

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 313**

51 Int. Cl.:

<b>A61F 13/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/70</b>	(2006.01)
<b>A61L 15/44</b>	(2006.01)
<b>A61F 7/00</b>	(2006.01)
<b>H05B 3/34</b>	(2006.01)
<b>A61F 13/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.04.2016 PCT/EP2016/057756**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2016 WO16162481**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2016 E 16719025 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2019 EP 3280371**

54 Título: **Parche calefactable eléctricamente**

30 Prioridad:

**08.04.2015 EP 15162818**

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

**18.02.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KLAFFENBACH, PETER**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 743 313 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

Parche calefactable eléctricamente

5 La invención se refiere a parches, que incluyen parches con sustancias activas, y a procedimientos para su preparación. En particular, la invención se refiere a parches adhesivos y con sustancias activas que se calientan eléctricamente.

10 Al calor se le atribuye un efecto curativo. Las terapias de calor, por lo tanto, forman parte de los procedimientos médicos más antiguos. A diferencia de la hipertermia terapéutica, la terapia de calor médica se aplica localmente, por ejemplo, para enfermedades del sistema musculoesquelético o daños causados por sobrecarga. En la medicina, al calor se le atribuyen principalmente a los siguientes efectos: Relajación muscular, mejora de la circulación sanguínea, reducción de la viscosidad del líquido articular, mejora de la elasticidad del tejido conjuntivo de colágeno y alivio del dolor.

15 Para la terapia de calor local, se aplican habitualmente ciertos portadores, que han sido calentados de antemano, a las zonas del cuerpo a tratar como acumuladores de calor latente durante varios minutos a varias horas. Ejemplos de acumuladores de calor latente son los cojines de grano, las fangoterapias o los geles que acumulan calor. Para una terapia de calor local, sin embargo, también se pueden usar almohadillas térmicas, cuyos ingredientes emiten calor durante 24 horas a través de un procedimiento de oxidación acelerada. Además, los receptores específicos de la piel  
20 también pueden ser estimulados con una sustancia portadora que contenga capsaicina, por ejemplo, un ungüento o un parche, para crear una sensación subjetiva de calor.

25 Los parches son especialmente adecuados para la terapia con calor local porque su superficie adhesiva se puede adherir a la piel del paciente para que no resbale y permanezca en contacto con la superficie de la piel del paciente incluso cuando éste se mueve.

También se sabe que el aporte de calor puede mejorar la administración transdérmica de una sustancia activa farmacéutica. Sin embargo, los acumuladores de calor latente usados para estos fines no permiten un suministro de calor controlado y/o controlable, ya que, por ejemplo, no es posible un ajuste exacto de una temperatura objetivo ni el  
30 mantenimiento constante de una determinada temperatura objetivo durante un período más largo de hasta varias horas. Si el acumulador de calor latente está integrado de forma fija en un parche, no es posible interrumpir el suministro de calor sin tener que retirar el parche de la piel del paciente.

35 La presente invención, por lo tanto, tenía por objetivo proporcionar un parche para un suministro de calor local, donde el parche permite un control de temperatura controlable incluso durante varias horas, sin tener que retirar el parche de su sitio de aplicación.

40 La publicación WO 99/15101 A1 da a conocer un parche de varias capas con propiedades cicatrizantes y analgésicas. Este parche presenta al menos una capa conductora de electricidad que es flexible y está compuesto de fibras plateadas o de una mezcla de fibras plateadas y no metalizadas.

45 La publicación WO 03/039417 A2 da a conocer un apósito calentable que presenta un elemento calefactor textil eléctricamente conductivo y un circuito de control para controlar el textil eléctricamente conductivo. El textil eléctricamente conductivo entra en contacto directo con la piel del paciente o está dispuesto junto a la capa que entra en contacto con la piel del paciente.

50 La publicación WO 94/15668 A1 describe una mascarilla corporal de estimulación eléctrica con una bolsa flexible formada por un paño aislante de la electricidad y un dispositivo para incorporar un medio de transferencia de calor. La bolsa presenta una primera superficie con una barrera de humedad para separar un medio de transferencia de calor enfriado de un cuerpo que está en contacto y una segunda superficie con medios aislantes para separar un medio de transferencia de calor calentado de un cuerpo que está en contacto para evitar quemaduras en la piel. El dispositivo para disponer y presionar la primera superficie de la bolsa flexible contra una parte del cuerpo está diseñado para presionar la primera o segunda superficie de la bolsa flexible contra una parte del cuerpo. La mascarilla corporal incluye además un electrodo eléctrico flexible de estimulación nerviosa y muscular fijado en la bolsa flexible en una posición  
55 que permite un contacto directo entre el electrodo de estimulación y la parte del cuerpo, cuando la primera o segunda superficie de la bolsa flexible se presiona contra la parte del cuerpo estando un cable conductor conectado eléctricamente con el electrodo flexible de estimulación nerviosa y muscular.

60 El documento US 2003/0186608 A1 da a conocer un tejido con propiedades analgésicas que se produce a partir de un hilo eléctricamente conductivo y un hilo no eléctricamente conductivo. El tejido puede incorporarse a productos textiles como vendas, bandas de soporte y prendas de vestir.

65 Con la publicación WO 2004/107816 A1 se da a conocer un dispositivo que es adecuado para la administración tópica de una sustancia activa y que contiene un elemento calefactor transpirable. El elemento calefactor transpirable es un tejido metalizado. El elemento calefactor plano se aplica sobre una capa de contacto con la piel o con la herida y se cubre con una capa adhesiva. El elemento calefactor es una pista conductora metálica enrollada en un tejido grabado.

La capa de contacto con la piel puede contener una sustancia activa microencapsulada que puede ser liberada de las microcápsulas en fusión por activación por calor y liberada en la piel. Sin embargo, la pista conductora metálica enrollada como elemento caliente da lugar a una distribución del calor que no es lo suficientemente homogénea.

5 Los textiles eléctricamente conductivos con distribución tridimensional de fibras se proponen en el documento DE 20 2013 006 258 U1 como un dispositivo para producir superficies calentables para un calentamiento uniforme de moldes de plástico en la fabricación de componentes compuestos de plástico de fibra termoplástica o termoestable.

