

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 187**

51 Int. Cl.:

A61L 15/58 (2006.01) **C08L 77/00** (2006.01)
A61L 15/00 (2006.01)
A61L 24/00 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61L 15/44 (2006.01)
A61L 15/46 (2006.01)
A61L 15/60 (2006.01)
C09J 123/22 (2006.01)
C08L 33/08 (2006.01)
C08L 71/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2002 E 10178994 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2277556**

54 Título: **Composición bioadhesiva absorbente de agua bifásica**

30 Prioridad:

01.05.2001 US 288024 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.10.2016

73 Titular/es:

**A. V. TOPCHIEV INSTITUTE OF
PETROCHEMICAL SYNTHESIS (50.0%)
Russian Academy of Sciences, 29, Leninsky
Prosp.
Moscow, 117912, RU y
CORIUM INTERNATIONAL, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**FELDSTEIN, MIKHAIL M.;
CLEARY, GARY W.;
KULICHIKHIN, VALERY G. y
BAIRAMOV, DANIR F.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 587 187 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 bioadhesiva absorbente de agua bifásica

5 Campo técnico

La invención se refiere generalmente a composiciones adhesivas, y más particularmente se refiere a una nueva composición adhesiva compuesta por una fase hidrófoba y una fase hidrófila. La composición es útil como bioadhesivo en una diversidad de contextos que implican aplicación de un sistema de suministro de fármacos, vendaje de heridas, o cojín en la piel de un individuo u otra superficie corporal.

Antecedentes

Los adhesivos sensibles a la presión (PSA) para aplicación a la piel u otra superficie corporal se conocen bien y se han usado durante numerosos años en una diversidad de aplicaciones médicas y del consumidor. Los adhesivos sensibles a la presión se caracterizan por ser normalmente adherentes y exhibir una adherencia instantánea cuando se aplican a un sustrato. Se han usado numerosos polímeros para fabricar adhesivos sensibles a la presión tales como, por ejemplo, éster acrílico y metacrílico de homo o copolímeros, sistemas basados en caucho de butilo, siliconas, uretanos, ésteres de vinilo y amidas, materiales de copolímeros de olefinas, cauchos naturales o sintéticos, y similares. Todos los PSA son elastómeros, es decir, exhiben las propiedades viscoelásticas típicas de los cauchos.

Algunos ejemplos existentes de adhesivos sensibles a la presión usados para fijar un sistema de suministro de fármacos, cojín, o similar a la piel incluyen polisiloxanos (por ejemplo, polidimetilsiloxanos, polidifenilsiloxanos, y mezclas de siloxanos), poliisobutilenos, poliacrilatos, copolímeros de ácido acrílico-acrilato (por ejemplo, copolímeros de copolímeros de ácido acrílico con acrilato de 2-etilhexilo o acrilato de isooctilo), y cauchos adherentes tales como poliisobutileno, polibutadieno, copolímeros de poliestireno-isopreno, copolímeros de poliestireno-butadieno, y neopreno (policloropreno). Todos estos PSA son polímeros hidrófobos y su desventaja común es una pérdida de adhesión hacia sustratos hidratados.

"Bioadhesión" se define como una adhesión sensible a la presión con respecto a tejidos biológicos altamente hidratados tales como tejido de mucosa. A diferencia de los adhesivos sensibles a la presión convencionales tales como caucho, polisiloxanos y acrilatos que se adquieren principalmente a sustratos secos, los bioadhesivos (BA) exhiben buena adherencia cuando se adhieren a sustratos biológicos hidratados. Para ser bioadhesivo, el agua debería proporcionar un efecto plastificante en el polímero, es decir, el polímero debería ser hidrófilo. Por ejemplo, la diversidad de BA habituales incluye ácidos poliacrílicos y polimetacrílicos ligeramente reticulados (documento de Patente EP 0 371 421) así como mezclas de derivados de celulosa hidrófilos (40 - 95 %) con polietilenglicol (PEG) (documento de Patente de Estados Unidos n.º 4.713.243).

Los bioadhesivos se vuelven adherentes a medida que el polímero reticulado se hincha con cantidades significativas de agua. La resistencia cohesiva de polímeros hidrófilos altamente hinchados es generalmente baja y los BA difieren de ese modo de los PSA en este aspecto.

Se han descrito intentos para combinar las propiedades de PSA y BA por Biegajski *et al.* en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.700.478, donde se obtuvo un mucoadhesivo sensible a la presión soluble en agua por mezcla de un 95-40 % de polivinilpirrolidona (PVP) con un 0-50 % de hidroxipropil celulosa (HPC) y un 11-60 % de glicerol. Otros ejemplos de mezclas de polímeros hidrófilos que se asocian a las propiedades de PSA y BA implican complejos interpoliméricos de ácido poliacrílico-alcohol polivinílico (PAA-PVA) formados por enlace de hidrógeno entre las unidades de monómero de las cadenas de polímero complementarias y plastificados con PEG-200, glicerol o polipropilenglicol (PPG), de peso molecular 425 g/mol (documento de Solicitud de Patente Alemana n.º DE 42 19 368).

El documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.221.383 describe una composición adhesiva sensibles a la presión que comprende una mezcla de un adhesivo sensible a la presión basado en caucho y una polivinilpirrolidona soluble. El término "mezcla" se usa en el presente documento para referirse a que no existe ninguna, o básicamente ninguna, reacción química o reticulación entre los diferentes polímeros.

El documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.270.358 describe un material compuesto por un gel de hidrocoloide hinchado disperso en una matriz adhesiva sensible a la presión. El gel incluye un hidrocoloide y un agente de hinchamiento, donde el agente de hinchamiento es hidrófilo y preferentemente el adhesivo sensible a la presión es hidrófobo. El material compuesto se prepara por dispersión de un gel de hidrocoloides hinchados con un agente de hinchamiento en el adhesivo sensible a la presión o por mezcla del gel y el adhesivo en una solución de látex.

Las características de rendimiento ideales de una composición adhesiva destinada para uso en la piel y/o el tejido mucoso humanos presenta requisitos técnicos difíciles y contradictorios. Inicialmente, el adhesivo debería ser adecuado para el contacto a largo plazo con la piel, y permeable a y física y químicamente compatible con cualquier

agente activo y cualquier potenciador de permeación u otros vehículos o aditivos que estén presentes. El adhesivo ideal debería ser no irritante, no comedogénico y no sensibilizante, y además unirse rápidamente a la piel o el tejido mucoso en el sitio destinado de uso solo con una presión muy ligera. El adhesivo debería mantener su unión durante un período de tiempo tan largo como sea necesario y ser resistente a la retirada inadvertida, y además retirarse fácilmente sin retirar piel o dejar residuos (la resistencia adecuada de una unión adhesiva a la piel varía de aproximadamente 200 a 400 N/m en un ensayo de pelado de 180 grados). Además, la composición adhesiva no debería ser sensible a o degradable mediante exposición a humedad o alta humedad.

Con los bioadhesivos, las composiciones hidrófilas son preferentes para que las composiciones adhesivas se adhieran bien a sustratos húmedos. Los adhesivos hidrófilos también son ventajosos en otros aspectos, en la medida en que:

- (1) los adhesivos hidrófilos pueden proporcionar mayor adhesión en comparación con los adhesivos hidrófobos, debido a que la energía superficial de los adhesivos hidrófilos es por lo general mayor y más cercana a la de los sustratos biológicos tales como piel y membranas mucosas;
- (2) los adhesivos hidrófilos son compatibles con una gran diversidad de fármacos, excipientes y aditivos;
- (3) el efecto plastificante del agua absorbida por los adhesivos hidrófilos de piel y tejidos mucosos hidratados potencia la adhesión, a diferencia de los adhesivos hidrófobos;
- (4) la mejora de la solubilidad de fármacos en los adhesivos hidrófilos facilita el control sobre la cinética de liberación de fármacos;
- (5) con los adhesivos hidrófilos, basados en polímeros hidrófilos, existe un aumento de la capacidad de control y manipulación del equilibrio adhesivo-cohesivo; y
- (6) las propiedades adhesivas de los polímeros hidrófilos son considerablemente menos sensibles a su peso molecular que las de los polímeros hidrófobos, como resultado de la interacción intramolecular e intermolecular con adhesivos hidrófilos.

Con el fin de aumentar la capacidad hidrófila de una composición adhesiva, los PSA hidrófilos se han "hidrofilizado" por incorporación de polímeros hidrófilos no adherentes y cargas en un adhesivo hidrófobo. De ese modo, se ha hidrofilizado PSA de poliisobutileno (PIB) por incorporación de celulosa y derivados de celulosa (documento de Patente de Estados Unidos n.º 4.231.369), alcohol polivinílico (PVA), pectina y gelatina (documentos de Patente de Estados Unidos con números 4.367.732 y 4.867.748), y SiO (documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.643.187). También se han modificado adhesivos de caucho por llenado con tensioactivos anfifílicos, o por tratamiento del polímero de PSA con una descarga de plasma-oxígeno. Se han hidrofilizado PSA acrílicos por incorporación de PVP (documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.645.855). La hidrofilización de adhesivos hidrófobos, aunque algo eficaz, tiende a dar como resultado una pérdida parcial de adhesión.

Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de composiciones bioadhesivas mejoradas que combinen las propiedades de los PSA hidrófobos con las numerosas ventajas de las composiciones adhesivas hidrófilas. También sería ideal que tal composición adhesiva se pudiera adaptar a una diversidad de usos, por ejemplo, la curación y vendaje de heridas, la fabricación de sistemas de suministro de fármacos transdérmicos y otros sistemas de suministro de fármacos, la preparación de formulaciones adhesivas medicadas para formulaciones farmacéuticas tópicas y transdérmicas, cojines de alivio de presión (que pueden estar o no estar medicados), como selladores para dispositivos de ostomía y prótesis, como adhesivos conductores para la unión de artículos electroconductores tales como electrodos a la piel.

Sumario de la invención

Un objetivo principal de la invención es proporcionar una nueva composición adhesiva que satisfaga todas las necesidades en la técnica que se han discutido anteriormente.

En una realización, la invención se refiere a una composición adhesiva absorbente de agua bifásica que se define en la reivindicación 1 que comprende una mezcla curada de un adhesivo sensible a la presión hidrófobo con una composición hidrófila absorbente de agua. Como tal, la composición comprende una fase hidrófoba y una fase hidrófila, en la que la fase hidrófoba incluye al menos un PSA hidrófobo, y la fase hidrófila comprende una mezcla de un polímero hidrófilo de peso molecular relativamente alto y un oligómero complementario de bajo peso molecular que es capaz de reticular el polímero hidrófilo a través de enlaces de hidrógeno, y opcionalmente a través de enlaces covalentes y/o iónicos también. La proporción en peso del polímero hidrófilo con respecto al oligómero complementario se selecciona para optimizar la resistencia adhesiva, la resistencia cohesiva, y la hidrofilicidad de la composición. La composición puede incluir además cualquier número de aditivos, por ejemplo, agentes activos, cargas, pegamentos.

