tipo, las propiedades mecánicas de las fibras huecas son concebibles en toda la gama desde frágiles como el vidrio hasta elásticas como el caucho.

20

25

No existen límites a la elección de los materiales. Habitualmente, consisten en carbono, metales, óxidos metálicos o compuestos poliméricos, o combinaciones de los mismos. De manera particularmente preferida se utiliza un nuevo grupo de materiales, los ORMOCER (cerámicas orgánicamente modificadas), en donde están combinados componentes vítreos y poliméricos. El material compuesto consiste en una red inorgánica de silicio-oxígeno en la que están incorporados grupos moleculares orgánicamente reticulables, especiales. Las estructuras inorgánicas vítreas permiten el hilado del material. Los segmentos orgánicos procuran que las fibras puedan ser fácilmente modificadas en sus propiedades. Así, la gama de propiedades de las fibras huecas ORMOCER abarca desde frágiles como el vidrio hasta flexibles con elasticidad similar a la del caucho, desde estancas a los gases hasta muy permeables. En un modo de realización particular, la capa que contiene sustancia activa comprende adicionalmente, junto a los cuerpos huecos frágiles, también cuerpos huecos flexibles. Estos se pueden activar, como principio desencadenante, por aplicación de sonido, calor o radiación, y liberar su contenido.

30

35

La preparación de fibras huecas se realiza mediante técnicas conocidas para el técnico, por ejemplo mediante procedimientos de hilatura, donde se impulsa con aire comprimido una resina a través de una boquilla de hilado hueco. A continuación se endurece la fibra mediante radiación UV. Otros métodos son, por ejemplo, el electrohilado, en el que se aplica un voltaje elevado a una boquilla a través de la cual se bombea una disolución o masa fundida de material sintético, el proceso TUFT (del inglés "Tubes by Fiber Templates" (tubos mediante plantillas de fibra)) que se basa en revestir fibras plantilla y eliminar selectivamente la plantilla después de haber formado el cuerpo hueco, o el método WASTE (del inglés "Wetting Assisted Templating" (confección de plantilla asistida por mojadura)) en el que se mojan con una disolución o masa fundida de polímero las paredes de los poros de una plantilla porosa. Posteriormente, el cuerpo hueco así obtenido se puede funcionalizar adicionalmente por introducción selectiva de grupos funcionales en la pared interna o la pared externa de los cuerpos huecos.

40

45

- Los cuerpos huecos alargados así preparados, o bien se pueden incorporar en el STT como material suelto tal cual, o bien se pueden elaborar, como haces enteros, para dar hilos o esteras, y utilizarlos como capas planas, como películas, como estratificados o tejidos, almohadillas de forma plana tejidas, por ejemplo como material plano, por ejemplo tejido, a base de cuerpos huecos alargados rellenos, en forma de cinta o rollo, del que se obtiene el perfil a utilizar mediante un proceso combinado de sellado y/o estampado, sin que el medio de relleno salga de los cuerpos huecos alargados.
  - como material en forma de lámina, en el cual los cuerpos huecos alargados rellenos están insertados en un medio portador, por ejemplo de material sintético tal como poliuretano.
  - como capas planas a base de cuerpos huecos alargados (almohadillas) rellenos, con dimensiones definidas entre 0,1 y 200 cm<sup>2</sup>.
- 50
- 55

Para elaborar los cuerpos huecos en forma de las mencionadas capas planas, están disponibles las numerosas técnicas, suficientemente conocidas para el técnico, de la preparación de los STT. Los cuerpos huecos alargados rellenos se insertan en el STT en forma de un material suelto, mediante

- introducción directa en la masa para revestimiento antes del proceso de revestimiento
- introducción directa en el depósito de sustancia activa antes del proceso de revestimiento
- aplicación del material suelto sobre la matriz adhesiva sin secar
- aplicación del material suelto sobre la matriz adhesiva seca

5 Antes de cubrir el estratificado con la capa de respaldo, se puede realizar un cubrimiento de la capa de cuerpos huecos mediante una o varias capas adicionales.