El documento WO 2005/044141 A2 describe un apósito calentable eléctricamente.

10 Por lo tanto, la presente invención también tenía por objetivo proporcionar un parche que fuera capaz de generar calor, en el que la distribución de calor sobre la superficie, en particular la superficie de contacto con la piel del parche, fuera lo más homogénea posible.

15 El objetivo se logra según un primer aspecto de la invención mediante un parche calentable eléctricamente según la reivindicación 1.

Según un segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para producir parches calentables eléctricamente según la reivindicación 8. Según un tercer aspecto, la invención se refiere al uso de un tejido textil eléctricamente conductivo, según la reivindicación 10.

20 Según otro aspecto, la invención se refiere a un parche calentable eléctricamente, según una de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en terapia de calor local.

25 Según otro aspecto, la invención se refiere a un parche calentable eléctricamente, según una de las reivindicaciones 1 a 7 para mejorar la permeación de la piel para una sustancia activa contenida en el parche.

Además, se da a conocer el uso de parches que comprenden una capa adhesiva de contacto con la piel y un tejido textil eléctricamente conductivo en el que las fibras conductoras de la electricidad están en contacto entre sí para administrar al menos una sustancia activa contenida en el parche en y/o sobre la piel de un mamífero.

30 Además, se dan a conocer procedimientos para administrar calor y/o al menos una sustancia activa en y/o sobre la piel de un mamífero mediante un parche calentable eléctricamente que comprende una capa adhesiva de contacto con la piel y un tejido textil eléctricamente conductivo en el que las fibras conductoras de la electricidad estén en contacto entre sí. Un parche según el primer aspecto se define como un elemento plano, flexible, preferentemente adhesivo, que pueda aplicarse sobre la piel de un mamífero, preferentemente un humano. Para los fines de la presente descripción, el término "parche" incluye los denominados parches adhesivos y lo que se conoce como parches medicamentosos. Los parches adhesivos son cintas textiles adhesivas que se usan habitualmente para fijar vendajes o artículos a la piel de un paciente. Un parche medicamentoso es un elemento plano, flexible y preferentemente adhesivo que contiene al menos una sustancia activa farmacéutica que se libera del parche medicamentoso después de su aplicación y se administra en o sobre la piel del paciente.

35 Los parches en el sentido de la presente descripción no se usan para cubrir heridas, sino que se adhieren a la piel intacta. El término "parche" en el sentido de la presente descripción no incluye, por lo tanto, los apósitos para heridas ya preparados en los que un trozo del apósito está unido a una cinta adhesiva de tela o plástico.

45 El parche según el primer aspecto es un parche calentable eléctricamente. Esto significa que el parche puede generar calor cuando una corriente eléctrica fluye a través de al menos una parte o componente del parche.

50 El parche según el primer aspecto comprende una capa adhesiva de contacto con la piel y un tejido textil eléctricamente conductivo, en el que las fibras conductoras de la electricidad están en contacto entre sí. La capa adhesiva de contacto con la piel es la capa del parche con la que se fija el parche en la piel del paciente o sobre la misma. La capa de contacto con la piel comprende o consiste en un adhesivo tolerado por la piel. El adhesivo tolerado por la piel puede seleccionarse del grupo de adhesivos que comprende poliácridatos, polimetacrilatos, siliconas, poliisobutilenos y sus mezclas.

55 El parche también comprende un tejido textil eléctricamente conductivo en el que las fibras eléctricamente conductoras están en contacto entre sí. Este tejido plano es capaz de generar calor si forma parte de un circuito eléctrico y si fluye corriente eléctrica a través del mismo. El tejido textil eléctricamente conductivo es flexible y, por lo tanto, se adapta al contorno de la superficie sobre la que se fija el parche, de modo que se puede garantizar un calentamiento de la zona de la piel lo más uniforme posible y el paciente no percibe el parche como un cuerpo extraño demasiado molesto.

60 Según la invención, el tejido textil eléctricamente conductivo, en el que las fibras eléctricamente conductoras están en contacto entre sí, forma la capa posterior del parche. Esta realización representa la forma más sencilla del parche, que es comparativamente sencilla y económica de fabricar.

65

5 En una realización alternativa no según la invención, el parche comprende una capa adhesiva de contacto con piel, un tejido textil eléctricamente conductor y adicionalmente una capa posterior. En esta realización, el tejido textil eléctricamente conductor, en el que las fibras eléctricamente conductoras están en contacto entre sí, no representa la capa posterior del parche. En esta realización, el tejido textil eléctricamente conductor es una capa adicional. Esta realización es particularmente ventajosa en realizaciones de parches que reciben una sustancia activa farmacéutica porque la capa posterior puede elegirse de manera que sea impermeable al fármaco.

10 Según una realización adicional y/o alternativa no según la invención, la capa posterior adicional es un tejido textil o una película de polímero, preferentemente una película de polímero impermeable para la sustancia activa. El tejido textil es en otra realización, un tejido, una tela Vlies o tejido de punto por urdimbre de fibras naturales, fibras sintéticas o de una mezcla de fibras naturales y sintéticas. Según otra realización no según la invención, la película de polímero está perforada. Un tejido textil o una película de polímero perforada como capa posterior del parche interfiere con el intercambio de gases o el suministro de oxígeno a la piel menos que una capa posterior de una película de polímero no perforada.

15 En una realización adicional y/o alternativa, el parche presenta una capa de aislamiento térmico. Una capa de aislamiento térmico asegura que el calor generado por el parche se libera sustancialmente hacia la piel. La superficie libre del parche después de la aplicación del parche se calienta menos, lo que es agradable para el paciente. Además, se necesita menos energía eléctrica para mantener una temperatura determinada. Por lo tanto, una fuente de energía dada puede ser usada por más tiempo o se pueden usar fuentes de energía de potencia más baja, que generalmente son más pequeñas y/o de peso más ligero.