En el presente documento también se describe y proporciona un sistema de suministro de fármacos que comprende un agente activo en una composición adhesiva como se ha descrito anteriormente, en el que el sistema tiene una superficie de contacto con el cuerpo y una superficie externa, estando presente la composición adhesiva dentro de una región de la superficie de contacto con el cuerpo. La superficie de contacto con el cuerpo puede estar comprendida completamente por la composición adhesiva, o el perímetro de la superficie de contacto con el cuerpo

puede estar comprendido por un adhesivo de contacto con la piel diferente. El sistema de suministro de fármacos se puede diseñar para el suministro sistémico de un agente activo, por ejemplo, a través de rutas transdérmicas o transmucosas. El sistema también se puede diseñar para administración tópica de un agente activo localmente.

5 En una realización relacionada, también se describe un vendaje para heridas comprendido por un sustrato para la aplicación a la región herida, en el que el sustrato tiene una superficie de contacto con el cuerpo y una superficie exterior, estando presente la composición adhesiva en una región de contacto con la herida de la superficie de contacto con el cuerpo. Al igual que con los sistemas de suministro de fármacos, la superficie de contacto con el cuerpo puede estar comprendida completamente por la composición adhesiva, aunque es preferente que la
10 composición esté presente en una región central de la superficie de contacto con el cuerpo, estando compuesto el perímetro de la superficie de contacto con el cuerpo por un adhesivo de contacto con la piel diferente. La absorción de agua presente en el exudado de la herida hace que el vendaje para la herida pierda adherencia gradualmente.

15 Las composiciones adhesivas del presente documento también son útiles en una multitud de aplicaciones adicionales, por ejemplo, en diversos tipos de formulaciones farmacéuticas, cojines de alivio de presión (que pueden estar o no estar medicados), vendas, dispositivos de ostomía, medios para asegurar prótesis, máscaras faciales, materiales absorbentes de sonido, vibración o impacto. Además, las composiciones se pueden hacer eléctricamente conductoras por incorporación de un material eléctricamente conductor, y de ese modo se pueden usar para unir un artículo electroconductor, tal como un electrodo (por ejemplo, un electrodo de estimulación de nervios eléctricos transcutáneo, o "TENS", un electrodo de retorno electroquirúrgico, o un electrodo de monitorización de ECG), a una superficie del cuerpo del individuo.

Las composiciones adhesivas de la invención proporcionan diversas ventajas significativas con respecto la técnica anterior. En particular, las presentes composiciones:

- 25 (1) se pueden fabricar de un modo tal que presenten un hinchamiento muy alto tras el contacto con agua sin pérdida concomitante de adhesión;
 (2) se pueden fabricar de un modo tal que exhiban poca o ninguna deformación por fluencia lenta durante el uso;
 30 (3) son bioadhesivos útiles y versátiles en diversos contextos, incluyendo vendajes para heridas, sistemas de suministro de agentes activos para la aplicación a una superficie corporal, cojines de alivio de presión; y
 (4) se modifican fácilmente durante la fabricación de un modo tal que se pueden optimizar propiedades tales como resistencia adhesiva, resistencia cohesiva, absorción, e hinchamiento.

35 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 ilustra esquemáticamente un vendaje para heridas preparado con una composición adhesiva de la invención, en el que el vendaje está compuesto por una capa de soporte orientada hacia el exterior y una capa adhesiva de contacto con la piel orientada hacia el cuerpo laminada a ello, en el que está presente una composición adhesiva de la invención como una película en una región interior de la superficie de contacto con el cuerpo de la
40 capa adhesiva de contacto con la piel.

La Figura 2 ilustra esquemáticamente un vendaje para heridas alternativo que no incluye capas separadas de soporte y adhesivo de contacto con la piel, en el que la capa de soporte está compuesta por un adhesivo de contacto con la piel que tiene una superficie no adherente orientada hacia el exterior y una superficie ligeramente adherente orientada hacia el cuerpo, y está presente una composición adhesiva de la invención como una película en una región interior de la superficie al menos ligeramente adherente de contacto con la piel de la capa de soporte.

La Figura 3 ilustra esquemáticamente otro vendaje para heridas, en el que el vendaje es similar en estructura al de la Figura 2, pero incluye un adhesivo de contacto con la piel periférico en la superficie de contacto con la piel. En este caso, la superficie de contacto con la piel de la capa de soporte no necesita ser adherente.

La Figura 4 es una vista en planta desde abajo de la realización de la Figura 3 tomada a lo largo de las líneas 4-4 de esa figura, e ilustra las regiones concéntricas de la superficie de contacto con la piel, con un adhesivo de contacto con la piel periférico que rodea una región interior de un material no adherente o ligeramente adherente, que a su vez contiene la composición adhesiva en una región central destinada como la región de contacto con la herida.

La Figura 5 ilustra otro vendaje para heridas del presente documento en el que las tres capas de un material compuesto laminado, una capa de soporte orientada hacia el exterior, una capa adhesiva sensible a la presión interior, y una capa de contacto con el cuerpo compuesta por una composición adhesiva de la invención, son coextensivas.

