

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 185**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

B09B 3/00 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2009 PCT/EP2009/002205**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2009 WO09121514**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2009 E 09726650 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 2276477**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico autodegradable con funcionalidad y eficacia mejoradas**

30 Prioridad:

02.04.2008 DE 102008016804

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

31.10.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MAIER, STEPHAN y
WIRZ, MARGIT**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 688 185 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 autodegradable con funcionalidad y eficacia mejoradas

- 5 La invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico (STT) o denominado también emplastro transdérmico, que presenta la propiedad inherente de que se degrada por sí mismo tras su uso. El STT según la invención contiene un principio activo terapéutico, del grupo de los analgésicos o narcóticos, que se aproxima desde el sistema mediante difusión a la piel y entonces se aplica por vía transdérmica con fines terapéuticos.
- 10 Las aplicaciones transdérmicas con los principios activos buprenorfina y fenantilo son las formas farmacéuticas de elección para el tratamiento de dolores crónicos en la terapia a largo plazo. Mediante la administración continua de tales analgésicos altamente eficaces a través de la piel se suministra a un paciente con dolor de manera continua una dosis constante de analgésico, de modo que se eviten picos plasmáticos y valles plasmáticos. Esto tiene la ventaja de que mediante una concentración plasmática reducida pero suficiente del principio activo de que no aparecen ni efectos secundarios por sobredosis ni estados de dolor evitables debido a un suministro escaso. El experto en la técnica conoce, por ejemplo, los productos comerciales Transtec[®], pero también Durogesic[®] o Durogesic Smat, que han dado muy buen resultado desde hace ya mucho tiempo en la terapia del dolor.
- 15 Sin embargo, la desventaja de los STT en la terapia del dolor consiste en que, para mantener el denominado gradiente de concentración y con ello el nivel plasmático deseado para la terapia del principio activo durante toda la duración de tiempo de la aplicación de los STT, siempre tiene que estar contenida una cantidad de reserva mayor de principio activo en el STT que la que se administra realmente al paciente. Esto tiene como consecuencia, que los STT portátiles representan un potencial de abuso para, por ejemplo, los que están en el mundo de las drogas. Estos grupos de personas pueden perfectamente recopilar STT portátiles y extraerlos con los medios más primitivos, para obtener así el principio activo restante, todavía presente, y consumirlo de manera abusiva para satisfacer la adición a las drogas.
- 20 Por tanto, en el pasado no han faltado intentos para impedir este mal uso no controlado aconsejando a los pacientes a trocear los emplastos portados y suministrarlos a la canalización a través del váter. En este procedimiento resulta desventajoso que ni los legisladores ni los fabricantes de fármacos pueden garantizar que los pacientes sigan también de manera fiable esta recomendación, además la eliminación en masa a través de la canalización representa un problema medioambiental que no puede subestimarse.
- 25 Como consecuencia, se desarrollaron STT, que además del principio activo contenían también un antagonista (por ejemplo los documentos WO 2004/098576, WO 90/04965, WO 2004/037259). De este modo debía impedirse la obtención o extracción abusiva descrita anteriormente del principio activo calmante a partir de STT usados, o al menos dificultarse considerablemente. Sin embargo, estas medidas de protección han demostrado ser insuficientes para evitar el abuso de medicamentos, dado que el verdadero principio activo sigue pudiendo separarse con medios relativamente sencillos mediante precipitación fraccionada del antagonista.
- 30 El documento WO 2007/137732 describe un STT, que además de un principio activo contiene además un agente separado, que convierte el principio activo en inservible, en una disolución. Adicionalmente a esto está presente además un medio, que tras el uso del STT deja el camino libre para que el agente entre en contacto con el principio activo y lo convierta en inservible. La desventaja de esta solución por lo demás perfecta consiste en que el agente en disolución limita la capacidad de almacenamiento debido a su alta reactividad y que parcialmente también durante el transporte existe el peligro de un daño por salida de líquido.
- 35 Por tanto, la presente invención se basaba en el objetivo de proporcionar un STT, en el que tras el uso previsto siga siendo imposible una extracción abusiva del principio activo restante de la manera más completa posible y que adicionalmente pueda almacenarse sin problemas durante una duración de tiempo prolongada y además no permita que se produzcan daños durante el transporte por la salida involuntaria de agente disuelto en líquido.
- 40 Este objetivo se alcanza proporcionando un STT según la reivindicación 1, preferiblemente en forma de un emplastro transdérmico que debe aplicarse sobre la superficie de la piel del paciente que, tras su uso, es decir tras la retirada del STT de la superficie de la piel del paciente, se degrade por sí mismo. Un STT autodegradable significa según la solicitud, que el principio activo farmacológico restante contenido en el STT se degrada, se descompone químicamente y/o se convierte en inservible directa o indirectamente tras su uso. Sin embargo, a este respecto se garantiza también siempre que este proceso de degradación no se inicie ya antes o ya durante la aplicación transdérmica del STT.
- 45 Por consiguiente, el objeto de la invención es un sistema terapéutico transdérmico (STT) según la reivindicación 1. Objetos, que no están comprendidos por el alcance de protección de las reivindicaciones, no forman parte de la invención reivindicada.
- 50 La fase móvil provoca que el agente se active y se ponga en contacto en forma activada con el principio activo, que mediante este contacto se descompone, se degrada y así se convierte en inservible en su eficacia.
- 55
- 60
- 65