20 En una realización no según la invención del parche, la capa de aislamiento térmico está dispuesta en la cara de la superficie del tejido textil eléctricamente conductor que no está orientada hacia la piel del paciente. En una configuración de esta realización que no es según la invención, la capa posterior del parche está configurada como una capa de aislamiento térmico, particularmente en el caso de realizaciones de parches en las que el tejido textil eléctricamente conductor no forma la capa posterior del parche. En el caso de una configuración alternativa no según la invención de la realización, la capa de aislamiento térmico es una capa que está presente además de la capa posterior y de esta manera está dispuesta entre el tejido textil eléctricamente conductor y la capa posterior. Un parche según esta realización que no es según la invención presenta de esta manera una capa adhesiva de contacto con piel, un tejido textil eléctricamente conductor, una capa de aislamiento térmico y una capa posterior.

25 La capa de aislamiento térmico puede ser, por ejemplo, una capa de espuma de polímero. La espuma de polímero para la capa de aislamiento térmico puede ser una espuma de poro abierto, es decir, una espuma de polímero en la que los poros están conectados abiertamente entre sí, o una espuma de poro cerrado en la que los poros individuales no están conectados abiertamente entre sí.

30 En una realización adicional y/o alternativa, el parche presenta una capa protectora removible que cubre la capa adhesiva de contacto con la piel del parche antes de su aplicación. La capa protectora removible debe ser removida de la superficie adhesiva del parche antes de su uso.

35 En una realización adicional y/o alternativa que no es según la invención, el tejido textil eléctricamente conductor está dispuesto entre la capa adhesiva de contacto con piel y la capa posterior. En otra realización que no es según la invención, el tejido textil eléctricamente conductor está insertado en la capa adhesiva de contacto con la piel.

40 El tejido textil eléctricamente conductor es un tejido con una distribución tridimensional de fibras. Esto significa que las fibras se cruzan o se solapan en el tejido textil. Como resultado, las fibras eléctricamente conductoras del tejido textil en el tejido textil están en contacto entre sí, de modo que una corriente eléctrica puede fluir sobre toda la superficie del tejido textil y el tejido textil puede calentarse de la manera más uniforme posible. El término "estar en contacto entre sí" abarca tanto el contacto directo de fibras eléctricas en sus puntos de intersección como las configuraciones, en las que en los puntos de intersección se encuentra un material eléctricamente conductor entre dos fibras eléctricamente conductoras del tejido textil que se están cruzando.

45 El tejido textil es un tejido de punto por urdimbre, un tejido de punto, una trenza, un tejido unido bidireccional o multidireccional, un fieltro o una tela Vlies (tela Vlies de fibra o tela Vlies tejida) de fibras.

50 Según una realización preferida, el tejido es un tejido liso, tejido de sarga o tejido satinado. Con especial preferencia, el tejido es un tejido satinado de curso 5 o 8. La ventaja del tejido satinado es, por un lado, que es especialmente fácil de cubrir y, por otro, que se puede colocar orientado en el parche de manera que el mayor número posible de fibras conductoras de electricidad se encuentren lo más cerca posible de la superficie del parche que entra en contacto con la piel del paciente.

55 En una realización alternativa y/o adicional, el tejido textil eléctricamente conductor se selecciona del grupo de tejidos textiles que consiste

60 a). exclusivamente en fibras eléctricamente conductoras;

- b). en mezclas de fibras eléctricamente conductoras y no conductoras; y
- c) en uno o varios tejidos textiles eléctricamente no conductoras que estén provistos de aglutinantes adhesivos eléctricamente conductoras y partículas eléctricamente conductoras, preferentemente partículas metálicas, que estén fijadas de forma tridimensional y duradera en el tejido textil.

5 Por "fibras eléctricamente conductoras" se entiende fibras que pueden conducir corriente eléctrica. Las fibras eléctricamente conductoras son, por ejemplo, fibras que consisten en un material eléctricamente conductor, por ejemplo, un metal, una aleación o un plástico eléctricamente conductor. El término "fibras eléctricamente conductoras", sin embargo, también incluye las fibras que comprenden al menos un núcleo eléctricamente conductor encapsulado  
 10 en un material eléctricamente no conductor. El al menos un núcleo conductor de la fibra eléctricamente conductiva consiste en un material eléctricamente conductor, por ejemplo, un metal, una aleación o un plástico eléctricamente conductor. El término "fibras eléctricamente conductoras", sin embargo, también incluye las fibras que presentan al menos un núcleo eléctricamente no conductor cubierto por un material eléctricamente conductor. El material eléctricamente conductor para la cubierta eléctricamente conductiva puede ser un metal, una aleación o un plástico eléctricamente conductor. Un ejemplo de estas fibras son las fibras de poliamida recubiertas de plata.

El parche según el primer aspecto de la invención es un parche eléctricamente calentable. Esto significa que se puede generar calor aplicando una tensión eléctrica al tejido textil eléctricamente conductor del parche y al flujo de corriente resultante. En este caso, la temperatura que se puede generar con el tejido textil eléctricamente conductor, preferentemente medida en la superficie del tejido textil eléctricamente conductor, a una tensión o intensidad de corriente dada es ajustable a través del tipo y la proporción de fibras eléctricamente conductoras o fibras recubiertas de metal y fibras eléctricamente no conductoras. Como regla general, cuanto menor sea la proporción de fibras y/o partículas eléctricamente conductoras en el tejido textil eléctricamente conductor, mayor será la temperatura que se alcanzará.  
 20 De forma alternativa o adicional, el grado de calentamiento de un determinado tejido textil eléctricamente conductor puede ser ajustado por la tensión y/o la intensidad de corriente aplicada al tejido textil eléctricamente conductor. Según una realización, la tensión que se aplica al tejido textil eléctricamente conductor durante la aplicación del parche es de al menos 1,35 V y preferentemente de menos de 3,6 V, con especial preferencia de menos de 3,0 V. La tensión se aplica al tejido textil durante la aplicación del parche. Cuando se usan baterías comunes, la tensión es de aproximadamente 1,35 V, 1,4 V, 1,5 V, 1,55 V o 3,0 V, dependiendo de la batería.

En una realización, el calentamiento del tejido textil eléctricamente conductor se puede ajustar de manera que la temperatura, medida en la superficie del tejido textil eléctricamente conductor, no supere un valor de 50 °C. Preferentemente el calentamiento del tejido textil eléctricamente conductor se establece de tal manera que la temperatura, medida en la superficie del tejido textil eléctricamente conductor, no supere un valor de 45 °C, preferentemente un valor de 40 °C, con especial preferencia un valor de 37 °C, con muy especial preferencia un valor de 35°C y siendo sumamente preferible un valor de 32 °C.