La Figura 6 ilustra un vendaje para heridas análogo en el que se omite la capa de adhesivo sensible a la presión interior, y la capa que contiene hidrogel se hace lo suficientemente adherente para que la capa de soporte se adhiera directamente a ello. De nuevo, la capa de soporte y la capa de hidrogel de contacto con el cuerpo son coextensivas.

La Figura 7 muestra la resistencia de pelado de muestras de PIB-BR presionadas entre un sustrato de polietileno.

La Figura 8 muestra el efecto de la concentración de agente de curado y la temperatura en la reocinética del reticulado térmico de hidrogel de PVP-PEG, como se describe en el Ejemplo 2.

La Figura 9 ilustra la reocinética de curado de mezclas de PIB-BR-Regalite con un hidrogel de PVP-PEG incorporado, como se describe en el Ejemplo 2.

La Figura 10 muestra el efecto en la adhesión de mezclas de PIB con PVP-PEG y HPC, como se evalúa en el Ejemplo 3

Descripción detallada de la invención

I. DEFINICIONES Y NOMENCLATURA

Antes de describir la presente invención con detalle, se ha de entender que, a menos que se indique otra cosa, la presente invención no se limita a composiciones, componentes o procesos de fabricación específicos, y como tal puede variar. También se ha de entender que la terminología que se usa en el presente documento es con el fin de describir únicamente realizaciones particulares, y no se pretende que sea limitante. Se ha de observar que, como se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones anexas, las formas es singular "un", "uno", "una", "el", y "la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa. De ese modo, por ejemplo, la referencia a "un polímero hidrófilo" incluye no solo un polímero hidrófilo individual sino también una combinación a mezcla de dos o más polímeros hidrófilos diferentes, la referencia a "un plastificante" incluye una combinación o mezcla de dos o más plastificantes diferentes así como un plastificante individual, y la referencia a "un adhesivo sensible a la presión hidrófobo" incluye una mezcla de dos o más de tales adhesivos así como un adhesivo tal individual.

En la descripción y la reivindicación de la presente invención, se usará la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones que se exponen a continuación.

Las definiciones de polímeros "hidrófobos" e "hidrófilos" se basan en la cantidad de vapor de agua absorbida por los polímeros con un 100 % de humedad relativa. De acuerdo con esta clasificación, los polímeros hidrófobos absorben solo hasta un 1 % en peso de agua con un 100 % de humedad relativa ("hr"), mientras que los polímeros moderadamente hidrófilos absorben un 1-10 % en peso de agua, los polímeros hidrófilos son capaces de absorber más de un 10 % en peso de agua, y los polímeros higroscópicos absorben más de un 20 % en peso de agua.

El término "reticulado" se refiere en el presente documento a una composición que contiene reticulaciones intramoleculares y/o intermoleculares, ya sea que surjan a través de enlace covalente o no covalente. Enlace "no covalente" incluye tanto enlace de hidrógeno como enlace electrostático (iónico).

El término "polímero" incluye estructuras de polímero lineales y ramificadas, y también incluye polímeros reticulados así como copolímeros (que pueden estar o no estar reticulados), incluyendo de ese modo copolímeros en bloque, copolímeros alternantes, copolímeros aleatorios. Los compuestos que se denominan en el presente documento "oligómeros" son polímeros que tienen un peso molecular por debajo de aproximadamente 1000 Da, preferentemente por debajo de aproximadamente 800 Da.

El término "hidrogel" se usa en el sentido convencional para referirse a matrices poliméricas hinchables con agua que pueden absorber una cantidad considerable de agua para formar geles elásticos, en el que "matrices" son redes tridimensionales de macromoléculas mantenidas conjuntamente mediante reticulaciones covalentes o no covalentes. Tras colocarse en un entorno acuoso, los hidrogeles secos se hinchan hasta la extensión permitida por el grado de reticulación.

La expresión "insoluble en agua" se refiere a un compuesto o composición cuya solubilidad en agua es menos de un 5 % en peso, preferentemente menos de un 3 % en peso, más preferentemente menos de un 1 % en peso (medido en agua a 20 °C).

La expresión "agente activo" se usa en el presente documento para referirse a un material o compuesto químico adecuado para la administración a un paciente humano y que induce un efecto beneficioso deseado, por ejemplo, exhibe una actividad farmacológica deseada. La expedición incluye, por ejemplo, agentes que son terapéuticamente eficaces, profilácticamente eficaces, y cosméticamente (y cosmeceúticamente) eficaces. También se incluyen derivados y análogos de los compuestos o clases de compuestos mencionados específicamente que también inducen el efecto beneficioso deseado.

Por suministro de fármacos "transdérmico" se pretende indicar la administración de un fármaco a la superficie de la piel de un individuo de un modo tal que el fármaco pase a través del tejido de la piel y al interior de la corriente sanguínea del individuo.

A menos que se indique otra cosa, el término "transdérmico" pretende incluir administración de fármacos "transmucosa", es decir, la administración de un fármaco a la superficie mucosa (por ejemplo, sublingual, bucal, vaginal, rectal) de un individuo de un modo tal que el fármaco pase a través del tejido mucoso y al interior de la corriente sanguínea del individuo.

La expresión "administración tópica" se usa en su sentido convencional para indicar el suministro de un agente activo a una superficie corporal tal como la piel o mucosa, como en, por ejemplo, la administración de fármacos tópica en la prevención o el tratamiento de diversos trastornos de la piel, la aplicación de cosméticos y cosmeceúticos (incluyendo hidratantes, máscaras, protectores solares, etc.). La administración tópica, a diferencia de la administración transdérmica, proporciona un efecto local en lugar de sistémico.