En el caso más simple, el medio de relleno es una sustancia activa que está alojada en los cuerpos huecos alargados. Por plegadura o torsión del STT, los cuerpos huecos se rompen y se libera la sustancia activa de los cuerpos huecos. Esta construcción garantiza un almacenamiento seguro. No obstante, la liberación también se puede realizar por desintegración o perforación de los cuerpos huecos, pero depende de las propiedades de los cuerpos huecos. Mediante la construcción del STT que se ha puesto a disposición, el sistema se activa deliberadamente, de hecho, solo antes de su uso. Este modo de realización resulta particularmente ventajoso cuando se trata de sustancias activas sensibles o fácilmente volátiles, en particular nicotina, o existe una incompatibilidad con respecto a otro ingrediente del sistema. Son ejemplos de tales sustancias activas, en particular, nicotina, nitroglicerina, ácido salicílico, escopolamina, benztropina, fenfluramina, ciclopentamina, efedrina, selegilina, rasagilina, mecamilamina, memantina y otros.

Es común que se intente, de manera ilícita, acceder a la sustancia activa analgésica por extracción desde STT usados. En un modo de realización particular, el potencial de abuso de parches analgésicos, con contenido de opiáceos, se reduce significativamente mediante el objeto de la presente invención. En este modo de realización, en la matriz se encuentra la sustancia activa, y en los cuerpos huecos, como medio de relleno, una sustancia que destruye o inactiva por contacto la sustancia activa. Si ahora se retira de la piel el STT, a causa de la despegadura y la fuerte sollicitación mecánica (por flexión) del STT asociada a la misma, se produce la rotura de los cuerpos huecos. La sustancia se libera y entra en contacto con la sustancia activa. Esta se destruye irreversiblemente, por ejemplo a través de procesos de oxidación, o se inactiva por liberación de un antagonista. Son adecuados como agentes oxidantes, en particular, reactivos inorgánicos tales como permanganatos, por ejemplo permanganato de potasio, dióxido de manganeso, dióxido de plomo, tetraacetato de plomo, sales de cerio(IV), cromatos, ácido crómico, tetróxido de osmio, ácido nítrico, nitritos tales como nitrito de potasio, dióxido de selenio, peróxido de hidrógeno y otros peroxocompuestos, bromo, cloro, hipohaluros o azufre; preferiblemente permanganato de potasio, peróxido de hidrógeno y nitrito de potasio; oxidantes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, N-bromosuccinimida, quinonas, compuestos de yodo hipervalente, perácidos y perésteres, y también enzimas. Para una sustancia activa dada, el agente oxidante se selecciona preferiblemente sobre la base de su reactividad química con la sustancia activa. De este modo se evita eficazmente un aislamiento ilícito de la sustancia activa. La sustancia activa es, preferiblemente, una sustancia activa del grupo de los analgésicos, tales como, por ejemplo, narcóticos. Se mencionarán preferiblemente derivados de morfina, heroína y buprenorfina, o fentanilo y sus derivados sufentanilo y alfentanilo. En principio, se pueden utilizar también combinaciones de sustancias activas, para las que la aplicación mediante un STT sea la forma de administración adecuada.

En otro modo de realización preferido, en la capa de matriz que contiene sustancia activa están presentes al menos dos sustancias activas, hallándose al menos una de las sustancias activas en los cuerpos huecos alargados. Esta división resulta ventajosa cuando hay al menos dos sustancias activas no compatibles entre sí, y deben reunirse solo con breve antelación a su aplicación. Una ventaja particular que resulta de esta construcción consiste en que la rotura, desintegración o perforación de los cuerpos huecos tenga lugar preferiblemente sólo después de un intervalo de tiempo predeterminado, por ejemplo después de 6 a 36 o hasta 168 horas, y después se libere la sustancia activa con retraso respecto a la primera. Se trata así de un STT bifásico para una aplicación doble, con utilización simultánea del mismo STT para una aplicación repetida. Después de llevarlo puesto durante el primer período, se da inicio a la segunda fase del STT por rotura del cuerpo hueco (efectuado por el usuario) sobre la piel o bien después de desprender el STT y volver a pegar el STT.

En otro modo de realización preferido, en la capa que contiene sustancia activa está presente al menos una sustancia activa en forma de una de sus sales farmacológicamente activas. En los cuerpos huecos alargados se encuentra como medio de relleno una sustancia auxiliar básica que libera la sustancia activa a partir de la forma salina y por lo tanto la convierte en la forma farmacológicamente activa o farmacológicamente más activa. Este modo de realización preferido de la invención consiste, pues, en la producción *in situ* de una base de sustancia activa mediante la liberación, causada por la sustancia auxiliar básica, antes de la aplicación del STT. También la disposición inversa (sustancia activa en forma salina como medio de relleno en los cuerpos huecos alargados y sustancia auxiliar básica en la capa) es un modo de realización preferido de esta invención.