La resistencia del área o superficie del tejido textil eléctricamente conductor y, por lo tanto, el tiempo de calentamiento a una tensión y superficie de calentamiento dada se puede ajustar mediante la elección del componente de fibra eléctricamente no conductor.

Cuanto mayor sea la proporción de fibras eléctricamente no conductoras en la mezcla de fibras eléctricamente conductoras o revestidas de metal y fibras eléctricamente no conductoras, mayor será el tiempo de calentamiento a una determinada tensión y superficie de calentamiento para alcanzar una determinada temperatura superficial en el tejido.

Según una realización adicional y/o alternativa, el tejido textil eléctricamente conductor está incorporado en una capa de resina o de polímero. Según otra realización adicional y/o alternativa, el tejido textil eléctricamente conductor se impregna o se empapa con una resina o polímero.

Según una realización adicional, la resina o polímero presenta al menos un relleno eléctricamente conductor. Se puede seleccionar al menos un relleno eléctricamente conductor del grupo que consiste en grafito, hollín, nanotubos de carbono y partículas metálicas. Con este al menos un relleno eléctricamente conductor se produce un tejido textil eléctricamente conductor basado en una resina o polímero, con la que se puede conseguir una distribución de calor particularmente homogénea sobre la superficie del tejido (textil o reforzado con textiles).

En una realización adicional y/o alternativa, el tejido textil eléctricamente conductor está provisto de electrodos en puntos adecuados a través de los cuales se puede establecer contacto con el tejido textil eléctricamente conductor mediante una fuente de tensión y/o un componente electrónico para controlar el suministro de energía del tejido textil eléctricamente conductor.

La toma de contacto con el tejido textil eléctricamente conductor con electrodos se puede hacer mediante cosido, soldadura o adhesión de los electrodos a/sobre el tejido textil eléctricamente conductor. El contacto debe realizarse de tal manera que la resistencia de contacto entre el contacto eléctrico y el textil eléctricamente conductor sea lo más baja posible para evitar de forma fiable pérdidas de energía y lugares con mayor calentamiento. Los electrodos están

dispuestos preferentemente como conductores paralelos en el tejido textil eléctricamente conductivo.

- 5 En una realización adicional y/o alternativa, el parche comprende una fuente de tensión que se puede conectar eléctricamente con el tejido textil eléctricamente conductivo. Preferentemente, la fuente de tensión es una fuente de corriente continua. La fuente de corriente continua puede ser una batería. Especialmente adecuadas son las denominadas pilas de botón, es decir, pilas electroquímicas con sección transversal redonda cuya altura total es inferior al diámetro total. Los ejemplos de pilas de botón adecuadas son:

Tipo de pila	Designación IEC	Ejemplo	Tensión
Pila de óxido de mercurio-zinc	MR	MR52	1,35 V
Pila de zinc-aire	PR	PR41	1,4 V
Pila alcalina de manganeso	LR	LR44, L1154	1,5 V
Pila de óxido de plata-zinc	SR	SR44, SR1154	1,55 V
		CR2032	3,0 V
Pila de litio-dióxido de manganeso	CR	CR2450	3,0 V
Pila de monofluoruro de carbono-litio	BR	BR2016	3,0 V

- 10 En una realización adicional y/o alternativa, el parche comprende un interruptor con el que el circuito entre el tejido textil eléctricamente conductivo y la fuente de tensión puede cerrarse y/o interrumpirse nuevamente. En esta realización, el parche tras su aplicación en la piel del paciente puede generar en cualquier momento calor o la generación de calor se puede interrumpir si es necesario, sin necesidad de retirar el parche de la piel.
- 15 En una realización adicional y/o alternativa, el parche presenta además de una fuente de tensión una tira aislante que interrumpe el circuito entre la fuente de tensión y el tejido textil eléctricamente conductivo. Esta tira aislante consiste en un material eléctricamente no conductivo, preferentemente un plástico eléctricamente no conductivo. La tira de aislamiento es extraíble. Esto significa que la tira aislante se puede extraer sin tener que abrir una cobertura o similar, y la extracción de la tira aislante cierra el circuito entre la fuente de tensión y el tejido textil eléctricamente conductivo.
- 20 Esta tira aislante se puede retirar inmediatamente antes de aplicar el parche.

En una realización adicional y/o alternativa, el parche comprende un sistema electrónico de control y regulación con el que se puede mantener constante la temperatura del tejido textil.

- 25 En otra realización adicional y/o alternativa, el parche comprende un indicador óptico del funcionamiento. El indicador óptico del funcionamiento se usa para indicarle al usuario que el parche está funcionando correctamente. El indicador óptico del funcionamiento puede ser, por ejemplo, un diodo emisor de luz que se ilumina cuando el circuito entre la fuente de tensión y el tejido textil eléctricamente conductivo está cerrado y fluye corriente eléctrica. Un indicador óptico del funcionamiento alternativo y/o adicional puede ser una tira de medición de temperatura que indica la temperatura, preferentemente la temperatura en la superficie del tejido textil eléctricamente conductivo.
- 30

- El parche contiene al menos una sustancia activa farmacéutica. Los parches que contienen una sustancia activa farmacéutica también se conocen como sistemas terapéuticos transdérmicos o parches con sustancias activas. Se trata de dispositivos capaces de administrar una sustancia activa, preferentemente una sustancia activa farmacéutica, a una velocidad constante o, al menos, aproximadamente constante hacia y a través de la piel del usuario/paciente durante un período de tiempo prolongado.
- 35

- En una realización del parche con una sustancia activa, la capa adhesiva de contacto con la piel está formada por una matriz de polímero adhesiva que también contiene al menos una sustancia activa o al menos una de las sustancias activas. En una realización adicional y/o alternativa, la capa adhesiva de contacto con la piel es una capa adhesiva independiente, que también puede contener al menos una sustancia activa, pero no actúa como depósito de sustancia activa del parche. La capa adhesiva independiente está colocada en al menos una zona de la superficie del lado de la piel de un depósito adicional de sustancia activa.
- 40

