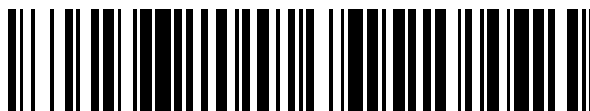


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 700**

51 Int. Cl.:

A61L 15/60 (2006.01)

C09J 153/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2005 E 05786086 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 1791575**

54 Título: **Composición de adhesivo**

30 Prioridad:

05.08.2004 US 599593 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.01.2015

73 Titular/es:

CORIUM INTERNATIONAL, INC. (50.0%)
235 Constitution Drive
Menlo Park, CA 94025, US y
A. V. TOPCHIEV INSTITUTE OF
PETROCHEMICAL SYNTHESIS (50.0%)

72 Inventor/es:

SINGH, PARMINDER;
CLEARY, GARY W.;
KULICHIKHIN, VALERY G. y
ANTONOV, SERGEY

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 526 700 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

Composición de adhesivo

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere en general a composiciones de adhesivo en contacto con la piel y más particularmente se refiere a una composición novedosa útil en una variedad de contextos incluyendo un parche para ampollas, o similar que se aplica a la piel u otra superficie corporal de un individuo.

10

Técnica anterior

Se conocen diversos tipos de vendajes y apósitos para heridas y se usan para proteger heridas, quemaduras y ampollas. Normalmente, los apósitos para heridas se fabrican con un material absorbente de manera que se elimina el exudado de la herida y se seca la herida, facilitando la curación. Los apósitos para heridas también pueden contener uno o más agentes farmacológicamente activos tales como antibióticos, anestésicos locales, o similares. Los apósitos para heridas comúnmente usados incluyen materiales fibrosos tales como gasa y almohadillas de algodón, que son ventajosos ya que son absorbentes pero problemáticos ya que pueden adherirse fibras a la herida o al tejido recién formado, provocando una lesión en la herida tras la retirada. Otros apósitos para heridas se han preparado con espumas y esponjas, pero la absorbancia de estos materiales es a menudo limitada. Además, tales apósitos para heridas requieren el uso de cinta adhesiva, ya que no son adhesivos por sí mismos. Finalmente, muchos de estos apósitos para heridas no son translucidos o transparentes, haciendo difícil así monitorizar la cicatrización sin la retirada del apósito.

15

20

25

Para mejorar la absorbancia de apósitos fibrosos para heridas convencionales, se han incorporado polímeros hinchables con agua o "hidrogeles" en gasa u otros materiales fibrosos para su aplicación a una herida. Por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.527.271 concedida a Shah, *et al.* describe un material compuesto preparado a partir de un material fibroso, tal como gasa de algodón, impregnado con un copolímero que forma hidrogel termoplástico que contiene segmentos tanto hidrófilos como hidrófobos. Aunque se describe que los apósitos para heridas tienen una capacidad de absorción aumentada, la adhesión de fibras a la herida o el tejido recién formado sigue siendo una desventaja significativa.

30

Otro enfoque ha sido usar materiales poliméricos hinchables con agua en lugar de gasa, algodón, y similares. Las superficies en contacto con heridas compuestas por tales materiales no sólo son más absorbentes que los materiales fibrosos convencionales, también son ventajosas ya que no hay riesgo de adhesión de fibras durante la cicatrización de heridas y tras la retirada del apósito para heridas. Tales apósitos para heridas se dan a conocer, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 4.867.748 concedida a Samuelsen, que describe el uso de una composición en contacto con heridas absorbente compuesta por un hidrocoloide soluble en agua o hinchable con agua combinado con o dispersado en un aglutinante insoluble en agua, viscoso, elastomérico. La patente estadounidense n.º 4.231.369 concedida a Sørensen *et al.* describe "emplastos de hidrocoloide" como materiales sellantes para dispositivos de ostomía, consistiendo los materiales en una fase hidrófoba continua compuesta por un adhesivo sensible a la presión hidrófoba, un plastificante elastomérico y una resina fijadora, con una fase discontinua dispersada en la misma que consiste en un polímero soluble en agua o hinchable con agua. Tales emplastos también se describen en la patente estadounidense n.º 5.643.187 concedida a Naestoft *et al.* La patente estadounidense n.º 6.201.164 concedida a Wulff *et al.* describe un tipo algo diferente de gel de hidrocoloide para heridas, que consiste en un derivado de celulosa reticulada insoluble en agua, hinchable con agua, un alginato y agua.

35

40

45

También se han empleado vendajes de hidrogel en apósitos para heridas, tal como se describe, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 4.093.673 concedida a Chang *et al.* Los vendajes de hidrogel están compuestos por un polímero reticulado que absorbe líquido y tienen un alto contenido en agua antes de su uso. El alto contenido en agua provoca que el hidrogel presente muy poca o ninguna adhesión, requiriendo el uso de cinta adhesiva o un emplasto tal como el apósito 2nd Skin[®] disponible de Spenco Medical Ltd., R.U.

50

55

Sin embargo, a pesar de los avances en la técnica, siguen encontrándose numerosos problemas con apósitos para heridas a base de gel preparados con hidrocoloides e hidrogeles. El motivo de esto es, en parte, que existen requisitos contradictorios para un material ideal. El material no debe ser tan adhesivo que tienda a adherirse a una herida y por tanto provoque dolor o una lesión adicional tras la retirada. Sin embargo, un apósito para heridas debe adherirse suficientemente a una superficie corporal de manera que no sean necesarios cintas adhesivas y emplastos adhesivos separados. Pueden usarse adhesivos periféricos, pero requieren una etapa de fabricación adicional. Además, un apósito para heridas debe conformarse a los contornos de la piel u otra superficie corporal, tanto durante el movimiento como en reposo. Para apósitos para heridas que también sirven como almohadilla acolchada, deben usarse materiales con resistencia cohesiva superior, sin ninguna pérdida de adhesión.

60

65

Muchos de éstos problemas se tratan mediante las composiciones de adhesivo descritas en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2003/0170308 concedida a Cleary *et al.* y la publicación de solicitud de

patente estadounidense n.º 2003/0225356 concedida a Kulichikhin *et al.* Sin embargo, a pesar de estos avances en la técnica, sigue existiendo una necesidad de apósitos autoadhesivos que proporcionen pegajosidad instantánea y adhesión a la piel prolongada, mayor capacidad de manipulación de fluidos, resistencia cohesiva superior, disminución del flujo en frío, menos erosión, administración activa controlada, facilidad de fabricación y translucidez.

5 La presente invención trata estas necesidades, y proporciona formulaciones que tienen una resistencia aumentada frente al flujo en frío y mejor pegajosidad en piel seca, en comparación con las formulaciones descritas en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2003/0170308. El documento US 5725876 describe una composición dérmica para la administración transdérmica de nicotina que comprende un polímero de base acrílica, nicotina y arcillas de bajo hinchamiento que aumentan la cohesión. El documento US 5300291 describe un método de aumento de la adhesividad de un adhesivo sensible a la presión conformado que comprende añadir una cantidad que aumenta la adhesividad y la liberación de fármaco de una arcilla con respecto al adhesivo antes de la colada. El documento US 2003/152615 describe una composición para la administración transdérmica que resulta de una mezcla que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéuticamente activo que incluye un esteroide y un derivado de esteroide correspondiente; un portador para el agente farmacéuticamente activo. Las formulaciones descritas en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2003/0225356 también tienen tales propiedades, pero las presentes formulaciones proporcionan una captación de la humedad superior sin la pérdida de adhesión.

20 Descripción de la invención

Un aspecto de la invención se refiere a una composición de adhesivo que comprende: un polímero hidrófobo, un plastificante elastomérico; una resina fijadora; un polímero hidrófilo; un polímero complementario que puede formar enlaces de hidrógeno con el polímero hidrófilo; y partículas de arcilla.

25 La composición de adhesivo comprende: un polímero hidrófobo seleccionado de copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno y copolímeros de bloque de estireno-butadieno-estireno; un plastificante elastomérico seleccionado de plastificantes de polímero de bloque a base de estireno, poliisobutilenos que tienen un peso molecular en el intervalo de 20.000 a 100.000, cauchos de poliisopreno que tienen un peso molecular en el intervalo de 20.000 a 100.000, y combinaciones de los mismos en las que el plastificante elastomérico es compatible con copolímeros de tribloque; una resina fijadora seleccionada de resinas hidrocarbonadas hidrogenadas, resinas hidrocarbonadas y resinas politerpénicas sintéticas; un polímero hidrófilo se selecciona de poli(N-vinil-lactamas), poli(N-vinil-amidas), poli(N-vinil-acrilamidas), poli(N-alquilacrilamidas), poli(ácidos acrílicos), poli(ácidos metacrílicos), poli(alcohol vinílico), polivinilamina y copolímeros y combinaciones de los mismos; un polímero complementario que es un oligómero complementario que tiene un peso molecular en el intervalo de desde 45 hasta 800, y se selecciona de polialquilenglicoles de bajo peso molecular, polialcoholes de bajo peso molecular, alquilenglicoles monoméricos y oligoméricos, éter-alcoholes, diácidos carbónicos y alcanodíoles; y partículas de filosilicato.

Todavía otro aspecto de la invención se refiere a un cojín adhesivo para su aplicación a la piel, que comprende una capa en contacto con la piel de la composición de adhesivo de la invención y una capa de soporte.

40 Aún otro aspecto de la invención se refiere a un apósito para heridas que comprende un material compuesto laminado de una capa orientada hacia el cuerpo que tiene una superficie en contacto con el cuerpo, y una capa de soporte no oclusiva orientada hacia fuera, en el que al menos una parte de la superficie en contacto con el cuerpo está compuesta por la composición de adhesivo de la invención.

45 Otro aspecto de la invención es un producto para el cuidado bucal para su aplicación a los dientes, que comprende una capa en contacto con los dientes de la composición de adhesivo de la invención y una capa de soporte. Aún otro aspecto de la invención es un producto para el cuidado bucal para su aplicación a la mucosa oral que comprende una capa en contacto con los dientes de la composición de adhesivo de la invención y una capa de soporte.

50 Otro aspecto de la invención se refiere a un dispositivo de administración de fármacos transdérmica compuesto por un reservorio de fármaco que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo, una capa de soporte orientada hacia fuera y un medio para fijar el dispositivo a una superficie corporal que comprende la composición de adhesivo de la invención.

55 En el presente documento también se describe una película de disolución lenta que comprende: un polímero hidrófilo seleccionado de poli(N-vinil-lactamas), poli(N-vinil-amidas), poli(N-vinil-acrilamidas), poli(N-alquilacrilamidas), poli(ácidos acrílicos), poli(ácidos metacrílicos), poli(alcohol vinílico), polivinilamina, derivados de celulosa, polisacáridos y copolímeros y combinaciones de los mismos; un polímero complementario seleccionado de polialquilenglicoles de bajo peso molecular, polialcoholes de bajo peso molecular, alquilenglicoles monoméricos y oligoméricos, éter-alcoholes, diácidos carbónicos y alcanodíoles; y partículas de arcilla.

65 En el presente documento también se describe una película de disolución lenta que comprende: un polímero hidrófilo seleccionado de poli(N-vinil-lactamas), poli(N-vinil-amidas), poli(N-vinil-acrilamidas), poli(N-alquilacrilamidas), poli(ácidos acrílicos), poli(ácidos metacrílicos), poli(alcohol vinílico), polivinilamina, derivados de celulosa, polisacáridos, y copolímeros y combinaciones de los mismos; un polímero complementario seleccionado

de polialquilenglicoles de bajo peso molecular, polialcoholes de bajo peso molecular, alquilenglicoles monoméricos y oligoméricos, éter-alcoholes, diácidos carbónicos y alcanodiolos; un polímero insoluble en agua hinchable con agua; y partículas de arcilla.

5 **Descripción detallada de la invención**

10 La presente invención es una composición de adhesivo que encuentra utilidad en numerosas aplicaciones tal como se detalla en la parte V más adelante. En particular, debido a las propiedades adhesivas en contacto con la piel en condiciones de humedad y de soporte de carga, encuentra utilidad particular para películas médicas usadas para tratar ampollas y en el cuidado de los pies. Por ejemplo, el adhesivo puede aplicarse a la planta del pie, a los dedos de los pies o a cualquier otra ubicación del pie para tratar el dolor provocado por una callosidad, un callo, un juanete o una ampolla, proporcionando un efecto de cojín.

15 La composición de adhesivo está compuesta por: un polímero hidrófobo; un plastificante elastomérico; una resina fijadora; un polímero hidrófilo; un polímero complementario que puede formar enlaces de hidrógeno con el polímero hidrófilo; y partículas de arcilla.

20 La composición de la invención proporciona hidratación prolongada de manera que puede absorber agua encontrada en el entorno o desde la superficie corporal a la que se aplica. En particular, se prefiere que el adhesivo siga siendo translúcido tras la captación de agua a lo largo de un tiempo de uso típico de 72 horas. La composición tiene pegajosidad inicial rápida ya que se engancha rápidamente a la superficie de la piel durante la aplicación, es sensible a la presión y al cuerpo y puede mantener una adhesión excelente mientras se somete a fuerzas de soporte de carga, tales como las experimentadas cuando el adhesivo se coloca en una superficie inferior del pie. En este caso debe encontrarse el compromiso apropiado entre adhesión y recuperación elástica: para conservar la adhesión sin flujo en frío prominente. Además, la composición es preferiblemente inocua para la piel y el usuario durante al menos 72 horas de uso continuo.

30 Las características mencionadas anteriormente se logran fácilmente mediante la selección cuidadosa de los componentes individuales en la composición de adhesivo, así como ajustando uno o más parámetros durante la fabricación.

35 Antes de describir las realizaciones detalladas de la invención, será útil exponer las definiciones que se usan en la descripción de la invención. Las definiciones expuestas se aplican sólo a los términos tal como se usan en esta patente y pueden no ser aplicables a los mismos términos tal como se usan en otra parte, por ejemplo en la bibliografía científica u otras patentes o solicitudes incluyendo otras solicitudes de estos inventores o asignadas a titulares en común. Adicionalmente, cuando se facilitan ejemplos, pretenden ser sólo a modo de ejemplo y no ser restrictivos y debe entenderse adicionalmente que a menos que se indique lo contrario esta invención no está limitada a materiales, agentes activos, aditivos, etc. específicos, ya que tales pueden variar. Por ejemplo, cuando se dice que un ejemplo "incluye" una característica específica, se pretende que implique que puede tener esa característica pero no que tales ejemplos estén limitados a los que incluyen esa característica. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un polímero hidrófobo" incluye una mezcla de dos o más de tales polímeros, etc. Finalmente, debe observarse que, tal como se usa en esta solicitud y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un/una", "uno" y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, referencia a "un agente activo" incluye una mezcla de dos o más de tales agentes, y similares.