En el caso del agente se trata de una sustancia o de una mezcla de sustancias, que según la invención se encuentra como sólido o como pasta. El agente es una sustancia, que reacciona químicamente con el principio activo y la degrada de ese modo, concretamente un agente oxidante químico, como por ejemplo reactivos inorgánicos, tales como permanganatos, por ejemplo permanganato de potasio, dióxido de manganeso, dióxido de plomo, tetraacetato de plomo, sales de cerio (IV), cromatos, tetróxido de osmio, nitritos, tal como nitrito de potasio, dióxido de selenio, peroxocompuestos, hipohalogenuros o azufre; preferiblemente permanganato de potasio y nitrito de potasio. Pueden utilizarse oxidantes orgánicos, tales como dimetilsulfóxido, N-bromosuccinimida, quinonas, compuestos de yodo hipervalentes, perácidos y perésteres, pero también enzimas. Con el principio activo dado, el agente se selecciona preferiblemente debido a su capacidad de reacción química con el principio activo.

En el caso del principio activo se trata de un principio activo del grupo de los analgésicos, tales como, por ejemplo, narcóticos. Preferiblemente pueden mencionarse derivados de morfina, heroína y buprenorfina, o fenantilo y sus derivados sufentanilo y alfentanilo. Básicamente pueden usarse también todas las demás combinaciones de principio activo y agente, para las que una aplicación transdérmica a través de un STT sea una forma de administración adecuada.

La separación entre el principio activo y el agente se provoca mediante una capa permeable a los líquidos, pero impermeable a los sólidos, por ejemplo un papel, una membrana o un vellón. A este respecto, el vellón puede estar compuesto de fibras minerales, como por ejemplo vidrio, lana mineral, basalto, fibras animales como por ejemplo seda o lana, fibras vegetales como por ejemplo algodón o fibras químicas a partir de polímeros naturales (por ejemplo celulosa) y/o sintéticos. A este respecto, como plásticos sintéticos pueden utilizarse polímeros convencionales como por ejemplo poliamida, poliimida, politetrafluoroetileno, polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo) poliacrilatos o polimetacrilatos, poliestireno, poliéster o policarbonatos.

Al retirar el emplasto/STT de la piel del paciente se elimina la separación entre el principio activo y el agente en el sentido de que tiene lugar un acceso de líquido al agente o al menos se hace posible. El líquido se aproxima al agente, los disuelve, a este respecto lo activa y ayuda así a que el agente se mueva a través de, por ejemplo, el vellón, entre en contacto directo con el principio activo y a este respecto lo degrada.