- El al menos un depósito de sustancia activa de un sistema terapéutico transdérmico es una matriz de polímero que contiene al menos una sustancia activa o un depósito en forma de bolsa que está delimitado por una funda y contiene un preparado de sustancia activa sustancialmente líquida. El término "líquido" comprende también las preparaciones poco viscosas, espesas y gelatinosas. La funda del depósito con forma de bolsa presenta, al menos en su lado orientado hacia la piel, una membrana semipermeable a través de la cual se puede dispensar la sustancia activa contenida en el depósito y que opcionalmente tiene una función que controla la velocidad de liberación de la sustancia activa. Si la al menos una sustancia activa está contenida en una matriz polimérica del sistema terapéutico transdérmico, esta matriz polimérica debe considerarse como un depósito de sustancia activa.
- 45
- 50

- El parche que contiene la sustancia activa contiene al menos una sustancia activa, preferentemente al menos una sustancia activa farmacéutica. La al menos una sustancia activa farmacéutica puede ser cualquier sustancia activa farmacéutica administrable transdérmicamente. Por ejemplo, se puede seleccionar la al menos una sustancia activa
- 55

farmacéutica del grupo que comprende antirreumáticos no esteroideos (AINE), anticolinérgicos, parasimpaticolíticos, antimicóticos, inhibidores de la MAO-B, antagonistas de serotonina, agonistas de receptores alfa2, fotosensibilizadores, hormonas y/o proteínas.

5 Los antirreumáticos no esteroideos (ARNE), también antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (antiinflamatorios no esteroideos), son analgésicos (analgésicos no opioides) que también se usan por sus efectos antiinflamatorios (antiflogísticos) para la terapia reumática relacionada con sus síntomas. Según una realización, el fármaco antirreumático no esteroideo se selecciona del grupo que consiste en derivados de ácido antranílico, por ejemplo, ácido mefenámico, ácido flufenámico, etofenamato y ácido meclofenámico, inhibidores selectivos de COX-2, por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, lumiracoxib y valdecoxib, derivados de ácido acético y los derivados del ácido arilacético, por ejemplo, aceclofenac, acetaminofeno, buprenorfina, diclofenaco, etodolaco, indometacina y ketorolaco, oxicams, por ejemplo, lornoxicam, meolxicam, piroxicam y tenoxicam, derivados del ácido propiónico, por ejemplo, ibuprofeno, dexibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno, benoxaprofeno y ácido tiaprofenico, salicilatos, por ejemplo, ácido acetilsalicílico, carbasalato de calcio, acetilsalicilato de lisina y ácido salicílico, así como nabumetona y nimesulida.

La al menos una sustancia activa farmacéutica está presente en forma de su base libre y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable" también incluye sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de la sustancia activa. Si la al menos una sustancia activa es una sustancia quiral, la sustancia activa está presente en forma de racemato o en forma de su enantiómero farmacéuticamente activo en el sistema terapéutico transdérmico.

En una realización adicional y/o alternativa, el sistema terapéutico transdérmico comprende al menos un potenciador de la permeación que mejora la permeación de al menos una sustancia activa a través de la piel del paciente.

En una realización, el parche que contiene la sustancia activa presenta una capa posterior impermeable. La capa posterior que es impermeable a la sustancia activa generalmente consiste en una película de polímero que es impermeable a la sustancia activa contenido en el parche que contiene la sustancia activa. La capa posterior, que es impermeable a la sustancia activa, protege la capa que contiene la sustancia activa. La capa posterior evita además que el paciente u otra persona entren inadvertidamente en contacto con la sustancia activa contenida en el parche, y asegura que la sustancia activa se libere en la piel del paciente de manera específica.

Los sistemas terapéuticos transdérmicos son formas de dosificación complejas en las que deben cumplirse requisitos en parte contradictorios. Por ejemplo, el nivel de medicamento en un sistema terapéutico transdérmico debe ser lo suficientemente grande como para administrar una cantidad de medicamento requerida por unidad de tiempo para un beneficio terapéutico durante un período prolongado de tiempo. Sin embargo, existen límites para el tamaño de un sistema terapéutico transdérmico, en particular debido a los requisitos de fabricación, manipulación y cumplimiento del paciente.

Con el fin de mejorar la administración transdérmica de una sustancia activa, por ejemplo, se pueden usar los denominados potenciadores de la permeación. Se trata de sustancias contenidas en el sistema terapéutico transdérmico que hacen que la piel sea más permeable a la sustancia activa también contenido en el parche. Según una realización, el parche que contiene sustancia activa comprende adicionalmente al menos un potenciador de permeación y/o al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Sin embargo, el uso de potenciadores de la permeación puede ir acompañado de efectos secundarios no deseados, como la irritación de la piel. Sin excluir el uso de potenciadores de la permeación y/u otros excipientes farmacéuticamente aceptables en el parche, el parche calentable eléctricamente permite mejorar la permeación dérmica de una sustancia activa contenida en el parche al calentar con la ayuda del parche calentable eléctricamente la zona de la piel en la que se pretende administrar la sustancia activa percutáneamente. Esto puede resultar en niveles más bajos del potenciador de la permeación en el parche que en un parche comparable, no calentable, para lograr la misma tasa de permeación.

En una realización que no es según la invención, el tejido textil eléctricamente conductivo está dispuesto entre la capa que contiene la sustancia activa y la capa posterior impermeable a la sustancia activa del parche que contiene la sustancia activa.

En una realización alternativa, el tejido textil eléctricamente conductivo está separado de la capa que contiene la sustancia activa por una capa impermeable a la sustancia activa

Según el segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para fabricar parches calentables eléctricamente tal como se describió anteriormente.

En una realización del procedimiento, el procedimiento de fabricación comprende al menos las siguientes etapas:

- proporcionar un tejido textil eléctricamente conductivo, en el que el tejido textil eléctricamente conductivo es un

tejido, un tejido de punto por urdimbre, un tejido de punto, una trenza, un tejido unido bidireccional o multidireccional, un fieltro o una tela Vlies de fibras, en el que las fibras eléctricamente conductoras están en contacto entre sí,

- 5 - la laminación del tejido textil eléctricamente conductor sobre una capa adhesiva,
- separar los parches individuales, y
- colocar los contactos en el lado no laminado del tejido textil eléctricamente conductor.