45 I. DEFINICIONES

50 En la descripción y las reivindicaciones de la presente invención, se usará la siguiente terminología según las definiciones expuestas a continuación.

Los términos "polímero hidrófobo" y "polímero hidrófilo" pretenden definirse con respecto a la cantidad de vapor de agua absorbido por los polímeros a una humedad relativa del 100%. Según esta clasificación, los polímeros hidrófobos absorben sólo hasta el 1% en peso de agua a una humedad relativa (hr) del 100%, mientras que los polímeros moderadamente hidrófilos absorbe el 1-10% en peso de agua, los polímeros hidrófilos pueden absorber más del 10% en peso de agua y los polímeros higroscópicos absorben más del 20% en peso de agua.

60 Los términos "pegajosidad" y "pegajoso" son cualitativos. Sin embargo, los términos "sustancialmente no pegajoso", "ligeramente pegajoso" y "pegajoso", tal como se usan en el presente documento, pueden cuantificarse usando los valores obtenidos mediante un método de sonda PSA Tack Determination/Polyken (Solutia, Inc.). Por "sustancialmente no pegajoso" quiere decirse un adhesivo que tiene un valor de pegajosidad que es inferior a aproximadamente 25 g-cm/s, por "ligeramente pegajoso" quiere decirse un adhesivo que tiene un valor de pegajosidad en el intervalo de aproximadamente 25 g-cm/s a aproximadamente 100 g-cm/s y por "pegajoso" quiere decirse un adhesivo que tiene un valor de pegajosidad de al menos 100 g-cm/s.

65 El término "translúcido" se usa para expresar un material que puede transmitir la luz de manera que pueden verse

objetos o imágenes a través del material. Los materiales translúcidos en el presente documento pueden ser o no “transparentes”, lo que significa que el material es ópticamente claro. El término “translúcido” indica que un material no es “opaco”, en cuyo caso no pueden verse objetos e imágenes a través del material.

- 5 El término “agente activo” se refiere a un compuesto o material químico adecuado para la administración tópica o transdérmica y que induce un efecto deseado. Los términos incluyen agentes que son agentes terapéuticamente eficaces, profilácticamente eficaces y cosméticamente eficaces. También se incluyen derivados farmacéuticamente aceptables, farmacológicamente activos de los agentes activos mencionados específicamente en el presente documento, incluyendo, pero sin limitarse a, sales, ésteres, amidas, profármacos, metabolitos activos, complejos de
10 inclusión, análogos, y similares, que también inducen el efecto deseado. Los términos “agente activo”, “fármaco” y “agente terapéutico” se usan de manera intercambiable en el presente documento.

15 Por administración “transdérmica” quiere decirse la administración de un agente activo a una superficie corporal de un individuo de manera que el agente pasa a través de la superficie corporal, por ejemplo, la piel, y al interior del torrente sanguíneo del individuo. El término “transdérmica” pretende incluir administración transmucosal, es decir, la administración de un fármaco a la superficie mucosa (por ejemplo, sublingual, bucal, vaginal, rectal) de un individuo de manera que el agente pasa a través del tejido mucoso y al interior del torrente sanguíneo del individuo.

20 El término “superficie corporal” se usa para referirse a la piel o a tejido mucoso, incluyendo la superficie interior de cavidades corporales que tienen un revestimiento de mucosa. El término “piel” debe interpretarse como que incluye “tejido mucoso” y viceversa.

25 El término “cantidad terapéuticamente eficaz” pretende significar la cantidad de un agente activo que no es tóxica pero suficiente para proporcionar el efecto deseado. La cantidad que es “eficaz” variará entre sujetos, dependiendo de la edad y el estado general del individuo, el agente o agentes activos particulares, y similares. Por tanto, no siempre es posible especificar una cantidad eficaz exacta. Sin embargo, un experto habitual en la técnica puede determinar una cantidad eficaz apropiada en cualquier caso individual usando experimentación de rutina. Además, la cantidad eficaz exacta de un agente activo incorporado en el adhesivo de la invención no es crítica, siempre que la concentración esté dentro de un intervalo suficiente para permitir la aplicación fácil de la formulación para
30 administrar una cantidad del agente activo que está dentro de un intervalo terapéuticamente eficaz.

II. COMPOSICIONES

35 Las características adhesivas deseables se logran mediante la selección de los componentes individuales así como ajustando uno o más parámetros durante la fabricación. Por ejemplo, la resistencia adhesiva del adhesivo puede controlarse durante la fabricación con el fin de aumentar, disminuir o eliminar la adhesión. Esto puede lograrse variando el tipo y/o la cantidad de diferentes componentes adhesivos o cambiando el modo de fabricación. Por ejemplo, la incorporación de cantidades mayores del plastificante elastomérico y la resina fijadora aumentará la pegajosidad, mientras que la reducción de las cantidades de esos componentes o la incorporación de aditivos
40 antiadherentes o el aumento del nivel de componentes hidrófilos pulverizados, disminuirá la pegajosidad. Además, con respecto al procedimiento de fabricación, los adhesivos preparados usando un procedimiento de extrusión en estado fundido convencional tienden a ser más pegajosos, mientras que los adhesivos preparados mediante un procedimiento de moldeo tienden a tener una pegajosidad inferior. Además, los adhesivos pueden volverse translúcidos cambiando las cantidades relativas de determinados componentes (por ejemplo, disminuyendo la cantidad de arcilla), o cambiando las condiciones (temperatura, velocidad de extrusión, grosor, etc.) del método de
45 fabricación.

50 Para sistemas de múltiples componentes tales como las composiciones descritas en el presente documento, los problemas asociados con compatibilidad o diagramas de fase desempeñan un papel importante. Modificando la temperatura de una composición, es posible conseguir un nivel definido de miscibilidad (transparencia) que puede “congelarse” con enfriamiento y solidificación de la formulación como un todo. De esta manera, en la extrusión puede cambiarse la fase de equilibrio y los componentes pegajosos de bajo peso molecular pueden migrar a la periferia de la película fabricada debido a la acción de campos de cizalladura y extensión complejos.

55 Además, el grado en el que se hinchará el adhesivo tras el contacto con agua puede variarse seleccionando polímeros hidrófilos hinchables con agua y solubles en agua diferentes y su razón. La combinación de polímeros hidrófilos hinchables con agua y solubles en agua permite controlar el grado de hinchamiento de la composición y hacer posible que se vuelva a aplicar la composición a la superficie corporal tras una humectación adicional.

60 En una realización, la composición de la invención está compuesta por un polímero hidrófobo; un plastificante elastomérico; una resina fijadora; un polímero hidrófilo; un polímero complementario que puede formar enlaces de hidrógeno con el polímero hidrófilo; y partículas de arcilla. Se entiende que la composición puede incluir una combinación de más de un polímero hidrófobo, una combinación de más de un plastificante elastomérico, una combinación de más de una resina fijadora, una combinación de más de un polímero hidrófilo, una combinación de
65 más de un polímero complementario y/o una combinación de más de un tipo de partículas de arcilla.

Normalmente, la composición será el 1-40% en peso de polímero hidrófobo; el 1-30% en peso de plastificante elastomérico; el 1-30% en peso de resina fijadora; el 1-50% en peso de polímero hidrófilo; el 1-30% en peso de polímero complementario; y el 1-30% en peso de partículas de arcilla.

5 Una realización preferida tiene el 15-25% en peso de polímero hidrófobo; el 10-20% en peso de plastificante elastomérico; el 13-20% en peso de resina fijadora; el 20-30% en peso de polímero hidrófilo; el 8-18% en peso de polímero complementario; y el 8-15% en peso de partículas de arcilla.

10 Aún otra realización preferida tiene el 19-21% en peso de polímero hidrófobo; el 14-16% en peso de plastificante elastomérico; el 16-18% en peso de resina fijadora; el 23-25% en peso de polímero hidrófilo; el 11-13% en peso de polímero complementario; y el 11-13% en peso de partículas de arcilla.

15 En el presente documento también se describen algunas aplicaciones, en las que por ejemplo como película de disolución lenta, pueden omitirse el polímero hidrófobo y plastificante elastomérico. Tales formulaciones comprenderán normalmente el 50-65% en peso de polímero hidrófilo; el 35-45% en peso de polímero complementario; y el 1-5% en peso de partículas de arcilla.

20 Estos porcentajes pretenden ser simplemente ilustrativos de las composiciones de la invención. Existen otros factores que pueden considerarse cuando se determinan los materiales y las cantidades reales que van a usarse en las formulaciones. Por ejemplo, pueden seleccionarse las razones en peso de determinados materiales para optimizar la resistencia adhesiva, resistencia cohesiva y la sorción de agua de la composición. De manera similar, las razones en peso de estos mismos materiales pueden seleccionarse para volver la composición translúcida, que es una característica deseable para algunas aplicaciones del adhesivo.

25 En la invención, la composición comprende: un polímero hidrófobo seleccionado de copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno y copolímeros de bloque de estireno-butadieno-estireno; un plastificante elastomérico seleccionado de plastificantes de polímero de bloque a base de estireno, poliisobutilenos que tienen un peso molecular en el intervalo de 20.000 a 100.000, cauchos de poliisopreno que tienen un peso molecular en el intervalo de 20.000 a 100.000, y combinaciones de los mismos; en la que el plastificante elastomérico es compatible con
30 copolímeros de tribloque; una resina fijadora no polar seleccionada de resinas hidrocarbonadas hidrogenadas, resinas hidrocarbonadas y resinas politerpénicas sintéticas; un polímero hidrófilo seleccionado de poli(N-vinil-lactamas), poli(N-vinil-amidas), poli(N-vinil-acrilamidas), poli(N-alquilacrilamidas), poli(ácidos acrílicos), poli(ácidos metacrílicos), poli(alcohol vinílico), polivinilamina, y copolímeros y combinaciones de los mismos; un polímero complementario que es un oligómero complementario que tiene un peso molecular en el intervalo de desde 45 hasta
35 800, y se selecciona de polialquilenglicoles de bajo peso molecular, polialcoholes de bajo peso molecular, alquilenglicoles monoméricos y oligoméricos, éter-alcoholes, diácidos carbónicos y alcanodíoles; y partículas de filossilicato.

40 A. POLÍMERO HIDRÓFOBO

En una realización de la invención, el polímero hidrófobo es un copolímero estirénico de tribloque tal como estireno-isopreno-estireno (SIS) o estireno-butadieno-estireno (SBS) y puede comprender además el copolímero de dibloque, copolímero de bloque de estireno-isopreno (SI).

45 Copolímeros de bloque a base de estireno disponibles comercialmente tales como la serie Vector (disponible de Dexco Polymers) son particularmente útiles en la invención. Estos incluyen el SIS Vector 4111 (18% en peso de estireno/82% en peso de isopreno) y 4411 (44% en peso de estireno/56% en peso de isopreno) así como mezclas de SIS/SI tales como Vector 4113 (18% en peso de dibloque de SI; en total 15% en peso de estireno/85% en peso de isopreno), Vector 4114 (42% en peso de dibloque de SI; en total 15% en peso de estireno/85% en peso de isopreno), Vector 4213 (25% en peso de dibloque de SI; en total 25% en peso de estireno/75% en peso de isopreno) y Vector 4215 (18% en peso de dibloque de SI; en total 30% en peso de estireno/70% en peso de isopreno).

50 En el caso de cauchos no saturados puede añadirse un agente de curado para fijar la estructura de la composición, así como impedir el flujo en frío. Puesto que es deseable alcanzar propiedades reológicas específicas, concretamente flujo en frío disminuido, es decir, recuperación elástica sustancialmente total, los componentes hidrófobos insaturados (caucho de butilo, caucho natural, caucho de poliisopreno sintético, etc.) preferiblemente están reticulados. Los polímeros que contienen dobles enlaces experimentan un proceso de reticulación química con formación de enlaces covalentes. La densidad de la red química resultante no debe ser demasiado alta, con el fin de conservar la pegajosidad deseada. El número de reticulaciones en la unidad de volumen puede controlarse
60 mediante la naturaleza y la cantidad de agentes de reticulación, así como mediante el procedimiento de temperatura-tiempo seguido. Resinas de fenolformaldehído y resinas de alquilfenolformaldehído son agentes de reticulación adecuados para caucho de butilo, mientras que puede usarse peróxido de dicumilo para poliisoprenos.

65 El método más conveniente de monitorización del grado de reticulación implica la medición del cambio en la viscosidad en estado fundido a lo largo del tiempo. La curva reocinética resultante demuestra la tasa de reticulación y la región de meseta corresponde a la finalización de la interacción química de dobles enlaces de polímeros

hidrófobos insaturados con los agentes de reticulación.

En el caso de copolímeros de tribloque, por ejemplo SIS o SBS, su solidificación se produce a medida que se enfrían debido a la segregación de bloques de estireno y su transición a un estado vítreo. A temperatura ambiental el retroceso elástico de formulaciones de copolímero de tribloque supera el 90%. La presencia bloques de butadieno o isopreno elastoméricos en las macromoléculas de SIS y SBS, así como los componentes adicionales de la fase hidrófoba (por ejemplo, plastificantes), da como resultado la pegajosidad y las propiedades adhesivas deseadas.

B. PLASTIFICANTE ELASTOMÉRICO

El plastificante elastomérico se selecciona para que sea compatible con copolímeros de tribloque, es decir, forma una disolución con copolímeros de multibloque dentro de la región de temperatura-concentración definida del diagrama de fase. Por tanto, un experto en la técnica puede usar fácilmente diagramas de fase de los componentes de la fase hidrófoba como orientación con respecto a las cantidades apropiadas de cada componente que va a usarse.