El medio, que provoca o posibilita el acceso de líquido, es un medio mecánico, que puede aparecer en diferentes formas. Con este debe garantizarse, en cualquier caso, que con cada retirada del STT, concretamente de manera independiente de la dirección de retirada, el medio cumpla su función prevista, concretamente posibilitar directa o indirectamente la eliminación de la separación entre el principio activo y el agente, lo que sin embargo no puede pasar ya antes en el tiempo. Para ello, el medio presenta un gran número de zonas afiladas o puntiagudas. La forma no según la invención más sencilla de un medio de este tipo es una estrella.

Una estrella se representa a modo de ejemplo en la figura 1A. Una estrella de este tipo puede presentar puntas afiladas, púas o cantos, que a partir de un determinado radio de flexión o a partir de una determinada sollicitación mecánica del STT conducen a la perforación de al menos una capa adyacente, que puede ser, por ejemplo, una pared de una reserva de líquido o una lámina de separación, y provocan así o al menos posibilitan el acceso de líquido.

El medio mecánico para la perforación presenta según la invención un contorno externo romo y una zona interna afilada o puntiaguda.

Ejemplos de una geometría según la invención de este tipo se representan en la figura 1B y la figura 1C. Ambas representaciones muestran geometrías con un borde externo redondo, romo y por consiguiente no afilados, que se utilizan según la invención. Con ellos ya no existe concretamente el peligro de que la perforación tenga lugar involuntariamente de manera prematura durante la producción, durante el almacenamiento, durante el transporte o durante la manipulación prevista y por consiguiente el principio activo se degrade ya antes de su uso. Las zonas puntiagudas, afiladas, están protegidas en el interior de la geometría. Por consiguiente, en el caso de grandes radios de flexión y/o en el caso de una aplicación de fuerza reducida sobre el STT no se inicia la perforación. Solo al retirar el STT de la piel el radio de flexión es suficientemente pequeño o las fuerzas mecánicas que actúan son suficientemente grandes como para sacar de manera giratoria, mediante la torsión de la estructura con respecto a puntos de giro predeterminados por la geometría, la punta correspondiente en la zona interna un ángulo de como máximo 90° fuera del plano en la dirección de la capa adyacente. Debido a la tensión alcanzada en el sistema mediante la rigidez del material se consigue una perforación de al menos una capa adyacente.

A este respecto, es especialmente conveniente que el medio mecánico, con el que se provoca la perforación de al menos una capa adyacente, presente un tamaño adaptado a la extensión superficial del STT, preferiblemente solo es ligeramente más pequeño que la superficie interna del STT. Con ello se garantiza por un lado una flexibilidad suficiente del sistema, mientras que por otro lado la tensión alcanzada mediante la flexión en la estructura es suficiente para una perforación de la capa adyacente. Además, también es importante la relación de la longitud de la punta con respecto a la longitud total del medio en la dirección de la fuerza. Cuanto más corta sea la longitud de la punta, más sensible es el sistema, dado que con un acortamiento de la longitud de la punta aumenta su rigidez en

relación con la longitud total del medio. Mediante la aplicación de una fuerza, tal como una tracción hacia arriba al retirar el STT, se hace pivotar la punta con respecto a su punto de giro/sus puntos de giro y entonces se presiona en un ángulo agudo en el intervalo de desde 20 hasta 90° a través de al menos una capa adyacente.

5 Como material para el medio mecánico es adecuado, por ejemplo, un plástico flexible con una rigidez suficiente. Plásticos con propiedades correspondientes son, por ejemplo, polímeros convencionales tal como polietileno o polipropileno, poliésteres tal como poli(tereftalato de etileno), pero también otros polímeros tales como copolímeros de ciclo-olefina, poliacrilatos o polimetacrilatos, politetrafluoroetileno, PVC, policarbonato, poliestireno, perfluoroalcoxi, perfluoroetilenopropileno.

10 El grosor del material influye en la eficacia durante la utilización prevista. Los plásticos se utilizan en grosores de desde 100 hasta 1000 µm, preferiblemente desde 200 hasta 700 µm, de manera especialmente preferible desde 250 hasta 550 µm. Mediante la geometría preferida del medio, concretamente la relación de la longitud de la punta con respecto a la longitud total, y mediante la disposición de los puntos de giro se consigue a pesar de la rigidez del material una alta flexibilidad y una sensación de uso agradable del STT, sin que se pierda la funcionalidad de la autodegradación.