10 En una realización adicional y/o alternativa, el procedimiento también comprende la laminación de al menos una capa adicional. En una configuración que no es según la invención de esta realización, la al menos una capa adicional es una película de polímero, una película de polímero perforada o un tejido textil tal como un tejido, un tejido de punto por urdimbre, tejido unido o una tela Vlies, o una capa de espuma de poro abierto o espuma de poro cerrado, que se aplica preferentemente sobre la superficie del tejido textil eléctricamente conductor, que está orientada en dirección contraria a la capa adhesiva que es la capa de contacto con la piel del parche. En otra realización y/o realización adicional, la al menos una capa adicional es una capa de polímero que está dispuesta, por ejemplo, como un depósito que contiene sustancia activa entre la capa adhesiva y el tejido textil eléctricamente conductor.

15 En una realización adicional y/o alternativa, el procedimiento comprende unir una fuente de tensión y/o un interruptor de encendido/apagado y/o una tira aislante.

20 En una realización del procedimiento, la capa adhesiva no presenta sustancia activa farmacéutica. En una realización alternativa, la capa adhesiva comprende al menos una sustancia activa farmacéutica y opcionalmente al menos un potenciador de la permeación y/o al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 En una realización adicional y/o alternativa, antes de la laminación del tejido textil eléctricamente conductor, la capa adhesiva ya está colocada sobre una película de polímero que representa, por ejemplo, la película protectora desprendible del parche acabado.

30 El procedimiento de fabricación de los parches comprende típicamente proporcionar las capas individuales del parche antes de su ensamblaje en forma de rollos o bandas. Las diferentes bandas se apilan en el procedimiento de fabricación y se conectan entre sí para formar un laminado. La separación de los parches del laminado en forma de banda se puede hacer mediante perforación o corte.

35 Según el tercer aspecto, la invención se refiere al uso de un tejido textil eléctricamente conductor, en el que las fibras eléctricamente conductoras están en contacto entre sí, para la fabricación de los parches calentables eléctricamente descritos anteriormente.

40 Al usar un tejido textil eléctricamente conductor como elemento calefactor en un parche, se puede lograr una distribución de calor homogénea, de modo que a pesar de tensiones bajas, una distancia escasa del elemento calefactor a la piel del paciente y posiblemente solo un ligero aumento de la temperatura a una temperatura que solo está unos pocos grados por encima de la temperatura en la superficie de la piel del paciente, no aparecen inhomogeneidades no deseadas en la distribución de la temperatura sobre la superficie del parche. Esto permite un calentamiento particularmente uniforme de la piel y un éxito terapéutico particularmente bueno.

45 En otro aspecto, la invención se refiere al parche calentable eléctricamente descrito anteriormente para uso en terapia de calor localizada. La descripción, por lo tanto, también se extiende a los procedimientos de terapia de calor local, en los que se usa uno de los parches descritos anteriormente, preferentemente un parche sin sustancia activa que comprende una superficie adhesiva de contacto con la piel y un tejido textil eléctricamente conductor en el que las fibras eléctricamente conductoras están en contacto entre sí.

50 Según otro de los aspectos adicionales, la descripción se refiere al uso de los parches descritos anteriormente que comprende una capa adhesiva de contacto con la piel y un tejido textil eléctricamente conductor, en el que las fibras eléctricamente conductoras están en contacto entre sí para mejorar la penetración en la piel de una sustancia activa contenida en el parche. Por lo tanto, la descripción también se extiende a los procedimientos para aumentar la permeación en la piel de una sustancia activa, preferentemente una sustancia activa farmacéutica, en los que se usa un parche según el primer aspecto que comprende una capa adhesiva de contacto con la piel, un tejido textil eléctricamente conductor, en el que las fibras eléctricamente conductoras están en contacto entre sí y comprende una sustancia activa.

60 Según otro de los aspectos adicionales, la descripción se refiere al uso de los parches descritos anteriormente que comprenden una capa adhesiva de contacto con la piel, un tejido textil eléctricamente conductor, en el que las fibras eléctricamente conductoras están en contacto entre sí, así como al menos una sustancia activa para administrar la al menos una sustancia activa a y/o sobre la piel de un mamífero.

65 La descripción, por lo tanto, también se extiende a los procedimientos para la administración transdérmica de una sustancia activa, preferentemente una sustancia activa farmacéutica, en la que un parche calentable eléctricamente que comprende la sustancia activa, que comprende un tejido textil eléctricamente conductor en el que las fibras

eléctricamente conductivas están en contacto entre sí, y contiene la sustancia activa, está adherido sobre o en la piel de un paciente.

5 Cuando se usa el parche según la invención, el tejido textil actúa como un elemento calefactor con el que se calienta el parche y la zona de la piel de la paciente cubierta por el parche. Durante el uso es importante el aprovechamiento del calor, pero no el efecto de la corriente eléctrica requerida en sí para el calentamiento del tejido textil sobre el cuerpo o sobre la zona del cuerpo cubierta por el parche. A este respecto, el uso según la invención del parche según la invención difiere de la terapia de regulación de corriente de interferencia, en la que la curación de heridas, por ejemplo, lesiones en el epitelio o heridas quirúrgicas dentro del cuerpo de un paciente, se acelera mediante electroestimulación en combinación con un cuidado de heridas convencional en comparación con un cuidado de heridas estándar.

10 En usos y/o procedimientos según los aspectos adicionales de la descripción, el circuito entre una fuente de tensión y el tejido textil eléctricamente conductivo se cierra inmediatamente antes o después de que el parche se adhiera a la piel de un mamífero, preferentemente un ser humano. Cuando el circuito eléctrico está cerrado, la corriente eléctrica fluye a través del tejido textil eléctricamente conductivo, que se calienta debido a la tensión aplicada y a su resistencia. El calentamiento tiene un efecto terapéutico o aumenta la permeación cutánea de cualquier sustancia activa contenida en el parche.