Los plastificantes elastoméricos adecuados incluyen polímeros de bloque que tienen una configuración "de múltiples brazos (AB)_x", en la que por ejemplo, A es un bloque polimerizado que comprende monómeros de vinilo sustituidos con arilo, preferiblemente estireno, α -metilestireno, viniltolueno, y similares, B es un bloque de polibutadieno o poliisopreno elastomérico, conjugado y x tiene un valor de 3 o más. Plastificantes preferidos son polímeros a base de estireno, particularmente copolímeros de bloque de estireno-butadieno y copolímeros de bloque de estireno-isopreno, y combinaciones de los mismos. Muchos de éstos están fácilmente disponibles comercialmente, tal como el copolímero de bloque de estireno-isopreno comercializado con el nombre LVSI 101 (Kraton).

El plastificante elastomérico también puede ser un poliisobutileno de bajo peso molecular, o un caucho de poliisopreno de bajo peso molecular (PM=20.000-100.000) tal como cis-1,4-poliisopreno (por ejemplo, Isolene[®]400 de Elementis Specialties Performance Polymers), opcionalmente mezclado con aceite de parafina.

En una realización de la invención, el plastificante elastomérico de fase hidrófoba incluye tanto un polímero de bloque (por ejemplo, estireno) como un caucho de poliisopreno de bajo peso molecular (por ejemplo cis-1,4-poliisopreno).

C. RESINA FIJADORA

La resina fijadora es una resina de peso molecular relativamente bajo (peso molecular promedio en peso generalmente inferior a aproximadamente 50.000) que tiene una temperatura de transición vítrea bastante alta. Su función es aumentar la resistencia de los enlaces de adhesión. Las resinas fijadoras incluyen, por ejemplo, derivados de colofonia, resinas de terpeno y resinas de petróleo sintéticas o derivadas de manera natural. Resinas fijadoras preferidas en el presente documento son generalmente resinas fijadoras no polares seleccionadas del grupo que consiste en resinas hidrocarbonadas hidrogenadas, resinas hidrocarbonadas y resinas politerpénicas sintéticas. La resina fijadora es preferiblemente miscible con la composición de polímero hidrófobo/plastificante para proporcionar una disolución ternaria. Las resinas disponibles comercialmente dentro de estas clases incluyen Regalrez[®]1085 (resina hidrocarbonada hidrogenada) y resinas Regalite tales como Regalite[®]9100 (resina hidrocarbonada parcialmente hidrogenada, disponible de Hercules); Escorez[®]1304 y Escorez[®]1102 (resinas hidrocarbonadas) y Escorez[®]5380 (resina hidrocarbonada cicloalifática) disponible de Exxon Chemical Company, Wingtack[®]95 y Wingtack[®]85 (resinas politerpénicas sintéticas), disponibles de Goodyear Tire and Rubber.

D. POLÍMERO HIDRÓFILO

Los polímeros hidrófilos adecuados incluyen unidades de repetición derivadas de un monómero de N-vinil-lactama, un monómero de carboxivinilo, un monómero de éster vinílico, un éster de un monómero de carboxivinilo, u monómero de vinilamida y/o un monómero de hidroxivinilo. Tales polímeros incluyen, a modo de ejemplo, poli(N-vinil-lactamas), poli(N-vinil-amidas), poli(N-vinil-acrilamidas), poli(N-alquilacrilamidas), polímeros de ácido acrílico y metacrílico sustituidos y no sustituidos (por ejemplo, poli(ácidos acrílicos) y poli(ácidos metacrílicos)), poli(alcohol vinílico) (PVA), polivinilamina, copolímeros y combinaciones de los mismos y copolímeros con otros tipos de monómeros hidrófilos (por ejemplo acetato de vinilo).

Las poli(N-vinil-lactamas) útiles en el presente documento son preferiblemente homopolímeros o copolímeros no reticulados de unidades de monómero de N-vinil-lactama, representando las unidades de monómero de N-vinil-lactama la mayoría de las unidades monoméricas totales de un copolímero de poli(N-vinil-lactamas). Las poli(N-vinil-lactamas) preferidas para su uso junto con la invención se preparan mediante la polimerización de uno o más de los siguientes monómeros de N-vinil-lactama: N-vinil-2-pirrolidona; N-vinil-2-valerolactama; y N-vinil-2-caprolactama. Los ejemplos no limitativos de comonómeros distintos de N-vinil-lactama útiles con unidades monoméricas de N-vinil-lactámicas incluyen N,N-dimetilacrilamida, ácido acrílico, ácido metacrílico, hidroxietilmetacrilato, acrilamida, ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico o su sal, y acetato de vinilo.

Las poli(N-vinil-amidas) incluyen, a modo de ejemplo, N-vinil-acetamida.

Las poli(N-alquilacrilamidas) incluyen, a modo de ejemplo, poli(metacrilamida) y poli(N-isopropil-acrilamida) (PNIPAM).

5 Los polímeros de monómeros de carboxi-vinilo se forman normalmente a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido crotónico, ácido isocrotónico, ácido itacónico y anhídrido, un ácido 1,2-dicarboxílico tal como ácido maleico o ácido fumárico, anhídrido maleico, o mezclas de los mismos, incluyendo los polímeros hidrófilos preferidos dentro de esta clase poli(ácido acrílico) y poli(ácido metacrílico), siendo el poli(ácido acrílico) el más preferido.

10 Derivados de celulosa, principalmente hidroxipropilcelulosa (HPC) soluble en agua de diferente peso molecular también son adecuados para su uso como polímeros hidrófilos. Tras la fusión, los derivados de celulosa forman una masa fundida cristalina líquida (CL) que tiene una estructura colestérica. Es decir, las macromoléculas rígidas se colocan, no de una manera caótica como en los polímeros isotrópicos, sino más bien formando una estructura

15 estratificada; los ejes largos de macromoléculas se orientan dentro de la capa en una dirección, y esta dirección cambia en un ángulo ligero cuando se pasa de una capa a otra, formando la denominada macrohélice colestérica. La existencia de espacios interplanares, y la formación de fibras largas durante el procesamiento de estos polímeros proporciona numerosas ventajas. Con enfriamiento, la masa fundida LC de HPC es un polímero sólido con estructura de fase compleja.

20 Polisacáridos tales como agar hinchable con agua también son adecuados para su uso como polímeros hidrófilos, y permiten el almacenamiento de una cantidad significativa de humedad.

25 Los polímeros hidrófilos preferidos en el presente documento son los siguientes: poli(N-vinil-lactamas), particularmente polivinilpirrolidona (PVP) y polivinilcaprolactama (PVCap); poli(N-vinil-acetamidas), particularmente poliacetamida *per se*; polímeros de monómeros de carboxivinilo, particularmente poli(ácido acrílico) y poli(ácido metacrílico); y copolímeros y combinaciones de los mismos. Se prefieren particularmente PVP y PVCap.

30 El peso molecular del polímero hidrófilo no es crítico; sin embargo, el peso molecular promedio en número del polímero hidrófilo está generalmente en el intervalo de aproximadamente 50.000 a 2.000.000, más normalmente en el intervalo de aproximadamente 100.000 a 1.500.000, también en algunos casos en el intervalo de aproximadamente 500.000 a 1.500.000.

35 E. POLÍMERO COMPLEMENTARIO

El polímero complementario puede formar enlaces de hidrógeno con el polímero hidrófilo, y opcionalmente también puede unirse iónica o covalentemente al polímero hidrófilo. El polímero complementario es un oligómero, que puede formar enlaces de hidrógeno con el polímero hidrófilo.

40 El polímero complementario es un oligómero complementario. Los oligómeros complementarios preferidos están terminados con grupos hidroxilo, grupos amino o carboxilo. Normalmente el oligómero tiene normalmente una temperatura de transición vítrea T_g en el intervalo de aproximadamente -100°C a aproximadamente -30°C y una temperatura de fusión T_m menor de aproximadamente 20°C . El oligómero también puede ser amorfo. La diferencia entre los valores de T_g del polímero hidrófilo y el oligómero es preferiblemente mayor de aproximadamente 50°C , más preferiblemente mayor de aproximadamente 100°C y lo más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 150°C a aproximadamente 300°C . El polímero hidrófilo y el oligómero complementario deben ser compatibles, es decir capaces de formar una combinación homogénea que presente un única T_g , intermedia entre las de los componentes no combinados.

50 Generalmente, el oligómero complementario tiene un peso molecular en el intervalo de desde 45 hasta 800, preferiblemente en el intervalo de 45 a 600. El oligómero complementario es preferiblemente un polialquilenglicol de bajo peso molecular (peso molecular 300-600) tal como polietilenglicol 400, que también puede servir como plastificante de bajo peso molecular, y puede estar terminado con carboxilo o terminado con amino. Alternativamente, puede incorporarse un compuesto diferente como plastificante de bajo peso molecular adicional,

55 en cuyo caso puede usarse cualquiera de los plastificantes de bajo peso molecular descritos a continuación. En una realización de la invención, el oligómero complementario es un plastificante de bajo peso molecular u oligomérico complementario que contiene al menos dos grupos funcionales por molécula que pueden formar enlaces de hidrógeno con el polímero hidrófilo.

60 Otros ejemplos de oligómeros complementarios adecuados incluyen, pero no se limitan a, polialcoholes de bajo peso molecular (por ejemplo glicerol), glicoles monoméricos y de oligoalquileo tales como etilenglicol y propilenglicol, éter-alcoholes (por ejemplo, éteres de glicol), diácidos carbónicos, alcanodiolos de butanodiol a octanodiol, incluyendo derivados terminados en carboxilo y terminados en amino de polialquilenglicoles indicados anteriormente. En el presente documento se prefieren polialquilenglicoles, opcionalmente terminados en carboxilo, y

65 polietilenglicoles que tienen un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 300 a 600 son oligómeros complementarios óptimos.

A partir de lo anterior se apreciará que un compuesto individual, por ejemplo, un polialquilenglicol de bajo peso molecular tal como polietilenglicol que tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 300 a 600, puede servir tanto como oligómero complementario como plastificante elastomérico.

5 Como el oligómero complementario puede actuar por sí mismo como plastificante, generalmente no es necesario incorporar un plastificante añadido. Sin embargo, la inclusión de un plastificante de bajo peso molecular adicional en la composición es opcional y, en algunos casos, puede ser ventajoso. Los plastificantes de bajo peso molecular adecuados incluyen: ftalatos de dialquilo, ftalatos de dicalquilo, ftalatos de diarilo y ftalatos de alquilarilo mixtos, tal como se representan por ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dipropilo, ftalato de di(2-etilhexilo), ftalato de diisopropilo, ftalato de diamilo y ftalato de dicaprilo; fosfatos de alquilo y arilo tales como fosfato de tributilo, fosfato de trioctilo, fosfato de tricresilo y fosfato de trifenilo; citrato de alquilo y ésteres de citrato tales como citrato de trimetilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltriethyl y citrato de trihexilo; adipatos de dialquilo tales como adipato de dioctilo (DOA); también denominado adipato de bis(2-etilhexilo), adipato de dietilo, adipato de di(2-metiletilo) y adipato de dihexilo; tartratos de dialquilo tales como tartrato de dietilo y tartrato de dibutilo; sebacatos de dialquilo tales como sebacato de dietilo, sebacato de dipropilo y sebacato de dinonilo; succinatos de dialquilo tales como succinato de dietilo y succinato de dibutilo; glicolatos de alquilo, glicerolatos de alquilo, ésteres de glicol y ésteres de glicerol tales como diacetato de glicerol, triacetato de glicerol (triacetina), diacetato de monolactato de glicerol, ftaliletilglicolato de metilo, ftalilbutilglicolato de butilo, diacetato de etilenglicol, dibutirato de etilenglicol, diacetato de trietilenglicol, dibutirato de trietilenglicol y dipropionato de trietilenglicol; y mezclas de los mismos. Plastificantes preferidos son citrato de trietilo, ftalato de dietilo y adipato de dioctilo, siendo el adipato de dioctilo el más preferido.

F. PARTÍCULAS DE ARCILLA

25 Las partículas de arcilla usadas en la composición de la invención son responsables de muchos de los aspectos beneficiosos de la invención. Por ejemplo, las partículas de arcilla: ayudan a proporcionar una acción de efecto mecha para retirar la humedad de la superficie de la piel y almacenarla; refuerzan el comportamiento de rendimiento que impide el flujo en frío; ayudan a que la composición mantenga su naturaleza adhesiva así como proporcionan soporte estructural para suministrar el alto retroceso elástico en la aplicación de la composición en la planta del pie, introducen nanoespacios que pueden funcionar atrapando principios activos y después liberándolos en determinadas condiciones, por ejemplo, tras contacto con exudado de la herida, etc.

35 En general, las arcillas tienen una estructura estratificada y el espacio entre plaquetas vecinas, por ejemplo en Na-montmorillonita, es de alrededor de 1 nm. En el estado a granel, los materiales de arcilla normalmente son plásticos cuando se humedecen pero duros cuando se secan, y a menudo están compuestos principalmente por plaquetas finas de silicatos de aluminio acuosos, solos o en combinación con otros minerales. Las plaquetas de arcilla individuales son flexibles y transparentes. Debido a la presencia sobre la superficie de muchos grupos funcionales, las arcillas pueden interactuar con otros componentes de la formulación. Las cargas negativas en las partículas se compensan por contraiones, por ejemplo Na⁺, Ca⁺⁺, Ag⁺, etc., o una combinación de los mismos. Por tanto, es posible la interacción iónica entre las plaquetas de arcilla cargadas y otros componentes. Los materiales de partículas de arcilla son filosilicatos (silicatos estratificados). Tales materiales se describen en detalle en referencias tales como "Polymer-Clay Nanocomposites", ed. T.J. Pinnavaia y G.W. Beall (Wiley Series en Polymer Science, John Wiley & Sons, Ltd., ©2000), cuya descripción se incorpora en el presente documento como referencia.