15 El STT según la invención presenta en principio una estructura de múltiples capas, para la que se explica a modo de ejemplo una variante posible en el ejemplo de realización adjuntado como figura 2.

20 La figura 2 muestra un corte perpendicular a través de un STT según la invención con una estructura de múltiples capas posible. Este comprende en la representación al menos una capa de cobertura superior por ejemplo permeable a los líquidos 1 de un tejido por ejemplo teñido con el color de la piel, que en su lado inferior está cubierto al menos por zonas con una capa adhesiva delgada, y una capa adhesiva inferior 6, que durante el uso previsto del STT está en contacto directo con la piel y en la que está almacenado el principio activo. El principio activo se administra desde allí a la capa más superior de la piel, la epidermis.

25 También es posible la configuración como emplasto de membrana, en el que entre un depósito de principio activo y la piel está dispuesta una membrana adhesiva, que administra el principio activo a la epidermis y que puede controlar la velocidad de la administración.

30 Entre la capa de cobertura superior 1 configurada por ejemplo de manera permeable a los líquidos por zonas y una capa de separación 3 impermeable a los líquidos por ejemplo en el estado de partida se encuentra al menos el medio mecánico para la perforación 2. Por debajo de la capa de separación 3 se encuentra un depósito 4 para el agente para degradar el principio activo, preferiblemente un agente oxidante en forma sólida, debajo un vellón 5 y debajo la capa adhesiva 6 ya mencionada anteriormente con el principio activo. Para el almacenamiento y el transporte del STT está prevista debajo de la capa adhesiva 6 además una lámina protectora transparente 7, que debe retirarse antes del uso del STT.

35 En otra forma de realización preferida de la invención, debajo de la capa de cobertura superior 1 puede estar dispuesta una bolsa sellada con una reserva de líquido, en la que puede encontrarse también el medio mecánico para la perforación.

40 Por lo demás, para la producción del STT o emplaste transdérmico según la invención pueden utilizarse todos los materiales, que el experto en la técnica conoce para tales sistemas.

45 Por consiguiente, para la producción del STT según la invención, el experto en la técnica puede recurrir básicamente a los materiales, procedimientos de producción y la estructura de los STT o emplastos transdérmicos conocidos por el estado de la técnica, que según la invención presentan adicionalmente una combinación adecuada de medio y agente (véase para ello: *Transdermale Pflaster*; *Spektrum der Wissenschaft* 10/2003, 42; *Transdermal Controlled Systemic Medications*, Y.W. Chien, *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, vol. 31; *Polymers in Transdermal Drug Delivery Systems*, S. Kandavilli *et. al.*, *Pharmaceutical Technology*, mayo de 2002, 62-80).

50 Una condición previa para la idoneidad de plásticos para tales aplicaciones médicas es, además de propiedades de material favorables, tales como resistencia mecánica, peso propio reducido y una capacidad de procesamiento suficientemente buena, por motivos de higiene en primera línea la buena capacidad de esterilización. Estos requisitos los cumplen de manera suficiente, por ejemplo, el polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), poliestireno, polimetacrilatos, poliamidas, poliésteres y policarbonatos.

55 La invención se explicará más detalladamente mediante los siguientes ejemplos, sin estar limitada a los mismos. Igualmente, las configuraciones especiales, descritas en los ejemplos, del STT según la invención pueden generalizarse individualmente o en combinación entre sí como características preferidas para la invención.