20 Ejemplos de realización

Ejemplo 1: Parche de ibuprofeno con una capa posterior calentable eléctricamente

25 174,32 g de Durotak 387-2353 (contenido de sólidos 37 %) fueron diluidos con 8,07 g de acetato de etilo y 31,6 g se añadieron a una solución de hidróxido de potasio al 10 % en metanol. Tras la mezcla completa, se añadieron 16,63 g de ácido oleico. A continuación, se añadieron 1,2 g de acetilacetato de aluminio y 1 g de acetilacetato. Después de mezclar bien todos los ingredientes, se añadieron 16,63 g de ibuprofeno (racemato). La masa se agitó a temperatura ambiente hasta que todos los sólidos se disolvieron completamente. A continuación, la masa adhesiva se esparció con una escobilla de goma sobre una película de PET 100 µm siliconada, de tal manera que se alcanzó un peso seco de 60 g/m<sup>2</sup>. Los disolventes se evaporaron a aproximadamente 80 °C. A continuación, el laminado se cubrió con el material de fibra calentable, que era una tela Vlies tejida eléctricamente conductiva.

Ejemplo 2: Parche de diclofenaco con una capa posterior calentable eléctricamente

35 94,92 g de Durotak 387-2287 (contenido de sólidos 50 %) se mezclaron con una solución de 0,72 g de acetilacetato de aluminio en 13 g de acetato de etilo. A esta masa se le añadieron 0,12 g de a-tocoferol disuelto en 0,4 g de acetato de etilo y se agitó homogéneamente. 2,4 g de diclofenac-Na se disolvieron en 5,4 g de metanol y se añadieron a la masa. La masa se agitó a temperatura ambiente hasta que todos los sólidos se disolvieron completamente. La masa adhesiva se esparció con una escobilla de goma sobre una película de PET 100 µm siliconada, de tal manera que se alcanzó un peso seco de 80 g/m<sup>2</sup>. Los disolventes se evaporan a aproximadamente 75 °C. A continuación, el laminado se cubrió con el material de fibra calentable, que era una tela Vlies tejida eléctricamente conductiva.

Ejemplo 3: Parche de diclofenaco con una capa posterior calentable eléctricamente 118,57 g

45 de Durotak 387-2051 (contenido de sólidos 50 %) se neutralizaron con 24 g de una solución de 2,4 g de hidróxido de potasio en 21,6 g de metanol. Se mezclaron 90,66 g de la solución adhesiva neutralizada de esta manera con 2,26 g de una solución de 0,3 g de acetilacetato de aluminio en 1,75 g de metanol y 0,3 g de acetato de etilo. Se añadieron 7,5 g de ácido oleico y 0,25 g de a-tocoferol y se agitó hasta su completa disolución. Se añadieron 6,38 g de una solución de 2,0 g de diclofenaco-Na en 4,38 g de metanol. La masa se agitó a temperatura ambiente hasta que todos los sólidos se disolvieron completamente. La masa adhesiva se esparció con una escobilla de goma sobre una película de PET 100 µm siliconada, de tal manera que se alcanzó un peso seco de 80 g/m<sup>2</sup>. Los disolventes se eliminaron primero durante unos 10 minutos a temperatura ambiente y luego se evaporaron a aproximadamente 60 °C. A continuación, se cubre el laminado con el material de fibra calentable, que era una tela Vlies tejida eléctricamente conductiva.

55 Ejemplo 4: Realización de experimentos de permeación de la piel

60 Para los experimentos de permeación in vitro se utilizó una celda de difusión modificada según Keshary-Chien. La celda consiste en 2 sectores divididos horizontalmente, el sector donante y el sector receptor. La temperatura de la celda de difusión se mantuvo a 32 °C mediante un baño maría. Con un agitador magnético, se agitó el medio receptor (tampón fosfato, pH 5,5) continuamente durante el experimento.

La piel quedó atrapada entre los dos sectores, donde el estrato córneo de la piel apuntaba hacia arriba, hacia el sector donante. El parche se colocó con la capa adhesiva hacia el estrato córneo de la piel de la muestra de piel.

65 En los tiempos de muestreo especificados, el medio receptor se eliminó completamente del sector receptor y se almacenó para la posterior determinación cuantitativa de la sustancia activa disuelta en ella. A continuación, se añadió

## ES 2 743 313 T3

la misma cantidad de medio receptor fresco. Esto aseguró que la cinética de permeación no se viera influenciada por un posible alcance de la solubilidad de saturación en el medio receptor.

5 Para todos los experimentos de permeación cutánea se utilizó piel humana dermatomizada (800 µm). La superficie de la abertura de la celda era de 1,54 cm<sup>2</sup>

La determinación cuantitativa de las sustancias activas permeadas en el medio receptor se llevó a cabo mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

10 Para el análisis de diclofenaco, se usó una mezcla de acetonitrilo y 0,025 m KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (50:50, v/v) como fase móvil. El valor del pH se ajustó a 3,0. Como fase estacionaria se utilizó una columna de separación de 150 x 4,6 mm con Zorbax SB C8 80 A 5 µm El caudal era de 1,5 ml/min y la temperatura de la columna de 30 °C. El volumen de inyección era de 50 µl, la longitud de onda del detector estaba ajustada en 225 nm.

15 Para el análisis de ibuprofeno se utilizó una columna de separación de 150 x 4,0 mm con Novapack C18 5 µm Como fase móvil se usó una mezcla de acetonitrilo: agua: hidróxido de tetrametilamonio en una proporción de mezcla de 55: 45: 1,5. El valor del pH se ajustó a 3,0. El caudal era de 1,0 ml/min y la temperatura de la columna de 25 °C. El volumen de inyección era de 50 µl, la longitud de onda del detector estaba ajustada en 214 nm.

20 El cálculo se realizó con el método de estándar externo con sustancias de referencia certificadas.

25 Los parches se fabricaron de un tamaño en el que sus bordes sobresalían claramente de las celdas de difusión. El contacto de la capa posterior calentable se realizó mediante bandas de tejido eléctricamente conductivas cosidas. Se aplicó una tensión continua (POWER SUPPLY HM 7042-5, Fa. HAMEG) a las bandas mediante pinzas de cocodrilo. Para alcanzar una temperatura superficial de 42 °C, se fijó la tensión en 3 V.

Para alcanzar una temperatura superficial de 50 °C, se fijó la tensión en 6 V. La corriente resultante fue de aprox. 200 mA para 3 V y 42 °C y de aprox. 50 mA para 6 V y 50 °C respectivamente.