45 En una realización de la invención, el filosilicato se selecciona del grupo que consiste en alofano (silicato de aluminio hidratado); apofilita (silicato-hidróxido-fluoruro de potasio, sodio, calcio hidratado); bannisterita (silicato-hidróxido de potasio, calcio, manganeso, hierro, zinc y aluminio); carletonita (silicato-hidróxido-fluoruro-carbonato de potasio, sodio y calcio hidratado); cavansita (vanadato-silicato de calcio hidratado); crisocola (hidrogenosilicato-hidróxido de cobre y aluminio hidratado); minerales de arcilla (descritos en detalle a continuación); delhayelita (silicato-cloruro-fluoruro-sulfato de sodio, potasio, calcio y aluminio hidratado); elpidita (silicato de sodio y zirconio hidratado); fedorita (silicato-hidróxido-fluoruro de potasio, sodio y calcio hidratado); franklinfumeíta (silicato-hidróxido de calcio, hierro, aluminio, manganeso y zinc); franklinfilita (silicato de aluminio, potasio y manganeso hidratado); gonyerita (silicato-hidróxido de manganeso, magnesio y hierro); girolita (silicato-hidróxido de calcio hidratado); kanemita; kenyaita; leucosfenita (boro-silicato de bario, sodio y titanio hidratado); magadiita; makatita; micas tales como biotita (silicato-hidróxido-fluoruro de potasio, hierro, magnesio y aluminio), lepidolita (silicato-hidróxido-fluoruro de potasio, litio y aluminio), muscovita (silicato-hidróxido-fluoruro de potasio y aluminio), paragonita (silicato-hidróxido de sodio y aluminio), flogopita (silicato-hidróxido-fluoruro de potasio, magnesio y aluminio) y zinnwaldita (silicato-hidróxido-fluoruro de potasio, litio y aluminio); minehilita (silicato-hidróxido de potasio, sodio, calcio, zinc y aluminio hidratado); nordita (silicato de cerio, lantano, estroncio, calcio, sodio, manganeso, zinc y magnesio); octosilicato; pentagonita (vanadato-silicato de calcio hidratado); petalita (silicato de litio y aluminio); prehnita (silicato-hidróxido de calcio y aluminio); rodesita (silicato de calcio, sodio y potasio hidratado); sanbornita (silicato de bario); serpentina tales como antigorita (silicato-hidróxido de magnesio y hierro), clinocrisotila (silicato-hidróxido de magnesio), lizardita (silicato-hidróxido de magnesio), ortocrisotila (silicato-hidróxido de magnesio) y serpentina (silicato-hidróxido de hierro y magnesio); wickenburgita (silicato de plomo, calcio y aluminio hidratado); y zeofilita (silicato-hidróxido-fluoruro de calcio hidratado).

En una realización preferida, el material de arcilla es un filosilicato seleccionado del grupo que consiste en minerales de arcilla, kanemita, kenyaíta, magadiíta y makatita.

- 5 En otra realización preferida, el filosilicato es un mineral de arcilla, que es un grupo de filosilicatos que contiene un gran porcentaje de agua atrapada entre las láminas de silicato. La mayoría de minerales de arcilla son química y estructuralmente análogos a otros filosilicatos pero las cantidades más grandes de agua presentes permiten más sustitución de sus cationes.
- 10 Los minerales de arcilla adecuados incluyen cloritas tales como baileycloro (silicato-hidróxido de zinc, hierro, aluminio y magnesio), chamosita (silicato-hidróxido-óxido de hierro, magnesio y aluminio), la clorita mineral generalizada, clinocloro (una variedad de kaminerita con cromo) (silicato-hidróxido de hierro, magnesio y aluminio), cookeíta (silicato-hidróxido de litio y aluminio), nimita (silicato-hidróxido de níquel, magnesio, hierro y aluminio), pennantita (silicato-hidróxido de manganeso y aluminio), penninita (silicato-hidróxido de hierro, magnesio y aluminio) y sudoíta (silicato-hidróxido de magnesio, aluminio y hierro); glauconita (silicato-hidróxido de potasio, sodio, hierro, aluminio y magnesio); illita (silicato-hidróxido de potasio, aluminio, magnesio y hierro hidratado); caolinita (silicato-hidróxido de aluminio); montmorillonita (silicato-hidróxido de sodio, calcio, aluminio y magnesio hidratado); paligorskita (silicato-hidróxido de magnesio y aluminio hidratado); pirofilita (silicato-hidróxido de aluminio); sauconita (silicato-hidróxido de sodio, zinc y aluminio hidratado); talco (silicato-hidróxido de magnesio); y vermiculita (silicato-hidróxido de magnesio, hierro y aluminio hidratado).

Minerales de arcilla hinchables son aquéllos que tienen metales alcalinos entre sus capas y pueden hincharse en disolventes polares. Éstos incluyen materiales que contiene litio tales como cookeíta; materiales que contienen sodio tales como glauconita (que también contiene potasio), montmorillonita y sauconita; y materiales que contienen potasio tales como illita. En algunos casos, se prefieren tales materiales hinchables sobre los minerales de arcilla no hinchables.

Puede ser deseable tratar las partículas de filosilicato con un material orgánico para intercalar moléculas orgánicas entre capas de silicato adyacentes, planas. Por ejemplo, el tratamiento puede ser con un material orgánico tal como agentes de acoplamiento de silano; compuestos de amonio cuaternario; compuestos monoméricos que tienen una funcionalidad electrostática seleccionada del grupo que consiste en aminas, amidas y mezclas de las mismas; compuestos monoméricos que tienen una funcionalidad seleccionada del grupo que consiste en hidroxilo, anillos aromáticos, carbonilo, ácido carboxílico, ácido policarboxílico, aldehídos, cetonas, aminas, amidas, éteres, ésteres y combinaciones de los mismos; una combinación de monómero de N-alquenilamida /monómero alílico, un oligómero formado por la copolimerización de un monómero de N-alquenilamida y un monómero alílico, un polímero formado por la copolimerización de un monómero de N-alquenilamida y un monómero alílico, y mezclas de los mismos; un polímero intercalante; etc.

A pesar de algo de hidrofobización de la superficie de la partícula, un tratamiento de este tipo, por ejemplo mediante cloruro o bromuro de di(octadecildimetil)amonio, conduce a una separación característica de plaquetas de arcilla y su distribución homogénea en la matriz de polímero. Las partículas de arcilla de refuerzo tienen normalmente un diámetro promedio de aproximadamente $<15 \mu$, y el diámetro promedio está preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente $2-6 \mu$. Su grosor es de alrededor de $10-100$ nanómetros y por tanto pueden denominarse nanopartículas, y por tanto la composición es un "material nanocompuesto". Partículas de arcilla preferidas son partículas de montmorillonita y están disponibles de Southern Clay Products Co con el nombre comercial Cloisite Na⁺ (la longitud de espacios intermedios es de $11,7 \text{ \AA}$), Cloisite 15A (la longitud de espacios intermedios es de $31,5 \text{ \AA}$, arcilla modificada con di(octadecildimetil)amonio para hacerla más hidrófoba), Cloisite 20A, etc.

G. ADITIVOS OPCIONALES

La composición también puede incluir aditivos convencionales tales como agentes adhesivos, antioxidantes, agentes de reticulación o curado, reguladores del pH, pigmentos, tintes, partículas de refracción, especies conductoras, agentes antimicrobianos, agentes activos y potenciadores de la permeación. En las realizaciones en la que va a reducirse o eliminarse la adhesión, también pueden usarse agentes antiadherentes convencionales. Estos aditivos, y las cantidades de los mismos, se seleccionan de tal modo que no interfieran significativamente con las propiedades químicas y físicas deseadas del adhesivo.

Agentes adhesivos

La composición de la invención también puede incluir agentes adhesivos adicionales que sirven para mejorar las propiedades adhesivas y de pegajosidad del adhesivo, lo que es particularmente beneficioso para mantener la adhesividad cuando se usa el adhesivo en contacto con la piel de una manera tal que se somete a una gran cantidad de estrés mecánico. Los materiales a modo de ejemplo incluyen cauchos pegajosos tales como caucho de butilo, polibutadieno, poliisobutileno, copolímeros de poli(estireno-isopreno), copolímeros de poli(estireno-butadieno) y neopreno (policloropreno). Los agentes adhesivos preferidos incluyen caucho de butilo y poliisobutileno de bajo peso molecular.

En una realización, se añade un material adhesivo sensible a la presión hidrófobo, tal como PIB, que tiende a tener una baja energía de superficie ($30,5 \text{ mJ/m}^2$) en comparación con SIS ($35,0 \text{ mJ/m}^2$) y la composición reciente ($32,5 \text{ mJ/m}^2$). Por tanto, el PIB puede migrar fácilmente sobre la superficie del parche. Esta migración puede
 5 acelerarse mediante un procedimiento de extrusión y/o calentando el parche, por ejemplo a 50°C durante 2 horas. Tras este tratamiento, la energía de superficie de la formulación se vuelve igual a $30,7 \text{ mJ/m}^2$, es decir, próxima a la energía de superficie de PIB. Por tanto, la inclusión de PIB en la zona de contacto con la piel aumenta la pegajosidad inicial.

10 Puede lograrse un efecto similar recubriendo la superficie del parche con una disolución de PIB diluida en cloroformo. Tras la evaporación del disolvente, se forma la capa de PIB fina que refuerza la pegajosidad inicial sin iniciación de flujo en frío adicional. Por consiguiente, la invención también contempla recubrir el material adhesivo sensible a la presión hidrófobo sobre el sistema y entonces calentar el recubrimiento para eliminar cualquier disolvente y permitir que el material difunda al interior del sistema.

15 *Antioxidantes*

La composición de la invención también puede incluir uno o más antioxidantes, que pueden servir para potenciar la estabilidad oxidativa de la composición. El calor, la luz, las impurezas y otros factores pueden dar como resultado
 20 todos ellos la oxidación del adhesivo. Por tanto, idealmente, los antioxidantes deben proteger frente a la oxidación inducida por la luz, la oxidación inducida químicamente y la degradación oxidativa inducida térmicamente durante el procesamiento y/o almacenamiento. La degradación oxidativa, tal como apreciarán los expertos en la técnica, implica la generación de radicales peroxilo, que a su vez reaccionan con materiales orgánicos para formar hidroperóxidos. Los antioxidantes primarios son eliminadores de radicales libres peroxilo, mientras que los
 25 antioxidantes secundarios inducen descomposición de hidroperóxidos, y por tanto protegen a un material de la degradación por hidroperóxidos. La mayoría de los antioxidantes primarios son fenoles impedidos estéricamente, y compuestos a modo de ejemplo para su uso en el presente documento son tetrakis[3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-hidrocinnamato de metileno]metano (por ejemplo, Irganox[®] 1010, de Ciba-Geigy Corp., Hawthorne, NY) y 1,3,5-trimetil-2,4,6-tris-[3,5-di-t-butil-4-hidroxi-bencil]benceno (por ejemplo, Ethanox[®] 330, de Ethyl Corp.). Los
 30 antioxidantes secundarios a modo de ejemplo que puede reemplazar o complementar a un antioxidante primario incluyen fosfito de tris(2,4-di-terc-butilfenilo) (por ejemplo, Irgafos[®] 168, Ciba-Geigy Corp.). Otros antioxidantes, incluyendo, pero sin limitarse a, antioxidantes multifuncionales, también son útiles en el presente documento y pueden servir como antioxidante tanto primario como secundario. Irganox[®] 1520 D, fabricado por Ciba-Geigy es un ejemplo de un antioxidante multifuncional. Antioxidantes de vitamina E, tales como el comercializado por Ciba-Geigy
 35 con el nombre comercial Irganox[®] E17, también son útiles en los presentes adhesivos. Otros antioxidantes adecuados incluyen, sin limitación, ácido ascórbico, palmitato ascórbico, acetato de tocoferol, galato de propilo, butilhidroxianisol, hidroxitolueno butilado, (3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencil)butilpropanodioato de bis(1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidinilo), (disponible como Tinuvin[®] 144 de Ciba-Geigy Corp.) o una combinación de 3,5-di-terc-butil-4-hidroxihidrocinnamato de octadecilo (también conocido como 3-(3',5'-di-terc-butil-4'-hidroxifenil)propionato de octadecilo) (disponible como Naugard[®] 76 de Uniroyal Chemical Co., Middlebury, CT) y sebacato de bis(1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidinilo) (disponible como Tinuvin[®] 765 de Ciba-Geigy Corp.).

40 Cuando se incluye, el antioxidante puede estar presente en cantidades de hasta el 2% en peso de la composición de adhesivo, pero normalmente estará presente en el intervalo de aproximadamente el 0,05% en peso al 1,5% en peso.

45 *Reguladores del pH*

Los compuestos útiles como reguladores del pH incluyen, pero no se limitan a, tampones de glicerol, tampones citrato, tampones borato, tampones fosfato y tampones de ácido cítrico-fosfato. Estos reguladores pueden incluirse
 50 para garantizar que el pH de la composición sea compatible con el de la superficie corporal de un individuo.

Pigmentos, tintes y partículas de refracción

55 Se incluyen normalmente pigmentos, tintes y partículas de refracción en un adhesivo para fines estéticos, o bien para imitar la coloración de la superficie de la piel o bien para proporcionar un adhesivo por lo demás lleno de color.

Hay numerosos pigmentos y/o tintes que pueden incluirse en el adhesivo. Preferiblemente tales aditivos no se lixiviarán ni mancharán o irritarán de otro modo la superficie de la piel. Las partículas de refracción son partículas
 60 que refractan y reflejan la luz que incide en el adhesivo y el color de la luz reflejada cambia según cambia el ángulo con el que se observa el adhesivo. Partículas de refracción a modo de ejemplo son las hechas de poliéster aluminizado, en relieve.

Especies conductoras

65 La composición puede volverse eléctricamente conductora para su uso en electrodos biomédicos y otros contextos de electroterapia, es decir, para unir un electrodo u otro elemento eléctricamente conductor a la superficie corporal.

Por ejemplo, el adhesivo puede usarse para unir un electrodo de estimulación nerviosa transcutánea, un electrodo de retorno electroquirúrgico o un electrodo de EKG a tejido mucoso o la piel de un paciente. Tales aplicaciones implican generalmente modificar la composición de adhesivo para que contenga una especie conductora, que hace que la composición de adhesivo sea conductora. Las especies conductoras adecuadas incluyen las encontradas normalmente en adhesivos conductores usados para su aplicación a la piel u otra superficie corporal, e incluyen sales inorgánicas ionizables, compuestos orgánicos o combinaciones de ambos. Los ejemplos de electrolitos iónicamente conductores incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, sulfato de amonio, acetato de amonio, acetato de monoetanolamina, acetato de dietanolamina, lactato de sodio, citrato de sodio, acetato de magnesio, sulfato de magnesio, acetato de sodio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, sulfato de calcio, cloruro de litio, perclorato de litio, citrato de sodio y cloruro de potasio, y pares redox tales como una mezcla de sales férricas y ferrosas tales como sulfatos y gluconatos, y combinaciones de las mismas. Aunque puede estar presente cualquier cantidad de electrolito en las composiciones de adhesivo de la invención, normalmente el/los electrolito(s) estará(n) presente(s) en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente el 0,1-15% en peso del adhesivo.