La expresión "superficie corporal" se usa para referirse a cualquier superficie ubicada en el cuerpo humano o dentro de un orificio corporal. De ese modo, una "superficie corporal" incluye, a modo de ejemplo, tejido de la piel o mucosa, incluyendo la superficie interior de las cavidades corporales que tiene un revestimiento mucoso. A menos que se indique otra cosa, se debería interpretar que el término "piel", como se usa en el presente documento, incluye tejido mucoso y viceversa.

De forma análoga, cuando se usa el término "transdérmico" en el presente documento, como en "administración de fármacos transdérmica" y "sistemas de suministro de fármacos transdérmicos", se debería entender que, a menos que se indique explícitamente lo contrario, se destina también a sistemas y administración tanto "transmucosos" como "tópicos".

II. COMPOSICIONES ADHESIVAS

En una primera realización, se proporciona una composición adhesiva que combina las propiedades de un PSA hidrófobo con las ventajas de una composición adhesiva hidrófila. La composición está comprendida por una fase hidrófoba y una fase hidrófila, en la que la fase hidrófoba incluye al menos un polímero hidrófobo, y la fase hidrófila, dispersa o contenida de otro modo en la misma, está comprendida por una mezcla de un polímero hidrófilo y un oligómero complementario de bajo peso molecular capaz de enlace de hidrógeno a esto. El oligómero complementario de bajo peso molecular también puede servir para reticular el polímero hidrófilo a través de enlace iónico y/o covalente.

A. FASE HIDRÓFOBA

La fase hidrófoba está comprendida por al menos un polímero hidrófobo. El polímero hidrófobo es un polímero adhesivo sensible a la presión hidrófobo, preferentemente un polímero termoestable. Algunos polímeros de PSA hidrófobos preferentes son cauchos de butilo reticulados, en los que un "caucho de butilo", como se conoce bien en la técnica, es un copolímero de isopreno-isobutileno que tiene por lo general un contenido de isopreno en el intervalo de aproximadamente un 0,5 a un 3 % en peso, o una versión vulcanizada o modificada del mismo, por ejemplo, un caucho de butilo halogenado (bromado o clorado). En una realización particularmente preferente, el polímero de PSA hidrófobo es un caucho de butilo reticulado con poliisobutileno. Otros polímeros hidrófobos adecuados incluyen, por ejemplo, adhesivos de caucho natural, polímeros de vinil éter, polisiloxanos, poliisopreno, caucho de butadieno y acrilonitrilo, policloropreno, polipropileno atáctico, y terpolímeros de etileno-propileno-dieno (también conocidos como "EPDM" o "caucho EPDM ") (disponible como Trilene® 65 y Trilene® 67 en Uniroyal Chemical Co., Middlebury, CT). Los expertos habituales en la materia conocerán otros PSA hidrófobos más adecuados y/o se describen en los textos y bibliografía pertinentes. Véase, por ejemplo, Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2ª Ed., Satas, Ed. (Nueva York: Von Nostrand Reinhold, 1989). Los polímeros hidrófobos particularmente preferentes son los cauchos de butilo reticulados disponibles en la serie Kalar® de Elementis Specialties, Inc. (Hightstown, New Jersey), siendo Kalar® 5200, Kalar® 5215, Kalar® 5246, y Kalar® 5275 los más preferentes.

Para la mayoría de las aplicaciones, el polímero hidrófobo reticulado debería tener un grado de reticulación suficientemente alto para que la composición no exhiba deformación por fluencia lenta después de la aplicación a una superficie, por ejemplo una superficie del cuerpo tal como la piel. Como entenderán los expertos en la materia, el grado de reticulación correlaciona con la viscosidad de Mooney, una medida de la resistencia de un caucho en bruto o sin vulcanizar a la deformación que se mide en un viscosímetro de Mooney. Una mayor viscosidad de Mooney indica un mayor grado de reticulación. La viscosidad de Mooney de los PSA hidrófobos preferentes para su uso en el presente documento debería ser al menos 20 cps a 25 °C, y estará generalmente en el intervalo de aproximadamente 25 cps a 80 cps, preferentemente aproximadamente de 30 cps a 75 cps, a 25 °C. Las viscosidades de Mooney de los polímeros preferentes de la serie Kalar® del presente documento son las que siguen a continuación: Kalar® 5200, 40-45 cps; Kalar® 5215, 47-57 cps; Kalar® 5246, 30-40 cps; y Kalar® 5275, 70-75 cps (todas a 25 °C).

El peso molecular del PSA hidrófobo no es crítico, aunque el peso molecular será por lo general menos de aproximadamente 100.000 Da. La cantidad del polímero generalmente, aunque no necesariamente, representa en el intervalo de aproximadamente un 5 % en peso a un 15 % en peso, preferentemente aproximadamente de un 7,5 % en peso a un 12 % en peso, lo más preferentemente aproximadamente de un 7,5 % en peso a un 10 % en peso, de

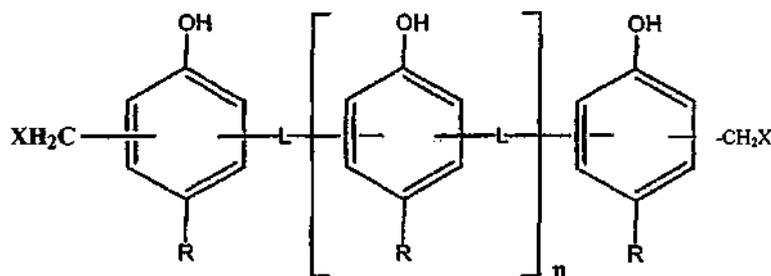
la composición después de secado.