30 Como referencia, se realizó una medición paralela sin la aplicación actual.

35 Los resultados de los experimentos de permeación cutánea para el parche de diclofenac descrito en el Ejemplo 2 se muestran gráficamente en la Fig. 1. Esta ilustración muestra que calentar la capa posterior del parche de diclofenaco a una temperatura de unos 42 °C o unos 50 °C conduce a una permeación significativamente mejorada del diclofenaco contenido en el parche a través de la piel, en comparación con la referencia descrita como "pasiva", en la que no se aplicó tensión continua.

**REIVINDICACIONES**

1. Un parche calentable eléctricamente que comprende una capa adhesiva de contacto con la piel y un tejido textil eléctricamente conductor, en el que el tejido textil eléctricamente conductor está provisto de contactos eléctricos y en el que el tejido textil eléctricamente conductor es un tejido, un tejido de punto por urdimbre, un tejido de punto, una trenza, un tejido unido bidireccional o multidireccional, un fieltro o una tela Vlies de fibras, las fibras eléctricamente conductoras están en contacto entre sí, **caracterizado porque** el tejido textil eléctricamente conductor forma la capa posterior del parche y en el que el parche calentable eléctricamente contiene al menos una sustancia activa farmacéutica.
2. El parche según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el tejido textil eléctricamente conductor se selecciona del grupo de tejidos textiles que consiste
- a) exclusivamente en fibras eléctricamente conductoras, preferentemente fibras metálicas;
  - b) en mezclas de fibras eléctricamente conductoras y fibras eléctricamente no conductoras; y/o
  - c) en uno o varios tejidos textiles eléctricamente no conductoras que están provistos de aglutinantes adhesivos eléctricamente conductoras y partículas eléctricamente conductoras, preferentemente partículas metálicas, que están fijadas de forma tridimensional y duradera en el tejido.
3. El parche según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** el tejido textil eléctricamente conductor está incorporado en una capa de resina o de polímero.
4. El parche según la reivindicación 3, **caracterizado porque** la capa de resina o capa de polímero comprende al menos un relleno eléctricamente conductor.
5. El parche según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** comprende una fuente de tensión, preferentemente una fuente de corriente continua.
6. El parche según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** presenta un dispositivo electrónico de control y ajuste para mantener constante la temperatura del tejido textil.
7. El parche según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la sustancia activa farmacéutica se selecciona del grupo que comprende antiinflamatorios no esteroideos (AINE), anticolinérgicos, parasimpaticolíticos, antimicóticos, inhibidores de la MAO-B, antagonistas de serotonina, agonistas de receptores alfa2, fotosensibilizadores, hormonas y/o proteínas.
8. Un procedimiento para fabricar un parche calentable eléctricamente según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende las etapas de:
- proporcionar un tejido textil eléctricamente conductor, en el que el tejido textil eléctricamente conductor es un tejido, un tejido de punto por urdimbre, un tejido de punto, una trenza, un tejido unido bidireccional o multidireccional, un fieltro o una tela Vlies de fibras, en el que las fibras eléctricamente conductoras están en contacto entre sí,
  - la laminación del tejido textil eléctricamente conductor sobre una capa adhesiva de contacto con la piel,
  - separar los parches individuales, y
  - colocar los contactos en el lado no laminado del tejido textil eléctricamente conductor.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, que comprende además proveer el laminado con al menos una capa adicional.
10. Uso de un tejido textil eléctricamente conductor, en el que el tejido textil eléctricamente conductor es un tejido, un tejido de punto por urdimbre, un tejido de punto, una trenza, un tejido unido bidireccional o multidireccional, un fieltro o una tela Vlies de fibras, en el que las fibras eléctricamente conductoras están en contacto entre sí, en el que el tejido textil eléctricamente conductor está provisto de contactos eléctricos para la fabricación de parches calentables eléctricamente según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
11. Parche calentable eléctricamente según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para el uso en la terapia de calor local, para mejorar la permeación de la piel para una sustancia activa farmacéutica, preferentemente para una sustancia activa farmacéutica contenida en el parche, y/o para la administración transdérmica de una sustancia activa, preferentemente de una sustancia activa farmacéutica contenida en el parche.

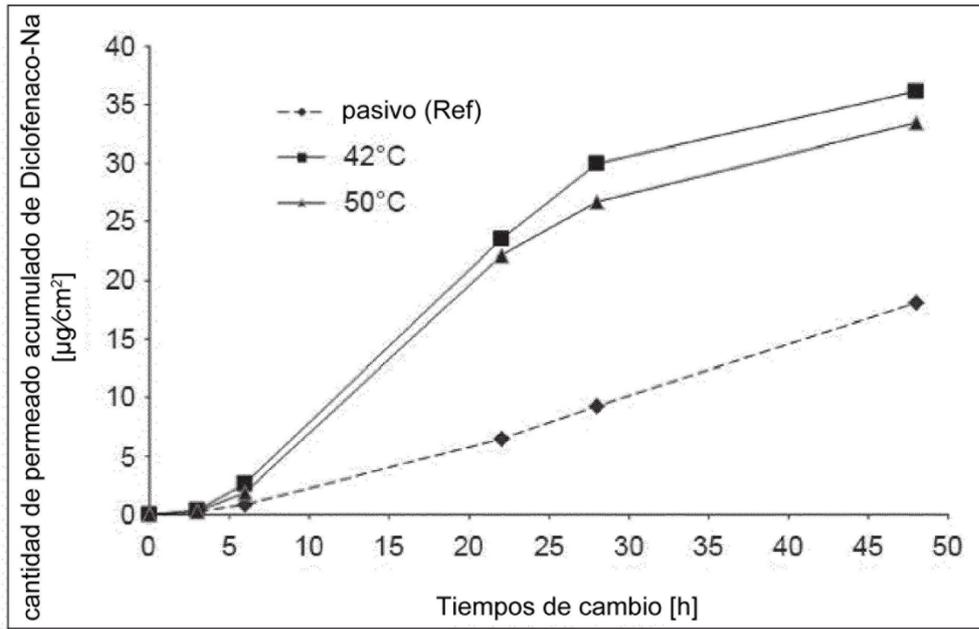


FIG. 1