En la técnica se conocen bien procedimientos para fabricar electrodos biomédicos y pueden adaptarse fácilmente para incorporar el adhesivo de la invención en tales electrodos. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.846.558 concedida a Nielsen, *et al.*, cuya divulgación se incorpora en el presente documento como referencia con respecto a detalles de fabricación.

Agentes antimicrobianos

Pueden incluirse agentes antimicrobianos para prevenir el deterioro con el almacenamiento, es decir, para inhibir el crecimiento de microbios tales como levaduras y mohos. Se seleccionan normalmente agentes antimicrobianos adecuados del grupo que consiste en los ésteres metílicos y propílicos de ácido p-hidroxibenzoico (es decir, metil y propilparabeno), benzoato de sodio, ácido sórbico, imidurea, proteínas (es decir, lisozima), sales de plata y combinaciones de los mismos.

Agentes activos

Pueden incluirse uno o más agentes activos en la composición de la invención. Los agentes activos adecuados que pueden incorporarse en los adhesivos de la invención incluyen las amplias clases de compuestos administrados normalmente a través de membranas y superficies corporales tales como, a modo de ilustración y no de limitación: agentes analépticos; agentes analgésicos; agentes antiartríticos; agentes anticancerígenos, incluyendo fármacos antineoplásicos; anticolinérgicos; anticonvulsivos; antidepresivos; agentes antidiabéticos; antidiarreicos; antihelmínticos; antihistamínicos; agentes antihiperlipidémicos; agentes antihipertensores; agentes antiinfecciosos tales como antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antivirales y compuestos bacteriostáticos y bactericidas; agentes antiinflamatorios; preparaciones antimigrañosas; antianauseosos; fármacos antiparkinsonianos; antipruríticos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; agentes antituberculosos; agentes antiulcerosos; ansiolíticos; supresores del apetito; fármacos para el trastorno por déficit de atención y trastorno por déficit de atención con hiperactividad; preparaciones cardiovasculares incluyendo bloqueantes de canales de calcio, agentes antianginosos, agentes para el sistema nervioso central, betabloqueantes y agentes antiarrítmicos; agentes cáusticos; estimulantes del sistema nervioso central; preparaciones para la tos y el resfriado, incluyendo descongestivos; citocinas; diuréticos; materiales genéticos; remedios herbales; hormonolíticos; hipnóticos; agentes hipoglucémicos; agentes inmunosupresores; agentes queratolíticos; inhibidores de leucotrienos; inhibidores mitóticos; relajantes musculares; antagonistas de narcóticos; nicotina; agentes nutricionales, tales como vitaminas, aminoácidos esenciales y ácidos grasos; fármacos oftálmicos tales como agentes antiglaucoma; agentes de alivio del dolor tales como agentes anestésicos; parasimpaticolíticos; fármacos peptídicos; enzimas proteolíticas; psicoestimulantes; fármacos respiratorios, incluyendo agentes antiasmáticos; sedantes; esteroides, incluyendo progestógenos, estrógenos, corticosteroides, andrógenos y agentes anabólicos; agentes para dejar de fumar; simpaticomiméticos; agentes potenciadores de la cicatrización tisular; tranquilizantes; vasodilatadores incluyendo coronarios generales, periféricos y cerebrales; vesicantes; y combinaciones de los mismos.

En una realización preferida, el agente activo se selecciona del grupo que consiste en antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, compuestos bacteriostáticos y bactericidas, agentes cáusticos, agentes queratolíticos, agentes de alivio del dolor, enzimas proteolíticas, agentes potenciadores de la cicatrización tisular, vasodilatadores, vesicantes, y combinaciones de los mismos. Normalmente el/los agente(s) activo(s) estará(n) presente(s) en una cantidad terapéuticamente eficaz. A continuación se exponen ejemplos de fármacos dentro de estas clases.

La liberación de agentes activos "cargados" en el adhesivo de la invención implica normalmente tanto absorción de agua como desorción del agente por medio de un mecanismo de difusión controlado por hinchamiento. Pueden incluirse adhesivos que contienen agente activo en cojines adhesivos, apósitos para heridas, dispositivos de administración de fármacos transdérmica y similares.

Los antibióticos incluyen antibióticos de la familia de lincomicina (que se refiere a una clase de agentes antibióticos recuperados originalmente de *Stiaptomyces lincolnensis*); antibióticos de la familia de tetraciclina (que se refiere a

una clase de agentes antibióticos recuperados originalmente de *Streptomyces aureofaciens*); antibióticos a base de azufre tales como las sulfonamidas; etc. Los antibióticos a modo de ejemplo de la familia de lincomicina incluyen la propia lincomicina (6,8-didesoxi-6-[[[(1-metil-4-propil-2-pirrolidinil)-carbonil]amino]-1-tio-L-treo- α -D-galacto-octopiranosido), clindamicina, el derivado 7-desoxi, 7-cloro de lincomicina (es decir, 7-cloro-6,7,8-tridesoxi-6-[[[(1-metil-4-propil-2-pirrolidinil)carbonil]amino]-1-tio-L-treo- α -D-galacto-octopiranosido), y sales y ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos. Los antibióticos a modo de ejemplo de la familia de tetraciclina incluyen la propia tetraciclina (4-(dimetilamino)-1,4,4 α ,5,5 α ,6,11,12 α -octahidro-3,6,12,12 α -pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacencarboxamida), clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina, demeclociclina, rolitetraciclina, metaciclina y doxiciclina y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, particularmente sales de adición de ácido tales como la sal de clorhidrato. Los antibióticos a base de azufre a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, las sulfonamidas sulfacetamida, sulfabenzamida, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfametazina, sulfametizol, sulfametoxazol, y sales y ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos, por ejemplo, sulfacetamida de sodio.

Los agentes antifúngicos a modo de ejemplo incluyen cloroxilenol, ciclopirox, clotrimazol, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, tolnaftato, ácido undecilénico, etc.

Los agentes antiinflamatorios a modo de ejemplo incluyen corticosteroides y fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Los ejemplos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen alminoprofeno, benoxaprofeno, butibufeno, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suproprofeno, ácido tiaprofénico, etc.

Los compuestos bacteriostáticos y bactericidas a modo de ejemplo incluyen compuestos de arilmercurio tales como merbromina o borato de fenilmercurio; compuestos de alquilmercurio tales como tiomersal; cloramina; clorohexidina; compuestos de halógeno tales como yodo, complejos de yodopovidona (por ejemplo, complejos de PVP y yodo, también denominados "povidina" y disponibles con el nombre comercial Betadine[®] de Purdue Frederick); sales de yoduro; compuestos de nitrógeno orgánicos tales como 8-hidroxiquinolina, clorquinaldol, cloquinol, etacridina, hexetidina, clorhexedina y ambazona; compuestos de organoestaño tales como benzoato de tri-n-butilestaño; oxidantes tales como peróxido de hidrógeno y permanganato de potasio; fenoles tales como timol, o-fenilfenol, 2-bencil-4-clorofenol, hexaclorofeno y hexilresorcinol; plata y compuestos que contienen plata tales como sulfadiazina, acetiltanato de proteína de plata, nitrato de plata, fosfato de plata, complejo de tiosulfato de plata, acetato de plata, lactato de plata, sulfato de plata y cloruro de plata y combinaciones de los mismos; hipoclorito de sodio; zinc y sales de zinc; etc.

Los agentes cáusticos a modo de ejemplo incluyen podofilina, y similares.

Los agentes queratolíticos a modo de ejemplo incluyen ácido láctico, ácido salicílico, urea, etc.

Los agentes de alivio del dolor a modo de ejemplo incluyen anestésicos locales o tópicos, incluyendo, pero sin limitarse a, acetamidoeugenol, acetato de alfadolona, alfaxalona, amucaína, amolanona, amilocaína, benoxinato, betoxicaína, bifenamina, bupivacaína, buretamina, butacaína, butabeno, butanilcaína, butalital, butoxicaína, carticaína, 2-cloroprocaína, cincocaína, cocaetileno, cocaína, ciclometicaína, dibucaína, dimetisoquina, dimetocaína, diperadón, diclonina, ecgonidina, ecgonina, aminobenzoato de etilo, cloruro de etilo, etidocaína, etoxadrol, β -eucaína, euprocina, fenalcomina, fomocaína, hexobarbital, hexilcaína, hidroxidiona, hidroxiprocaína, hidroxitetracaína, p-aminobenzoato de isobutilo, ketamina, mesilato de leucinocaína, levoadrol, lidocaína, mepivacaína, mepirilcaína, metabutoxicaína, metohexital, cloruro de metilo, midazolam, mirtecaína, naepaína, octacaína, ortocaína, oxetazaína, paretoxicaína, fenacaína, fenciclidina, fenol, piperocaína, piridocaína, polidocanol, pramoxina, prilocaína, procaína, propanidid, propanocaína, proparacaína, propipocaína, propofol, propoxicaína, pseudococaína, pirrocaína, risocaína, alcohol salicílico, tetracaína, tialbarbital, timilal, tiobutabarbital, tiopental, tolicaína, trimecaína, zolamina, y similares, siendo tetracaína, lidocaína y prilocaína particularmente adecuadas en el presente documento.

Las enzimas proteolíticas a modo de ejemplo incluyen los agentes que son agentes de limpieza de heridas eficaces, e incluyen, por ejemplo, pepsina, tripsina, colagenasa, quimotripsina, elastasa, carboxipeptidasa, aminopeptidasa, y similares.

Los agentes potenciadores de la cicatrización tisular también se denominan en la técnica agentes regeneradores de tejidos e incluyen agentes tales como colágenos; glicosaminoglicanos tales como ácido hialurónico, heparina, sulfato de heparina y sulfato de condroitina; proteoglicanos tales como versicano y biglicano; péptidos tales como fibronectina, vitronectina, osteopontina y trombospondina, todos los cuales contienen la secuencia de tripéptido RGD (arginina-glicina-ácido aspártico), una secuencia asociada generalmente con proteínas adhesivas y necesaria para la interacción con receptores de la superficie celular; factores de crecimiento polipeptídicos tales como factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento transformante y factor de crecimiento similar a la insulina; moléculas de adhesión a sustrato tales como fibronectina, vitronectina y laminina; etc.

Los vasodilatadores a modo de ejemplo incluyen los vasodilatadores tópicos útiles para aumentar el flujo sanguíneo en la dermis, tales como rubefacientes y contrairritantes. Los agentes rubefacientes incluyen ácido nicotínico, nicotinatos tales como nicotinato de metilo, etilo, butoxietilo, fenetilo y turfilo, así como aceites esenciales tales como aceite de mostaza, trementina, cajeput y pimienta, y componentes de los mismos.

5 Los vesicantes a modo de ejemplo incluyen cantaridina, y similares.

Potenciadores de la permeación

10 Pueden incluirse uno o más potenciadores de la permeación en la composición de la invención. Con algunos agentes activos, puede ser deseable administrar el agente junto con un potenciador de la permeación adecuado con el fin de lograr un flujo terapéuticamente eficaz a través de la piel o la mucosa. La selección de potenciadores de la permeación adecuados dependerá del agente que está administrándose, así como de la compatibilidad del potenciador con los otros componentes del adhesivo.

15 Los potenciadores de la permeación a modo de ejemplo incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y decilmetilsulfóxido; éteres tales como monoetil éter de dietilenglicol y monometil éter de dietilenglicol; tensioactivos tales como laurato de sodio, laurilsulfato de sodio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, Poloxamer (231, 182, 184), Tween (20, 40, 60, 80) y lecitina; las azacicloheptan-2-onas 1-sustituídas, particularmente 1-n-dodecilociclazacicloheptan-2-ona; alcoholes tales como etanol, propanol, octanol, decanol, alcohol bencílico, y similares; ácidos grasos tales como ácido láurico, ácido oleico y ácido valérico; ésteres de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, propionato de metilo y oleato de etilo; polioles y ésteres de los mismos tales como propilenglicol, etilenglicol, glicerol, butanodiol, polietilenglicol y monolaurato de polietilenglicol; amidas y otros compuestos nitrogenados tales como urea, dimetilacetamida, dimetilformamida, 2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina; terpenos; alcanonas; y ácidos orgánicos, particularmente ácido salicílico y salicilatos, ácido cítrico y ácido succínico; y mezclas de los mismos.

Polímeros insolubles en agua hinchables con agua

30 Cuando las composiciones de la invención se usan como película de disolución lenta, por ejemplo, que contiene uno o más agentes activos, puede ser deseable que incluir también un polímero insoluble en agua hinchable con agua, junto con el polímero hidrófilo, polímero complementario y partículas de arcilla.

35 Polímeros insolubles en agua hinchables con agua a modo de ejemplo son polímeros o copolímeros a base de acrilato, generalmente formados por ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo y/u otros monómeros de vinilo. Varios de estos también se clasifican como polímeros hidrófilos, anteriormente. Polímeros de acrilato adecuados son los copolímeros disponibles con el nombre comercial "Eudragit" de Rohm Pharma (Alemania). Los copolímeros de la serie Eudragit[®] E, L, S, RL, RS y NE están disponibles solubilizados en disolvente orgánico, en una dispersión acuosa o como un polvo seco. Polímeros de acrilato preferidos son copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, tales como los polímeros de la serie Eudragit L y Eudragit S. Copolímeros particularmente preferidos de este tipo son Eudragit L 30D-55 y Eudragit L 100-55 (este último copolímero es una forma secada por pulverización de Eudragit L 30D-55 que puede reconstituirse con agua). El peso molecular del copolímero Eudragit L 30D-55 y Eudragit L 100-55 es de aproximadamente 135.000 Da, con una razón de grupos carboxilo libres con respecto a grupos éster de aproximadamente 1:1. El copolímero Eudragit L 100-55 es generalmente insoluble en fluidos acuosos que tienen un pH por debajo de 5,5. Otro copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo particularmente adecuado es Eudragit S-100, que difiere de Eudragit L 30D-55 en que la razón de grupos carboxilo libres con respecto a grupos éster es de aproximadamente 1:2. Eudragit S 100 es insoluble a pH por debajo de 5,5, pero a diferencia de Eudragit L 30D-55, es escasamente soluble en fluidos acuosos que tienen un pH en el intervalo de 5,5 a 7,0. Este copolímero es soluble a pH 7,0 y superior. También puede usarse Eudragit L 100, que tiene un perfil de solubilidad dependiente del pH entre el de Eudragit L 30D-55 y Eudragit S 100, en tanto que es insoluble a un pH por debajo de 6,0. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden reemplazarse Eudragit L 30D-55, L 100-55, L 100 y S 100 por otros polímeros aceptables que tienen características de solubilidad dependiente del pH similares. Otros polímeros de acrilato adecuados son los copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo disponibles con el nombre comercial "Kollicoat" de BASF AG (Alemania). Por ejemplo, Kollicoat MAE tiene la misma estructura molecular que Eudragit L 100-55.