Otros polímeros hidrófobos que se pueden usar en lugar de o además del PSA hidrófobo incluyen, sin limitación, polímeros de hidrocarburo tales como polietileno, polímeros y copolímeros de acrilato, poli(acrilamidas), poliuretanos, copolímeros plastificados de etileno-acetato de vinilo, poliisobutilenos, polibutadieno, y neopreno (policloropreno). Algunos polímeros hidrófobos adecuados adicionales para la incorporación en la fase hidrófoba son polímeros elastoméricos naturales y sintéticos, incluyendo, por ejemplo, copolímeros en bloque AB, ABA, y (AB)_x "de múltiples brazos", donde, por ejemplo, A es un segmento polimerizado o "bloque" que comprende monómeros de vinilo sustituidos con arilo, preferentemente estireno, α -metil estireno, vinil tolueno, y similares, B es un bloque de polibutadieno o poliisopreno conjugado elastomérico, y x tiene un valor de 3 o más. Los elastómeros preferentes son polímeros basados en butadieno y basados en isopreno, particularmente copolímeros de estireno-butadieno-estireno (SBS), estireno-butadieno (SB), estireno-isopreno-estireno (SIS), y estireno-isopreno (SI), donde "S" representa un segmento polimerizado o "bloque" de monómeros de estireno, "B" representa un segmento polimerizado o bloque de monómeros de butadieno, e "I" representa un segmento polimerizado o bloque de monómeros de isopreno. Otros elastómeros adecuados incluyen copolímeros en bloque radiales que tienen un esqueleto de SEBS (donde "E" y "B" son, respectivamente, bloques polimerizados de etileno y butileno) y brazos de I y/o SI. También se pueden usar caucho natural (poliisopreno) y poliisopreno sintético.

Algunos elastómeros hidrófobos disponibles en el mercado incluyen copolímeros en bloque lineales de SIS y/o SI tales como Quintac® 3433 y Quintac® 3421, disponibles en Nippon Zeon Company, Ltd. (departamento de ventas de Estados Unidos-Louisville, Ky.); Vector® DPX 559, Vector® 4111 y Vector® 4113, disponibles en Dexco, una asociación de Exxon Chemical Co. (Houston, Tex.) y Dow Chemical Co. (Midland Mich.); y los cauchos Kraton®, tales como Kraton 604x, Kraton D-1107, Kraton D-1117, y Kraton D-1113, disponibles en Shell Chemical Co. (Houston, Tex.). Kraton D-1107 es un elastómero principalmente de SIS que contiene aproximadamente un 15 % en peso de bloques de SI. Kraton D-1320x es un ejemplo de un copolímero en bloque de múltiples brazos (SI)_x I_y disponible en el mercado en el que algunos de los brazos son bloques de poliisopreno. Algunos elastómeros basados en butadieno disponibles en el mercado incluyen cauchos de SBS y/o SB, tales como Kraton D-1101, D-1102 y D-1118X, de Shell Chemical Co.; Solprene® 1205, un copolímero en bloque de SB disponible en Housemex, Inc. (Houston, Tex.); y Kraton TKG-101 (denominado en ocasiones "Tacky G"), un copolímero en bloque radial que tiene una cadena principal de SEBS (E = bloque de etileno; B = bloque de butileno) y brazos de I y/o SI.

En una realización particularmente preferente, la fase hidrófoba está comprendida por un caucho de butilo, es decir, un copolímero de isopreno-isobutileno que tiene por lo general un contenido de isopreno en el intervalo de aproximadamente un 0,5 a un 3 % en peso, reticulado con poliisobutileno. La reticulación se puede efectuar usando procesos de curado conocidos por los expertos habituales en la materia y/o descritos en los textos y bibliografía pertinentes, por ejemplo, usando radiación, reticulación química, y/o calor. Sin embargo, un proceso preferente implica mezclar el poliisobutileno y el caucho de butilo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 140 °C, seguido de un curado térmico a una temperatura mayor, generalmente en el intervalo de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 170 °C, en presencia de un agente de curado adecuado y un peróxido orgánico u óxido de cinc en combinación con estearato de cinc o ácido esteárico. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un peróxido orgánico. Algunos peróxidos orgánicos adecuados se seleccionan generalmente entre: peróxidos de dialquilo tales como peróxido de *t*-butilo y per-2-etilhexanoato de *t*-butilo; perdicarbonatos tales como peroxidicarbonato de dicetilo y peroxidicarbonato de dicitlohexilo; peróxidos de cetona tales como peróxido de ciclohexanona y peróxido de metilacetona; e hidroperóxidos tales como hidroperóxido de cumeno e hidroperóxido de *tert*-butilo. Los agentes de curado para este proceso son los compuestos conocidos en la técnica como agentes de vulcanización para el caucho de butilo, e incluyen de ese modo, sin limitación, resinas de alquil fenol-formaldehído, sales de dicatcol borato (por ejemplo, Permalux®, la sal de di-orto-tolilguanidina de dicatcol borato), (m-fenilén bis maleimida, 2,4,6-trimercapto-5-triazina), dietil ditiocarbamato de cinc y otros ditiocarbamatos, sulfuros de tiuram (por ejemplo, Tetrone® A, hexasulfuro de dipentametilén tiuram; y "TMTDS," disulfuro de tetrametil tiuram) preferentemente en combinación con azufre, disulfuros de fenol alquilado, y difenil fenilendiamina (DPPD).