60 Ejemplo 1

65

5 A 1,14 kg de una disolución de un poliacrilato autorreticulante, compuesto por los monómeros acrilato de 2-etilhexilo, acetato de vinilo, acrilato de butilo y ácido acrílico en la mezcla de los disolventes orgánicos acetato de etilo, heptano e isopropanol/tolueno, se le añadieron 100 g de ácido levulínico, 150 g de oleato de oleílo, 100 g de polivinilpirrolidona, 150 g de etanol, 200 g de acetato de etilo y 100 g de base de buprenorfina. Esta mezcla se agitó hasta la homogeneización a lo largo de una duración de tiempo de aproximadamente 2 horas. Tras la homogeneización se aplicó la mezcla sobre el lado siliconado de una lámina de poliéster de 100 μm , a continuación de esto se eliminaron los disolventes mediante un secado de 10 minutos a 70°C en la estufa de secado. El grosor de aplicación en el recubrimiento se seleccionó de tal manera que tras eliminar los disolventes se obtenía como resultado un peso por unidad de superficie de aproximadamente 80 g/m². Tras la eliminación de los disolventes se cubrió el laminado compuesto por una lámina de poliéster siliconada y una capa polimérica que contiene principio activo con una segunda lámina de poliéster, siliconada más débilmente. Después se cortó el laminado así producido en cuadrados con una longitud de borde de 5 x 5 cm. La lámina de poliéster siliconada de 5 x 5 cm de tamaño se retiró entonces en un lado del laminado y se pegó de manera centrada un material permeable a los líquidos, absorbente, por ejemplo de 4 x 4 cm de tamaño, por ejemplo un vellón. Sobre el vellón permeable a los líquidos, se colocó entonces una bolsa de papel de filtro gofrada en el lado de borde, llena de permanganato de potasio en forma de polvo, que estaba diseñada de tal manera que en su superficie total era más pequeña que la capa polimérica que contiene principio activo.

20 Sin limitar la invención, la bolsa puede presentar medidas de 4 x 4 cm. Ahora se colocó sobre la bolsa llena de permanganato de potasio una capa de separación impermeable a los líquidos con un tamaño de 5 x 5 cm y se pegó en los bordes con la capa polimérica que contiene principio activo. Entonces se puso encima una cruz de Malta de cuatro puntas, como se representa en la figura 1C, de material polimérico duro. En una etapa de trabajo posterior se pegó entonces además una lámina de cobertura superior permeable a los líquidos en forma de un laminado, compuesto por una capa de adhesivo de contacto sin principio activo aplicada por zonas y tejido teñido con el color de la piel, grosor = 21 μm , de tal manera que la capa de adhesivo de contacto sin principio activo sobresale por el borde de la capa polimérica que contiene principio activo por todos los lados. Finalmente se retiró la segunda lámina de poliéster siliconada todavía presente con un tamaño de 5 x 5 cm de la capa polimérica que contiene principio activo y se sustituyó por una lámina protectora con las mismas dimensiones que la lámina de cobertura superior.

30 Si el STT se aplica en el marco de su propósito de uso previsto, en primer lugar tiene que retirarse la capa de poliéster siliconada (lámina protectora), lo que es posible fácilmente. Si el STT se pega sobre la piel de un paciente, entonces la capa de separación impermeable a los líquidos permanece en primer lugar inalterada. No es posible un acceso de líquido al polvo de permanganato de potasio. Sin embargo, si tras la duración de aplicación de desde 1 hasta 7 días se retira el STT de la piel del paciente, entonces al menos una punta de la cruz de Malta de cuatro puntas debido a la rigidez del material polimérico penetra a través de la capa de separación y la perfora obligatoriamente. Debido a la geometría de la cruz de Malta se garantiza que la capa de separación se perfora, en cualquier caso, independientemente de en qué dirección se retire el STT del paciente.

40 Cuando el STT usado se pone entonces en agua, el agua puede penetrar a través de la lámina de cobertura y la perforación en la capa de separación en el STT, disolver el permanganato de potasio y transportarlo a través del vellón absorbente en el plazo de poco tiempo al principio activo restante en la capa adhesiva inferior. Allí se inicia inmediatamente un proceso de oxidación, que en el caso de, por ejemplo, buprenorfina conduce a su degradación oxidativa. Mediante la colocación del STT usado en agua se garantiza así que el principio activo no puede usarse indebidamente.