H. ELEMENTOS ADICIONALES

60 *Elemento de soporte*

La composición de la invención puede formularse para que incluya un elemento de soporte, que puede laminarse en la composición para servir como superficie externa de un apósito, cojín o dispositivo de administración de fármaco transdérmica tras su aplicación a la piel. Los materiales de elemento de soporte a modo de ejemplo incluyen materiales de lámina fibrosa o porosa tales como franela, fieltro, algodón, poliésteres, polietileno, polipropileno,

poliuretanos, polieteramidas y similares. El elemento de soporte tiene normalmente del orden de aproximadamente 1-2,5 mils de grosor, pero puede ser más grueso o más fino según se necesite. Si se desea, el elemento de soporte puede pigmentarse, metalizarse o dotarse de un acabado mate adecuado para la escritura.

5 La capa de soporte puede ser no oclusiva (o "respirable"), es decir, permeable a la humedad y generalmente estará hecha de una capa externa flexible, elástica, fabricada a partir de una película translúcida o transparente, una almohadilla de espuma o material fibroso tal como material textil, con una capa de la composición de adhesivo de la invención laminada en la misma para su aplicación a la superficie de la piel. Los elementos de soporte a modo de ejemplo incluyen poliuretano transparente, poliuretano transparente recubierto con adhesivo acrílico (para reforzar la conexión entre la composición de adhesivo y la capa de soporte y poliuretano espumado. El uso de soportes de material textil o espumados puede proporcionar un aumento del almohadillamiento, sin embargo, el uso de tal soporte disminuirá las propiedades de transparencia del producto. Cuando se prefiere particularmente permeabilidad a la humedad, la capa de soporte debe proporcionar transporte de humedad anisotrópico, es decir, a partir de la piel a través de la composición y el elemento de soporte, y luego hasta el entorno, pero no viceversa, por ejemplo durante el baño.

En general, el material usado para la capa de soporte debe permitir que la composición siga el contorno de la piel y se lleve de manera cómoda sobre zonas de la piel tales como en articulaciones u otros puntos de flexión, que normalmente se someten a tensión mecánica con poca o ninguna probabilidad de que el adhesivo se desprenda de la piel debido a diferencias en la flexibilidad o elasticidad de la piel y el adhesivo.

Puesto que el elemento de soporte cubre una gran área de superficie de la composición, un soporte altamente permeable al agua puede servir como conducto significativo para que entre agua en el adhesivo. La combinación del grado de permeabilidad al agua en el soporte y la capacidad del adhesivo para contener agua durante un periodo requerido de tiempo de uso necesitan estar en equilibrio. Por tanto, si el adhesivo está diseñado para contener suficiente agua de la piel y de la periferia del adhesivo y no perder sus propiedades cohesivas-adhesivas durante el periodo requerido de tiempo de uso, entonces un soporte impermeable al agua es adecuado para su uso.

Sin embargo, si se prefiere que algo de agua deje el adhesivo durante el uso, entonces se prefiere un soporte permeable al agua o la humedad. En ese caso, la cantidad de intrusión de agua en el adhesivo y la tasa de transmisión de vapor de humedad deben equilibrarse. Tampoco el agua debe ser demasiado soluble en la capa de soporte, de lo contrario la capa de soporte puede hincharse y o bien deslaminarse o bien provocar que el adhesivo se desprenda prematuramente. La superficie externa del soporte tiene idealmente una propiedad de superficie que minimiza la capacidad del adhesivo para engancharse con la tela usada normalmente en calcetines, medias o ropa de cama.

Cuando la composición se usa en un apósito o cojín, el soporte preferiblemente puede conformarse a la superficie de la piel a la que se aplica, por ejemplo, puede conformarse a la curvatura de la región metatarsiana y el talón de un pie humano cuando el pie está en reposo. Durante la marcha o la carrera habrá un aumento intermitente de la compresión, la tensión y las fuerzas de cizallamiento sobre el soporte y el adhesivo. El uso de un elemento de soporte flexible y/o elástico minimiza la aparición de residuo de adhesivo más allá del perímetro del soporte, lo que entonces provocaría que el apósito o cojín se pegase a los calcetines o las coberturas de cama y posiblemente se desprendiese de la superficie de la piel. Por tanto, el coeficiente de fricción, la compresión y otras propiedades elásticas del soporte también son consideraciones importantes.

En una realización de la invención, el soporte es una película de poliuretano que tiene un grosor de aproximadamente 1,5-2,0 mils. En otra realización de la invención, el soporte es un material de espuma polimérica. La naturaleza porosa de la espuma puede proporcionar un depósito de adhesivo de modo que a medida que se aplica presión al adhesivo en contacto con la piel, se fuerza de manera continua la formulación de adhesivo fuera de los poros para reponer la capa de adhesivo que está en contacto con la piel.

Revestimiento desprendible

La composición de la invención puede formularse para que incluya un revestimiento desprendible, que puede servir para proteger la composición durante el almacenamiento y antes de su uso. El revestimiento desprendible se despega preferiblemente con un pelado fácil y no se pega agresivamente ni se vuelve difícil de retirar de la composición durante el almacenamiento. Idealmente, el revestimiento desprendible tiene propiedades adhesivas que mantienen el contacto a lo largo del tiempo. El revestimiento desprendible puede hacerse de numerosos materiales adecuados, pero se diferencia preferiblemente de la composición de la invención, cojín, etc., por la textura o el diseño del material y es impermeable a la composición. Los revestimientos desprendibles a modo de ejemplo incluyen materiales tratados con fluorocarbono o silicona, poliésteres, poli(cloruro de vinilo), acetato de celulosa, polipropileno, polietileno y películas de poli(tereftalato de etileno). El revestimiento desprendible tiene normalmente del orden de aproximadamente 3 mils de grosor, pero puede ser más grueso o más fino según se necesite.

65 *Mecanismo o lengüeta aplicadora*

La composición de la invención puede formularse para que incluya una lengüeta aplicadora o mecanismo aplicador, que está diseñado para facilitar la aplicación del adhesivo, cojín, etc., a la ubicación de piel apropiada. Por ejemplo, una lengüeta aplicadora puede ser una película de poliolefina de 2 mil.

5 III. CONFIGURACIÓN Y TAMAÑO

El área de contacto con la piel de la composición de la invención puede ser de cualquier tamaño, pero estará normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 3-250 cm², y preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 20-150 cm², dependiendo de la aplicación específica tal como se describe en la parte V a continuación.

10 IV. FABRICACIÓN

La composición de la invención puede extruirse en estado fundido, y por tanto puede prepararse usando un procedimiento de combinación y extrusión sencillo. Los componentes de la composición se pesan y entonces se mezclan, por ejemplo usando una mezcladora Brabender, Haake o Baker Perkins, generalmente a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 90-160°C. Pueden añadirse disolventes, pero no se requieren. La composición resultante puede extruirse usando una prensa extrusora de un único husillo o de doble husillo. La composición puede extruirse directamente sobre un sustrato tal como un elemento de soporte, cubrirse con un revestimiento desprendible, perfilarse y entonces cortarse. Otra posibilidad consiste en extruir una capa fina de la formulación entre dos revestimientos desprendibles con el posterior corte y prensado, usando, por ejemplo, una prensa Carver.

La composición resultante puede tener una variedad de grosores, pero normalmente estará en el intervalo de aproximadamente 0,10-1,0 mm, más habitualmente en el intervalo de aproximadamente 0,20-0,60 mm. En una realización preferida, la composición está configurada para tener un borde ahusado.

El orden en el que los diversos componentes pueden añadirse a la mezcladora no es crítico para la invención. Sin embargo, en un método preferido, las partículas de arcilla se mezclan con el polímero complementario, antes de mezclarse con los otros componentes para alcanzar una distribución uniforme. Además, puede ser deseable intercalar la estructura de arcilla con componentes tales como di o poliglicoles, mezclando en primer lugar las partículas de arcilla con tales componentes antes de añadir la arcilla a la formulación. En otro método preferido, se forma una premezcla del polímero hidrófilo, el polímero complementario y las partículas de arcilla. A esta premezcla, se le añade el polímero hidrófobo, la resina fijadora, partículas de arcilla adicionales y finalmente el plastificante elastomérico.

La temperatura puede aumentarse o disminuirse con cada adición para facilitar la fabricación o controlar las características del producto. Por ejemplo, determinados componentes pueden añadirse a temperatura inferior para prevenir su posible descomposición química. De esta manera, las características físicas de la composición pueden modificarse alterando el régimen de temperatura, la velocidad y el tiempo de agitación.

El perfil de temperatura también puede diseñarse para proporcionar una consistencia deseable de la composición de modo que pueda prensarse el borde formado y cortarse el producto de cojín, mucosa o apósito para heridas deseado. Una temperatura adecuada para la fabricación es de alrededor de 70-110°C.

45 V. USOS ESPECÍFICOS

Las composiciones de la invención encuentran utilidad en numerosas aplicaciones, tales como en dispositivos de administración de fármacos transdérmica y/o transmucosa, formulaciones farmacéuticas tópicas y transdérmicas, cojines de alivio de la presión (que pueden contener o no medicamentos), vendajes, dispositivos de ostomía, medios de sujeción de prótesis, máscaras faciales, materiales de absorción de sonido, vibración o impactos, y similares. Además, las composiciones pueden hacerse eléctricamente conductoras mediante la incorporación de un material eléctricamente conductor, y por tanto pueden usarse para unir una partícula electroconductor, tal como un electrodo (por ejemplo, un electrodo de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, un electrodo de retorno electroquirúrgico o un electrodo de monitorización de EKG), a la superficie corporal de un individuo.

Las composiciones proporcionan varias ventajas significativas, incluyendo:

60 (1) se fabrican para ser translúcidas, lo que permite que se observe el grado de cicatrización de heridas sin retirar la formulación de la superficie corporal;

(2) presentan un hinchamiento muy alto tras el contacto con agua;

65 (3) contienen nanoespacios para almacenar los agentes activos y liberarlos en las condiciones apropiadas;

(4) presentan poco o ningún flujo en frío durante el uso; y

(5) se modifican fácilmente durante la fabricación de modo que pueden optimizarse propiedades tales como adhesión, absorción y translucidez.

5 A. COJÍN ADHESIVO

Las composiciones de la invención son útiles en cualquiera de varias aplicaciones en las que se requiere o es deseable la adhesión de un producto a una superficie corporal. Una realización de este tipo es un cojín adhesivo que comprende una capa de contacto con la piel de la composición de la invención, y una capa de soporte tal como se describió anteriormente.

Los cojines adecuados incluyen almohadillas de soporte del arco del pie, almohadillas para ampollas, almohadillas para juanetes, almohadillas para callosidades, almohadillas para callos, almohadillas para codos, almohadillas para dedos, almohadillas para antebrazos, cojines para talones, plantillas, almohadillas para rodillas, almohadillas metatarsianas, espinilleras, almohadillas para dedos de los pies, almohadillas para muñecas, etc. Preferiblemente, el cojín adhesivo permanece fijado a la piel durante al menos setenta y dos horas.

El cojín adhesivo puede comprender además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo, tal como se definió anteriormente. En particular, pueden incluirse agentes activos tales como compuestos bacteriostáticos y bactericidas y agentes antibióticos, y combinaciones de los mismos en la composición de adhesivo.

El cojín adhesivo puede tener un área de contacto con la piel en el intervalo de aproximadamente 3-250 cm², normalmente de aproximadamente 3-10 cm². Una conformación común para cojines adhesivos para callosidades es circular, y tales parches tendrán normalmente un diámetro dentro del intervalo de aproximadamente 3,15-3,50 cm. Los cojines para ampollas, juanetes y callos tienen normalmente una conformación elíptica con bordes ahusados de diferentes dimensiones.

El cojín adhesivo encuentra utilidad particular como cojín de alivio de la presión para su aplicación a un pie. En una realización de este tipo, el cojín contiene un agente activo para el tratamiento de úlceras de decúbito, venosas y de pie diabético, o similares.

B. APÓSITOS PARA HERIDAS

Las composiciones de la invención son útiles como apósito para heridas. Un apósito para heridas a modo de ejemplo comprende un material compuesto laminado de una capa orientada hacia el cuerpo que tiene una superficie en contacto con el cuerpo, y una capa de soporte no oclusiva orientada hacia fuera, en el que al menos una parte de la superficie en contacto con el cuerpo está compuesta por la composición de adhesivo de la invención.

Para apósitos para heridas, agentes activos adecuados son aquellos útiles para el tratamiento de heridas, e incluyen, pero no se limitan a, antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, compuestos bacteriostáticos y bactericidas, agentes de alivio del dolor, enzimas proteolíticas, agentes potenciadores de la cicatrización tisular, vasodilatadores, y combinación de los mismos. Anteriormente se expusieron agentes específicos dentro de estas clases.

El apósito para heridas puede diseñarse de manera que toda la superficie en contacto con el cuerpo está compuesta por el adhesivo, o el perímetro puede estar constituido por el adhesivo con una región en contacto con la herida interior constituida por un material tal como un hidrogel o un hidrocoloide no pegajoso con una alta capacidad de adsorción de humedad (diseño de matriz-isla). El apósito para heridas puede incluir además una capa de soporte y un revestimiento desprendible retirable que cubre y tiene la misma extensión que la superficie orientada hacia el cuerpo del apósito para heridas.