Los agentes de curado preferentes para los procesos mencionados anteriormente son resinas de condensación de alquil fenol-formaldehído. Tales resinas se pueden halogenar, en cuyo caso los restos metilol terminales de la resinas están halogenados, de un modo tal que está presente un grupo halometilo (por ejemplo, un bromometilo o clorometilo) en cada extremo terminal. Estas resinas son agentes de curado ideales, en la medida en que la reacción de curado no está acompañada por la formación de ningún componente orgánico volátil. Estas resinas tienen la estructura molecular



en la que n es por lo general un número entero en el intervalo de cero a 10 inclusive, X es hidroxilo o halo (por lo general bromo o cloro), R es un grupo alquilo, que tiene generalmente de 1 a 10 átomos de carbono, y L es un grupo de unión alquileo inferior u oxialquileo inferior, preferentemente $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$. Los compuestos terminados en metilol, en los que X es hidroxilo, están disponibles en el mercado como, por ejemplo, TACKIROL 201 (nombre comercial, un producto de Taoka Chemical Co., Ltd.) e HITANOL 2501 (nombre comercial, un producto de Hitachi Chemical Co., Ltd), mientras que el análogo de dibromometilo está disponible como SP1055 en Schenectady Chemical Company.

B. FASE HIDRÓFILA

La fase hidrófila comprende una mezcla de un polímero hidrófilo y un oligómero complementario capaz de reticular el polímero hidrófilo mediante enlaces de hidrógeno, enlaces iónicos y/o enlaces covalentes. Algunos polímeros hidrófilos adecuados incluyen unidades de repetición derivadas de un monómero de N-vinil lactama, un monómero de carboxi vinilo, un monómero de éster de vinilo, un monómero de un éster de carboxi vinilo, un monómero de vinil amida, y/o un monómero de hidroxil vinilo. Tales polímeros incluyen, a modo de ejemplo, poli(N-vinil lactamas), poli(N-vinil acrilamidas), poli(N-alcilacrilamidas), polímeros de ácido acrílico y metacrílico sustituidos y sin sustituir, alcohol polivinílico (PVA), polivinilamina, copolímeros 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 preferentemente 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 lactama). Las poli(N-vinil lactamas) preferentes para su uso junto con la invención se preparan mediante 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. Algunos ejemplos no limitantes de comonómeros que no son N-vinil lactama útiles con unidades monoméricas de N-vinil lactama incluyen N,N-dimetilacrilamida, ácido acrílico, ácido metacrílico, metacrilato de hidroxietilo, acrilamida, ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propano sulfónico o sus sal, y acetato de vinilo.

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

Los polímeros de monómeros de carboxi vinilo se forman por lo general a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido crotónico, ácido isocrotónico, ácido y anhídrido itacónico, un ácido 1,2-dicarboxílico tal como ácido maleico o ácido fumárico, anhídrido maleico, o mezclas de los mismos, incluyendo los polímeros hidrófilos preferentes dentro de esta clase ácido poliacrílico y ácido polimetacrílico, siendo el ácido poliacrílico el más preferente.

Los polímeros hidrófilos preferentes en el presente documento son los siguientes: poli(N-vinil lactamas), particularmente polivinil pirrolidona (PVP) y poli(N-vinil caprolactama) (PVCap); poli(N-vinil acetamidas), particularmente poliacetamida por sí misma; polímeros de monómeros de carboxi vinilo, particularmente ácido poliacrílico y ácido polimetacrílico; y copolímeros y mezclas de los mismos. PVP y PVCap son particularmente preferentes.

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 20.000 a 2.000.000, más habitualmente en el intervalo de aproximadamente 200.000 a 1.000.000.

El oligómero es "complementario" a los polímeros hidrófilos en que es capaz de formar enlaces de hidrógeno con ellos. Preferentemente, el oligómero complementario está terminado con grupos hidroxilo, amino o carboxilo. Por lo general el oligómero tiene 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 que aproximadamente 20°C . El oligómero también puede ser amorfo. La diferencia entre los valores de T_g del polímero hidrófilo y el oligómero es preferentemente mayor de aproximadamente 50°C , más preferentemente mayor de aproximadamente 100°C , y lo más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 150°C a aproximadamente 300°C . El polímero hidrófilo y el

oligómero complementario deberían ser compatibles, es decir, capaces de formar una mezcla homogénea que exhiba una T_g individual, intermedia entre los de los componentes sin mezclar. Generalmente, el oligómero tendrá un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 45 a aproximadamente 800, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 45 a aproximadamente 600. Algunos ejemplos de oligómeros adecuados incluyen, pero no se limitan a, polialcoholes de bajo peso molecular (por ejemplo, glicerol), oligoalquilenglicoles tales como etilenglicol y propilenglicol, alcoholes éteres (por ejemplo, glicol éteres), alcanodiolos de butanodiol a octanodiol, incluyendo derivados de polialquilenglicoles terminados en carboxilo y terminados en amino. Los polialquilenglicoles, opcionalmente terminados en carboxilo, son preferentes en el presente documento, y un polietilenglicol que tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 300 a 600 es un oligómero complementario óptimo.