Otro modo de realización especialmente preferido prevé que las paredes de los cuerpos huecos alargados estén conformadas de manera semipermeable. De este modo, durante el tiempo en que se lleva puesto el STT se puede absorber agua, en forma de humedad cutánea, en los cuerpos huecos. A consecuencia de la entrada de agua en los cuerpos huecos por difusión del disolvente a través de la membrana semipermeable, se expanden estos en tal grado

que los cuerpos huecos estallan y liberan el medio de relleno. También pueden estar presentes en el STT, de manera adicional, cuerpos huecos semipermeables no rellenos, mediante los cuales ventajosamente se evita, o al menos se reduce, la disminución de la fuerza adhesiva del STT o una degradación de la sustancia activa, durante el tiempo en que se lleva puesto, a causa de la pérdida transepidérmica de agua cutánea.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Sistema terapéutico transdérmico que comprende una capa de respaldo impermeable a sustancias activas, una capa que contiene sustancia activa o varias capas que contienen sustancia activa, opcionalmente una capa protectora separable, conteniendo al menos una de las capas que contienen sustancia activa cuerpos huecos alargados, dotados de un medio de relleno o varios medios de relleno, caracterizado por que, por alteración de la estructura de los cuerpos huecos, se puede liberar el medio de relleno, o se pueden liberar los medios de relleno, desde estos.
- 10 2. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, caracterizado por que la alteración de la estructura de los cuerpos huecos se produce por aportación de energía mecánica, térmica, eléctrica, magnética, electromagnética o química.
3. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que la alteración de la estructura de los cuerpos huecos se produce por presión, calor, radiación, corriente o sonido, preferiblemente por presión o calor.
- 15 4. Sistema transdérmico según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el medio de relleno comprende al menos una sustancia activa y la liberación de la sustancia activa o las sustancias activas tiene lugar por rotura, desintegración o perforación de los cuerpos huecos.
- 20 5. Sistema transdérmico según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la capa que contiene sustancia activa contiene al menos dos sustancias activas, hallándose al menos una de las sustancias activas en los cuerpos huecos alargados y liberándose por rotura, desintegración o perforación de los cuerpos huecos, preferiblemente después de un intervalo de tiempo predeterminado.
6. Sistema terapéutico transdérmico según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el medio de relleno que se halla en el cuerpo hueco tiene la propiedad de inactivar la sustancia activa o las sustancias activas, y preferiblemente es un antagonista.
- 25 7. Sistema terapéutico transdérmico según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el medio de relleno que se halla en el cuerpo hueco tiene la propiedad de destruir la sustancia activa o las sustancias activas, y preferiblemente es un agente oxidante.
8. Sistema terapéutico transdérmico según las reivindicaciones 6 o 7, caracterizado por que el medio de relleno se libera de los cuerpos huecos sólo por la sollicitación mecánica del STT cuando se le retira de la piel, preferiblemente por rotura de los cuerpos huecos.
- 30 9. Sistema transdérmico según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la capa que contiene sustancia activa contiene al menos una sustancia activa en forma de una de sus sales terapéuticamente activas, hallándose en los cuerpos huecos la sustancia auxiliar básica que libera la sustancia activa a partir de la forma salina.
- 35 10. Sistema transdérmico según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la capa que contiene sustancia activa contiene una sustancia auxiliar básica que libera la sustancia activa a partir de la forma salina, hallándose en los cuerpos huecos al menos una sustancia activa en forma de una de sus sales terapéuticamente activas.
- 40 11. Sistema transdérmico según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la pared de los cuerpos huecos está conformada de manera semipermeable y, por una rotura de los cuerpos huecos, preferiblemente provocada por la entrada de agua en estos, libera el medio de relleno.
12. Sistema terapéutico transdérmico según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el diámetro externo de los cuerpos huecos mide de 1 nm a 1.000  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 10 nm a 500  $\mu\text{m}$ , de manera particularmente preferida de 10 nm a 100  $\mu\text{m}$ , de manera lo más particularmente preferida de 10 nm a 50  $\mu\text{m}$ .
- 45 13. Sistema terapéutico transdérmico según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que los cuerpos huecos están conformados de manera frágil y/o flexible.
14. Sistema terapéutico transdérmico según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que los cuerpos huecos se preparan a partir de fibras huecas ORMOCER.
- 50 15. Sistema transdérmico según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la capa que contiene sustancia activa tiene adicionalmente una capa de adhesivo por contacto en el lado orientado hacia la piel.