Puede ser deseable preparar la composición de adhesivo de modo que sea sustancialmente no pegajosa, o como máximo ligeramente pegajosa, cuando se aplica a la superficie corporal. Además, la composición de adhesivo puede comprender además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo, tal como se definió anteriormente, que es adecuada para su aplicación a una herida. En particular, pueden incluirse agentes activos tales como antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, compuestos bacteriostáticos y bactericidas, agentes de alivio del dolor, enzimas proteolíticas, agentes potenciadores de la cicatrización tisular, vasodilatadores, y combinación de los mismos en la composición de adhesivo.

Un área de contacto con la piel típica está en el intervalo de aproximadamente 3-250 cm², normalmente de aproximadamente 3-10 cm². Los apósitos para heridas son a menudo de forma rectangular, y comúnmente son de hasta 250 cm².

C. DISPOSITIVOS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS TRANSDÉRMICA

La composición de adhesivo en contacto con la piel también encuentra utilidad cuando se incorpora en un dispositivo

de administración de fármacos transdérmica. Un dispositivo a modo de ejemplo comprende un reservorio de fármaco que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo, una capa de soporte orientada hacia fuera, y un medio para fijar el dispositivo a una superficie corporal que comprende la composición de adhesivo de la invención.

5 En la fabricación de tales dispositivos de administración de fármacos transdérmica, la composición de adhesivo en contacto con la piel puede colarse o extruirse sobre una capa de soporte o revestimiento desprendible de un dispositivo de este tipo y servirá como cara en contacto con la piel del "parche". El reservorio de fármaco puede estar separado de la composición de adhesivo o el propio adhesivo puede servir como reservorio de fármaco dentro del dispositivo.

15 Puede administrarse cualquiera de varios agentes activos usando estos dispositivos de administración de fármacos de la invención. El dispositivo contendrá una cantidad de un agente farmacológicamente activo eficaz para proporcionar la dosificación deseada a lo largo de un periodo de administración predeterminado y también puede contener un portador (por ejemplo, un vehículo para solubilizar el agente activo), un potenciador de la permeación, si es necesario, y excipientes opcionales tales como colorantes, agentes espesantes, estabilizadores, tensioactivos y similares.

20 El dispositivo de administración de fármacos transdérmica también puede contener un revestimiento desprendible o una membrana de control de la velocidad formada por un material seleccionado para limitar el flujo de uno o más componentes contenidos en la formulación de fármaco. Los materiales representativos útiles para formar membranas de control de la velocidad incluyen poliolefinas tales como polietileno y polipropileno, poliamidas, poliésteres, copolímero de etileno-etacrilato, copolímero de etileno-acetato de vinilo, copolímero de etileno-metilacetato de vinilo, copolímero de etileno-etilacetato de vinilo, copolímero de etileno-propilacetato de vinilo, poliisopreno, poliacrilonitrilo, copolímero de etileno-propileno, copolímero de bloque de polisiloxano-policarbonato y similares. Si puede intercalarse un fármaco específico dentro de la estructura cristalina de la arcilla, en presencia de humedad, el fármaco se liberará según las leyes de difusión. Este proceso irá acompañado por el intercambio de especies cargadas dentro de los espacios intermedios de la arcilla, proporcionando por tanto una velocidad de liberación de fármaco constante.

30 D. PRODUCTOS PARA EL CUIDADO BUCAL

35 Las composiciones de adhesivo de la invención también son útiles en la formulación de una variedad de productos para el cuidado bucal. Son útiles, por ejemplo, para proporcionar productos que permiten la administración tópica de una variedad de principios activos para el tratamiento de estados de la boca tales como infección, inflamación, úlceras bucales, aftas, lesiones traumáticas o gingivitis. Estos agentes activos pueden incluir como principios activos, por ejemplo, antibióticos, fármacos antiinflamatorios, agentes de alivio del dolor, enzimas proteolíticas y enzimas de cicatrización tisular, por ejemplo de los tipos enumerados anteriormente en la parte II.G. Una composición que contiene como agente activo triclosán, por ejemplo, puede usarse como formulación anti-gingivitis.

40 El agente activo para una formulación para el cuidado bucal que emplea las composiciones de adhesivo de la invención también puede ser un agente de frescor del aliento, de coloración de los dientes u otro agente cosmético. Las formulaciones para el cuidado bucal que emplean las composiciones de adhesivo de la invención pueden estar diseñadas para contener múltiples principios activos o bien en un único componente o bien en diferentes componentes que constituyen la formulación para el cuidado bucal. Por ejemplo, los múltiples principios activos pueden disponerse en diferentes capas además de la capa de adhesivo que está en contacto inmediato con los dientes o alguna otra superficie dentro de la cavidad bucal. Alternativamente, puede haber dos o más componentes uno al lado del otro que contiene cada uno diferentes principios activos.

50 Las composiciones de adhesivo de la invención son útiles en particular en productos de blanqueo dental. En la solicitud de patente publicada estadounidense n.º 2004/0105834 concedida a Singh *et al.* se encuentra mucha información sobre el diseño de productos de blanqueo dental.

55 Un producto para el cuidado bucal a modo de ejemplo que puede prepararse con las composiciones de adhesivo de la invención comprende una tira flexible de material que contiene adhesivo que se aplica a lo largo de una fila de dientes. Este producto para el cuidado bucal comprende un elemento de soporte externo que proporciona la superficie externa del sistema tras su aplicación a los dientes; uno o más agentes activos (por ejemplo, agentes activos de blanqueo dental o anti-gingivitis) en una capa de adhesivo que está en contacto con el elemento de soporte externo; y un revestimiento desprendible retirable tal como se describió anteriormente que cubre la composición de adhesivo que contiene agente activo de lo contrario expuesta antes de su uso. El elemento de soporte puede ser tal como se describió anteriormente en la parte II.G. Puede estar compuesto por un material inerte, por ejemplo, poliéster, polietileno, polipropileno, poliuretano, o similares. Idealmente, el soporte es relativamente blando y flexible para permitir que el sistema se conforme al contorno de los dientes y se minimice cualquier molestia para el usuario. El propio elemento de soporte puede contener principios activos.

65 Otros productos para el cuidado bucal preparados con las formulaciones de adhesivo de la invención pueden estar diseñados para adherirse a otras partes de la cavidad bucal, por ejemplo a las encías, el paladar o la zona que

rodea los labios.

Las composiciones de adhesivo de la invención pueden estar diseñadas para disolverse o erosionarse tras un determinado periodo de tiempo en contacto con la humedad de la boca, tal como se comentó anteriormente. Pueden emplearse en consecuencia en productos para el cuidado bucal que se disuelven o se erosionan en la boca, y de ese modo no tienen que retirarse por el usuario. Tales productos para el cuidado bucal pueden usarse para administrar los principios activos enumerados anteriormente. En la formulación de tales productos que incluyen un elemento de soporte, es deseable que el elemento de soporte se erosione más lentamente que el medio que se adhiere a los dientes u otras superficies orales. El diseño de tales elementos de soporte se comenta en la solicitud de patente publicada estadounidense n.º 2004/0105834, mencionada anteriormente. Una clase preferida de tales elementos de soporte está constituida por polímeros de acrilato. Polímeros de acrilato preferidos son los copolímeros Eudragit® (copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo), tales como copolímeros de la serie Eudragit® E, L, S, RL, RS y NE. Además, pueden usarse mezclas de polímeros Eudragit o mezclas de polímeros Eudragit con otros polímeros y excipientes (por ejemplo, agentes tamponantes, moduladores del pH) para adaptar la velocidad de erosión del elemento de soporte con respecto a los componentes restantes del producto para el cuidado bucal.

E. OTROS PRODUCTOS QUE REQUIEREN ADHESIÓN A SUPERFICIES CORPORALES

Las composiciones de la invención también son útiles en una gran cantidad de otros contextos, por ejemplo, como adhesivos para fijar dispositivos médicos, sistemas de diagnóstico y otros dispositivos que van a fijarse a una superficie corporal, y en cualquier otra aplicación en la que es necesaria o se desea la adhesión a una superficie corporal. Las composiciones también son útiles como sellantes para dispositivos de ostomía, como prótesis incluyendo adhesivos dentales, como máscaras faciales, como materiales de absorción de sonido, vibración o impactos, como portadores en productos de geles cosméticos y cosmeceúticos, películas de disolución lenta que contienen fármacos o agentes de frescor del aliento para aplicación oral, y tendrán otros usos conocidos o determinables por los expertos habituales en la técnica, o aún no descubiertos.

La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de química de polímeros y fabricación de adhesivos, que están dentro de la experiencia de la técnica. Tales técnicas se explican completamente en la bibliografía.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos habituales en la técnica una divulgación y descripción completas de cómo preparar y usar los compuestos de la invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención. Se han hecho esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero deben contemplarse algunos errores y desviaciones. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, la temperatura está en °C y la presión es, o es próxima a, la atmosférica.

ABREVIATURAS Y MARCAS COMERCIALES

En los ejemplos se usan las siguientes abreviaturas:

45	Cloisite Na ⁺	Arcilla natural (Southern Clay Products)
	Cloisite 15A	Arcilla natural modificada con dioctadecilamonio (Southern Clay Products)
50	Eudragit	Eudragit 100-55, copolímero de ácido metacrílico (Rohm America Inc.)
	HPC	Hidroxipropilcelulosa (Hercules)
	Irganox	Irganox®1010, tetrakis[(3,5-di-terc-butil-4-hidroxihidrocinnamato de metileno)]metano (Ciba-Geigy)
55	Isolene	Isolene®400, cis-1,4-poliisopreno (Elementis Specialties Performance Polymers)
	PEG	PEG 400, un polietilenglicol
60	1,2-PG	1,2-propilenglicol
	PIB	Poliisobutileno, Vistanex® LM-MH (ExxonMobil Chemical)
	PVP	Kollidon®90, polivinilpirrolidona (BASF)
65	Regalite	Regalite®9100, una resina hidrocarbonada parcialmente hidrogenada (Hercules)

SIS SIS Vector 4114, un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (Dexco Polymer); el 42% en peso de dibloque de estireno-isopreno; razón de estireno:isopreno global de 15:85

5 EJEMPLO de referencia 1

Se preparó la formulación 1 tal como sigue. A 21 g de PEG, se le añadieron 7 g de Cloisite Na⁺ y se mezcló a mano hasta que se formó una pasta homogénea. Se añadió parte de la PVP en polvo a esta pasta hasta que era posible la manipulación. Se transfirió la premezcla resultante a una mezcladora Haake con dos rotores de paletas sigma, calentada hasta 130°C. Se añadió el resto de la PVP mediante pequeñas porciones durante 12 min a una velocidad de agitación de 30 rpm. El mezclado de la formulación como un todo continuó durante 60 min. En la tabla 1 se muestra la composición final.

15 TABLA 1

Componentes	Cantidad total (g)	% en peso del total
PVP	42,0	60,0
PEG	21,0	30,0
Cloisite Na ⁺	7,0	10,0

La formulación de hidrogel 1 es transparente, bastante rígida y puede disolverse en agua. Esta formulación puede llevarse sobre una superficie corporal sin compresión prominente. El flujo en frío era significativamente menor que para composiciones de PVP-PEG similares, una característica posiblemente atribuible a la intercalación de PEG y arcilla, que dificulta su movilidad. Para demostrar esta hipótesis, se obtuvo un patrón de difracción de rayos X, que indicó un desplazamiento de la reflexión basal de arcilla a ángulos más pequeños, es decir, un aumento de la distancia de espacios intermedios. La pérdida de movilidad molecular disminuyó el tiempo de disolución de la formulación de PVP-PEG ~1,3 veces. Aunque era un candidato prometedor para su aplicación a la mucosa, la formulación se modificará preferiblemente para aumentar el tiempo de disolución.

25 EJEMPLO de referencia 2

Con el fin de aumentar el tiempo de disolución, la interacción entre los componentes de polímero debe ser mucho más alta. PVP y PEG pueden formar enlaces de H entre grupos hidroxilo terminales de PEG y grupos carbonilo de PVP. Esta interacción conduce a la formación de una red física bastante poco común que impide la disolución rápida. Este retardo adicional de la disolución permite que se produzca el proceso de intercalación. Para aumentar la densidad de enlaces de H, se sustituyó PEG por 1,2-PG de bajo peso molecular, y se introdujeron componentes adicionales que contenían grupos carboxilo (Eudragit) o hidroxilo (HPC). Como resultado, se prepararon otras dos formulaciones, las formulaciones 2 y 3, tal como se muestra en la tabla 2.

35 TABLA 2

Componentes	Formulación 2, % en peso del total	Formulación 3, % en peso del total
PVP	58,0	58,0
PEG	28,0	28,0
Cloisite Na ⁺	2,0	2,0
Eudragit	12,0	-
HPC (PM=1.150.000)	-	12,0

El procedimiento de mezclado fue tal como sigue. Se añadió PVP en polvo a 1,2-PG líquido hasta que se formó una masa viscosa. Se dispersaron partículas de arcilla en esta masa a mano. Entonces se transfirió la masa a una mezcladora Haake, calentada hasta 130°C a una velocidad de agitación de 30 rpm, y se añadieron PVP residual y Eudragit (o HPC) mediante pequeñas porciones con un intervalo de 6-7 min. El círculo de mezclado total fue de ~60 min. Las formulaciones finales eran transparentes y podían procesarse fácilmente para dar muestras con un grosor de ~0,3 mm mediante prensado en caliente. Se sometieron a prueba en ampollas y como películas de disolución lenta. Para aplicación en ampollas se llevaron estas composiciones durante 24-36 horas. Las composiciones mostraron un buen potencial para su uso como películas de disolución lenta. La formulación 2 se llevó sobre la mucosa oral (arcada y mejilla) durante 30-90 min, proporcionando una película hinchada que se había disuelto un poco y formado un gel. Se retiró la película sin dejar ningún residuo sobre la superficie mucosa. La formulación 3 se disolvió completamente tras la aplicación oral, con un tiempo de disolución de >20 min.

50 EJEMPLO de referencia 3

Para mejorar la resistencia que desarrollan los adhesivos a la carga, por ejemplo, mediante el peso corporal, se combinó la formulación de hidrogel seleccionada como una matriz de hidrocoloide. Con este fin se prepararon varias formulaciones que contenían una matriz a base de SIS y un alto contenido de la fase hidrófila, formulaciones 4-7, mostradas en la tabla 3.