45 Ejemplo 2

50 Se repitió el ejemplo 1 con la diferencia de que entre la capa de cobertura superior y la bolsa con el permanganato de potasio en forma de polvo se pegó una bolsa estanca a los líquidos, completamente sellada, llena de la cruz de Malta y una cantidad de 1,5 ml de agua. Al retirar el STT usado de la piel del paciente, al menos una punta de la cruz de Malta penetra a través de la pared inferior de la bolsa de líquido y provoca así la salida del agua, que entra en contacto inmediatamente con el permanganato de potasio dispuesto debajo.

55 En esta forma de realización de la invención, el paciente no tiene que poner el STT usado en agua, para iniciar la operación de degradación, sino que se degrada automáticamente por sí mismo al retirarlo tras su uso.

REIVINDICACIONES

1.- Sistema terapéutico transdérmico (STT) autodegradable que contiene

- 5 - al menos un principio activo, que es un analgésico o narcótico,
- al menos un agente que convierte el principio activo en inservible, que es un agente oxidante y se encuentra como sólido o pasta,
- 10 - al menos una separación entre el principio activo y el agente que convierte el principio activo en inservible, siendo la separación una capa, que es permeable a los líquidos e impermeable a los sólidos y
- al menos un medio mecánico para la perforación de al menos una capa adyacente del STT, presentando el medio para la perforación un contorno externo romo y una zona interna afilada o puntiaguda y que está dispuesta por encima de una capa de separación impermeable a los líquidos,

15 provocando el medio para la perforación que al retirar el STT tras su uso se perfore al menos una capa adyacente del STT, y se provoque o se posibilite el acceso de una fase móvil, que es un líquido, al agente que convierte el principio activo en inservible, con lo que se elimina la separación entre el principio activo y el agente que convierte el principio activo en inservible, de modo que así entran en contacto entre sí el principio activo y el agente que convierte el principio activo en inservible y mediante este contacto se degrada el principio activo.

20 2.- Sistema terapéutico transdérmico autodegradable según la reivindicación 1, caracterizado porque el principio activo y el agente que convierte el principio activo en inservible, tras la retirada del STT de la piel del paciente, reaccionan químicamente entre sí en presencia de una fase móvil.

3.- Sistema terapéutico transdérmico autodegradable según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el principio activo es un derivado de morfina, heroína o buprenorfina.

30 4.- Sistema terapéutico transdérmico autodegradable según una o según varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el principio activo es fenantilo, sufentanilo o alfentanilo.

35 5.- Sistema terapéutico transdérmico autodegradable según una o según varias de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el agente que convierte el principio activo en inservible es permanganato de potasio.

6.- Sistema terapéutico transdérmico autodegradable según una o según varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la fase móvil es agua.

40 7.- Sistema terapéutico transdérmico autodegradable según una o según varias de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el medio mecánico para la perforación presenta un gran número de zonas afiladas o puntiagudas.

45 8.- Sistema terapéutico transdérmico autodegradable según una o según varias de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el medio mecánico para la perforación presenta una forma estrellada.

50 9.- Sistema terapéutico transdérmico autodegradable según la reivindicación 1, caracterizado porque en el medio mecánico para la perforación al retirar el STT de la piel mediante la torsión de su estructura con respecto a puntos de giro predeterminados por su geometría se saca de manera giratoria al menos una punta dispuesta de manera correspondiente en la zona interna un ángulo de como máximo 90° fuera del plano en la dirección de la capa adyacente y así se provoca una perforación de al menos una capa adyacente.

FIG. 1A

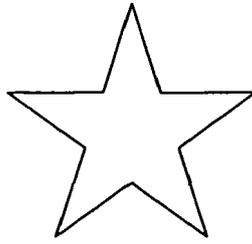


FIG 1B

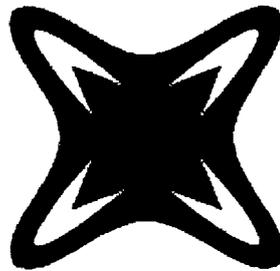


FIG 1C

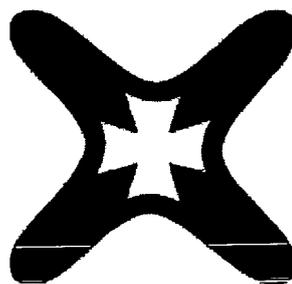


FIG 2