Se preparó la primera fase como una composición de PVP/PEG/arcilla como una premezcla (PM). A 21 g de PEG, se le añadieron 7 g de Cloisite Na⁺ o Cloisite 15A y se mezcló a mano hasta que alcanzó una dispersión relativamente homogénea, aproximadamente 5 minutos. Durante esta fase, el PEG penetra en los espacios intermedios de la arcilla. Entonces se colocó esta dispersión en una mezcladora Haake con paletas sigma (pueden usarse rotores Benbary en lugar de las paletas sigma) a 30 rpm. Entonces se añadieron lentamente 42 g de polvo de PVP, a lo largo de un periodo de aproximadamente 40 minutos, a temperatura ambiente y 30 rpm. Por tanto, la PM contenía el 60% de PVP, el 30% de PEG y el 10% de arcilla.

Debido a la alta viscosidad de la composición de premezcla, la temperatura aumentó hasta aproximadamente 50-60°C como resultado del autocalentamiento. El mezclado continuó durante aproximadamente 85 minutos a una velocidad de rotor de 60 rpm. Tras prepararse la premezcla, se descargó la mezcladora. Para todas las formulaciones de hidrocoloide finales, el régimen de temperatura del mezclado fue similar.

TABLA 3

Componentes	Formulación 4, % en peso	Formulación 5, % en peso	Formulación 6, % en peso	Formulación 7, % en peso
SIS	20,0	20,0	20,0	20,0
Regalite	13,5	17,0	17,0	17,0
Isolene	15,0	15,0	15,0	15,0
PIB Vistanex LM-MH	10,0	10,0	10,0	-
Aceite de parafina	3,5	-	-	-
Arcilla Cloisite Na ⁺	-	-	-	8,0
Arcilla Cloisite 15A	-	-	4,0	-
Irganox	0,1	0,1	0,1	0,1
PM	38,0	38,0	34,0	40,0

El régimen de mezclado para la formulación 7 fue tal como sigue. Se aumentó la temperatura hasta 130°C y se añadieron 14 g de SIS y 11,9 g de Regalite a 30 rpm. Tras aproximadamente 15 minutos después del inicio del mezclado, se añadieron 28 g de la PM (que contenía aproximadamente 16,8 g de PVP, 8,4 g de PEG y 2,8 g de arcilla). Tras aproximadamente 15 minutos, se añadieron 5,6 g de arcilla adicional. Tras aproximadamente 10 minutos, se introdujeron 10,5 g de Isolene. Tras cargar este último componente, se aumentó la velocidad hasta 60 rpm y se continuó el mezclado durante otros 30 minutos.

Se bombeó la composición desde la mezcladora y se extruyó sobre un revestimiento desprendible u otro sustrato apropiado.

Se sometieron a prueba la formulación 7 y los productos comerciales DuoDERM[®] Control Formula Dressing ("DuoDERM CGF") y DuoDERM[®] Extra Thin CGF[®] Dressing ("DuoDERM Thin"), ambos de ConvaTec Ltd., para determinar su fuerza de adhesión a un sustrato de PET o PE y también a piel humana. En la tabla 4 se presentan los resultados sobre la fuerza de adhesión a sustratos de PET y PE, así como la tasa de transmisión de vapor de humedad y la captación de agua.

TABLA 4

Formulación	Adhesión relativa a PET/PE, N/m y carácter del fallo	MVTR, g/m ² /24 h a 20/37°C	Captación de agua, % en p/p, a 32°C
7 (16,5 mil)	308 / 205 (adhesión)	165,4 / 215	64,4 / 1,81
DuoDERM CGF	285 / 165 (cohesión)	7 / 42,5	58,1 / 1,39
DuoDERM Thin	298 / 147,5 (cohesión)	19,2 / 96,2	41,4 / 0,71

La formulación 7, así como las formulaciones 5 y 6 en la siguiente tabla, se prepararon mediante mezclado y prensado (o extrusión) en estado fundido. Todas las formulaciones tenían el mismo diseño: una película de soporte Medifilm 437 (no pegajosa) con un grosor de 1,5 mil, una capa de adhesivo (-15 mil) y un revestimiento desprendible

(película de PET con un lado anti-adhesión). En comparación con los apósitos DuoDERM, la formulación 7 tenía varias ventajas importantes: la MVTR y la captación de agua eran esencialmente más altas a aproximadamente los mismos valores de resistencia de la adhesión a ambos sustratos.

- 5 En la tabla 5 se muestran datos sobre la fuerza de pelado en relación a piel humana. Se midió la fuerza de pelado en una dirección a 180° de la acción de la fuerza de pelado en función del tiempo de uso.

TABLA 5

Formulación	Tiempo, h			
	0.3	24	48	72
5	133	50	17	
6	121	83	58	
7	38 - M	142 - M		
	38 - M	271 - M		
	67 - M	350 - M		
	54 - F	358 - F	233 - F	200 - F
DuoDERM CGF	30 - M	50 - M		58 - M
	36 - F	61 - F		50 - F
	55 - M	46 - M		

- 10 La característica más inusual de la formulación 7 es el aumento de la adhesión en el tiempo de uso. Para dos categorías de voluntarios (M=hombres, F=mujeres), la fuerza de pelado tras 24 horas de uso era 4-7 veces más alta que la fuerza de pelado inicial. Para otras formulaciones incluyendo el apósito DuoDERM CGF, no se observó un efecto de este tipo. Las formulaciones 4-6 tampoco mostraron este efecto, supuestamente debido a la presencia del
- 15 10% de PIB, que formó una capa hidrófoba en la extrusión, que sirvió para decelerar la velocidad de la corriente de humedad. Una explicación de este efecto se basa en la dependencia de la resistencia de la adhesión del contenido en agua para composiciones de PVP-PEG. Debido a un aumento del volumen libre y el cambio de las propiedades reológicas en presencia de agua, la resistencia de la adhesión de este par de polímeros tiene un máximo. El máximo de la resistencia de la adhesión se corresponde con ~20% en peso de agua, es decir, en 24 horas la concentración
- 20 de agua en la formulación 7 alcanza este valor. Tras humedecerse adicionalmente, la fuerza de pelado disminuye. Esta formulación puede usarse para la aplicación prolongada sobre heridas húmedas de grosor completo o parcial o como una matriz para apósitos de matriz-isla, o como un parche para ampollas. Las formulaciones 4-6 encontrarán utilidad como cojines para callos y juanetes, parches para ampollas, apósitos para heridas acusativas, etc. En la tabla 6 se presentan los resultados de un estudio de uso del parche para ampollas preparado a partir de la
- 25 formulación 7, en comparación con un parche para ampollas comercializado bajo el nombre comercial Dr. Scholl's (Schering-Plough HealthCare Products Inc.). Se usaron seis voluntarios en el estudio.

TABLA 6

Muestra:	Formulación 7 (10 mils)			Formulación 7 (15 mils)			Dr. Scholl		
Tiempo transcurrido (h)	66,5			68,0			57,1		
N.º de duchas	2,2			2,4			2,8		
	<u>Inicialmente</u>	<u>Día 2</u>	<u>Día 3</u>	<u>Inicialmente</u>	<u>Día 2</u>	<u>Día 3</u>	<u>Inicialmente</u>	<u>Día 2</u>	<u>Día 3</u>
Adhesión	4,0	-	-	4,0	-	-	3,8	-	-
Deslizamiento	4,0	4,0	3,4	4,0	4,0	3,4	3,8	2,8	2,3
Levantamiento del borde	4,0	3,0	1,8	4,0	3,6	2,8	3,8	2,0	1,3
Comodidad	4,0	4,0	3,2	4,0	4,0	3,2	3,8	2,8	2,0
Flujo en frío	4,0	4,0	3,2	4,0	4,0	3,2	3,8	2,5	2,0

- 30 Se observó que la durabilidad del uso era superior para la formulación 7. Cuando se estimaron propiedades tales como pegajosidad inicial, deslizamiento, levantamiento del borde, comodidad, flujo en frío en una escala de 4 grados, eran mucho más altas para la formulación 7 que para los productos Dr. Scholl, especialmente para los días 2 y 3. No se encontró que el grosor del parche tuviese un efecto significativo sobre los resultados de uso, aunque los
- 35 datos para el parche de 15 mil (~375 □) eran ligeramente mejores que para el parche de 10 mil.

EJEMPLO 4

5 Se desarrollaron las formulaciones 8-10 para su uso como una isla no pegajosa, que puede absorber una cantidad significativa de humedad. Con el fin de aumentar la captación de agua, se introdujeron agentes hidrófilos adicionales tales como HPC y agar en la formulación. Además, se usó la arcilla hidrófila Cloisite Na+ contenida en la PM en combinación con Cloisite 15A más hidrófoba, modificada con bromuro de dioctadecildimetilamonio. En general, se encontró que HPC, agar y arcilla suprimían la pegajosidad inicial y la resistencia de la adhesión. Además, se eliminaron el promotor de la adhesión Regalite y PIB de bajo peso molecular. En la tabla 7 se presentan las formulaciones resultantes.

10

TABLA 7

Componente	Formulación 8	Formulación 9	Formulación 10
SIS	10,0	15,0	20,0
Isolene	10,0	20,0	10,0
HPC (PM=850.000)	20,0	25,0	10,0
Agar	40,0	-	10,0
PM	20,0	40,0	35,0
Arcilla Cloisite 15A	-	-	15,0

15 Estas formulaciones presentaban una razón de hinchamiento muy alta calculada como el peso de la muestra hinchada con respecto al peso de la muestra secada, de hasta 20 veces. Las formulaciones también podían prensarse juntas sin mostrar un límite distintivo. Los resultados de uso de parches de matriz-isla sobre piel de mano sana fueron satisfactorios, superando el tiempo de uso 80 horas en el 60% de los usuarios y superando 100 horas para el 20% de los usuarios.

20 Debe entenderse que aunque la invención se ha descrito conjuntamente con las realizaciones específicas preferidas de la misma, la descripción anterior, así como los ejemplos que pretenden ilustrar y no limitar el alcance de la invención, los expertos en la técnica deben entender que pueden hacerse diversos cambios y pueden sustituirse equivalentes sin apartarse del alcance de la invención. Otros aspectos, ventajas y modificaciones resultarán evidentes para los expertos en la técnica a la que pertenece la invención.

25 Por consiguiente, el alcance de la invención debe determinarse por tanto con referencia a las reivindicaciones adjuntas, junto con la gama completa de equivalentes a las que tienen derecho esas reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Composición de adhesivo que comprende:

- 5 un polímero hidrófobo seleccionado de copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno, y copolímeros de bloque de estireno-butadieno-estireno;
- un plastificante elastomérico seleccionado de plastificantes de polímero de bloque a base de estireno, poliisobutilenos que tienen un peso molecular en el intervalo de 20.000 a 100.000, cauchos de poliisopreno que
- 10 tienen un peso molecular en el intervalo de 20.000 a 100.000, y combinaciones de los mismos; en la que el plastificante elastomérico es compatible con copolímeros de tribloque;
- una resina fijadora no polar seleccionada de resinas hidrocarbonadas hidrogenadas, resinas hidrocarbonadas y resinas politerpénicas sintéticas;
- 15 un polímero hidrófilo seleccionado de poli(N-vinil-lactamas), poli(N-vinilamidas), poli(N-vinilacrilamidas), poli(N-alquilacrilamidas), poli(ácidos acrílicos), poli(ácidos metacrílicos), poli(alcohol vinílico), polivinilamina, y copolímeros y combinaciones de los mismos;
- 20 un polímero complementario que puede formar enlaces de hidrógeno con el polímero hidrófilo, en la que el polímero complementario es un oligómero complementario que tiene un peso molecular en el intervalo de desde 45 hasta 800 y se selecciona de polialquilenglicoles de bajo peso molecular, polialcoholes de bajo peso molecular, alquilenglicoles monoméricos y oligoméricos, éter-alcoholes, diácidos carbónicos y alcanodiolos; y
- 25 partículas de filosilicato.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el polímero hidrófobo es un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno.
- 30 3. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el plastificante elastomérico es un caucho de poliisopreno que tiene un peso molecular en el intervalo de 20.000 a 100.000.
4. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la resina fijadora es una resina hidrocarbonada hidrogenada.
- 35 5. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el polímero hidrófilo se selecciona de poli(N-vinil-lactamas), poli(N-vinilamidas), poli(N-alquilacrilamidas), y copolímeros y combinaciones de los mismos.
6. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por comprender además un agente activo seleccionado de antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, compuestos bacteriostáticos y bactericidas, agentes cáusticos, agentes queratolíticos, agentes de alivio del dolor, enzimas proteolíticas, agentes potenciadores de la cicatrización tisular, vasodilatadores, vesicantes, y combinaciones de los mismos, y está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz.
- 40 7. Composición según la reivindicación 6, caracterizada por comprender además un potenciador de la permeación.
8. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por comprender al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en agentes adhesivos, antioxidantes, agentes de reticulación o curado, reguladores del pH, pigmentos, tintes, partículas de refracción, especies conductoras y agentes antimicrobianos.
- 50 9. Cojín adhesivo para su aplicación a la piel, que comprende: una capa en contacto con la piel de la composición de adhesivo según la reivindicación 1 y una capa de soporte.
10. Apósito para heridas caracterizado por comprender un material compuesto laminado de una capa orientada hacia el cuerpo que tiene una superficie en contacto con el cuerpo, y una capa de soporte no oclusiva orientada hacia fuera, en el que al menos una parte de la superficie en contacto con el cuerpo está compuesta por la composición de adhesivo según la reivindicación 1.
- 55 11. Dispositivo de administración de fármacos transdérmica caracterizado por comprender un reservorio de fármaco que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo, una capa de soporte orientada hacia fuera y un medio para fijar el dispositivo a una superficie corporal que comprende la composición de adhesivo según la reivindicación 1.
- 60 12. Producto para el cuidado bucal para su aplicación a los dientes, caracterizado por comprender: una capa en contacto con los dientes de la composición de adhesivo según la reivindicación 1 y una capa de soporte.
- 65

13. Producto para el cuidado bucal para su aplicación a la mucosa oral, caracterizado por comprender: una capa en contacto con los dientes de la composición de adhesivo según la reivindicación 1 y una capa de soporte.