El polímero hidrófilo y el oligómero complementario deberían ser miscibles entre sí y tener longitudes de cadena dispares (como se puede deducir de lo expuesto anteriormente). La proporción del peso molecular promedio en peso del polímero hidrófilo con respecto al del oligómero debería estar entre aproximadamente 200 y 200.000, preferentemente entre aproximadamente 1250 y 20.000. Además, el polímero y el oligómero deberían contener grupos funcionales complementarios capaces de formar enlaces de hidrógeno, enlaces iónicos, o enlaces covalentes entre sí. De forma ideal, los grupos funcionales complementarios del polímero se ubican a lo largo de la estructura polimérica, mientras que los grupos funcionales del oligómero se ubican preferentemente en los dos extremos terminales de una molécula lineal, y no están presentes a lo largo de la cadena principal. La formación de enlaces de hidrógeno o enlaces iónicos entre los dos grupos funcionales terminales del oligómero y los correspondientes grupos funcionales contenidos a lo largo de la cadena principal del polímero hidrófilo da como resultado una red supramolecular unida no covalentemente.

Como se discute en la solicitud en trámite junto con la presente con n.º de Serie 09/900.697 para "Preparación de adhesivos hidrófilos sensibles a la presión que tienen propiedades adhesivas optimizadas", presentado el 6 de julio de 2001 (publicado como documento de Publicación de Patente de Estados Unidos n.º 2002/0037977 el 28 de marzo de 2002), la proporción del polímero hidrófilo con respecto al oligómero complementario en la mezcla mencionada anteriormente afecta tanto a la resistencia adhesiva como a la resistencia cohesiva. Como se explica en el documento de solicitud de patente mencionado anteriormente, el oligómero complementario disminuye la transición vítrea de la mezcla de polímero hidrófilo/oligómero complementario en un mayor grado que el predicho por la ecuación de Fox, que se expresa mediante la ecuación (1)

$$(1) \quad \frac{1}{T_{g \text{ predicha}}} = \frac{w_{pol}}{T_{g \text{ pol}}} + \frac{w_{pl}}{T_{g \text{ pl}}}$$

donde $T_{g \text{ predicha}}$ es la temperatura de transición vítrea predicha de la mezcla de polímero hidrófilo/oligómero complementario, w_{pol} es la fracción en peso del polímero hidrófilo en la mezcla, w_{pl} es la fracción en peso del oligómero complementario en la mezcla, $T_{g \text{ pol}}$ es la temperatura de transición vítrea del polímero hidrófilo, y $T_{g \text{ pl}}$ es la temperatura de transición vítrea del oligómero complementario. Como también se explica en el documento de solicitud de patente, se puede preparar una composición adhesiva que tiene una resistencia adhesiva y cohesiva optimizada a partir de un polímero hidrófilo y un oligómero complementario por selección de los componentes y sus cantidades relativas para dar una desviación predeterminada de $T_{g \text{ predicha}}$. Generalmente, para maximizar la adhesión, la desviación predeterminada de $T_{g \text{ predicha}}$ será la desviación negativa máxima, mientras que para maximizar la adhesión, se minimiza cualquier desviación negativa de $T_{g \text{ predicha}}$. Óptimamente, el oligómero complementario representa aproximadamente de un 25 % en peso a un 75 % en peso, preferentemente de aproximadamente un 30 % en peso a aproximadamente un 60 % en peso, de la mezcla de polímero hidrófilo/oligómero complementario y, de forma correspondiente, el polímero hidrófilo representa aproximadamente de un 75 % en peso a un 25 % en peso, preferentemente de aproximadamente un 70 % en peso a aproximadamente un 40 % en peso, de la mezcla de polímero hidrófilo/oligómero.

Otro predictor general del comportamiento adhesivo sensible a la presión en los polímeros es el producto $\Delta C_p T_g$, donde ΔC_p es el cambio en la capacidad calorífica en el punto de transición del polímero del estado vítreo al estado viscoelástico. Este producto presenta una medida de la cantidad de calor que se tiene que consumir con el fin de proporcionar la transición polimérica del estado vítreo al estado viscoelástico y para impartir movilidad traslacional a los segmentos poliméricos. A medida que se produce la mezcla del polímero hidrófilo, por ejemplo, polivinil pirrolidona, con el oligómero complementario, por ejemplo, PEG-400, el producto $\Delta C_p T_g$ disminuye, pasando a través de un mínimo que corresponde con el máximo de adhesión. Es el producto $\Delta C_p T_g$ el que establece los PSA separados de los polímeros no adhesivos (Tabla 1). Los valores de $\Delta C_p T_g$, que se asocian a las mezclas adhesivas de PVP-PEG y los PSA hidrófobos (PDMS, PIB y caucho natural), se agrupan particularmente dentro de un área estrecha que varía de 45,0 a 92,0 J/g, principalmente cerca de 65 - 80 J/g. Los polímeros no adhesivos exhiben mayores valores de $\Delta C_p T_g$.

Tabla 1. Características de transición vítrea de polímeros representativos

Polímero	T _g ,K	ΔCp, J/gK	ΔCpT _g J/g
Polidimetilsiloxano	150	0,30	45,0
Poliisobutileno	200	0,40	79,6
Caucho natural	200	0,46	92,0
Polietileno	237	0,39	92,5
PEG - 400	200	0,51	101,4
Policarbonato de bisfenol	415	0,25	103,9
Metacrilato de polimetilo	385	0,29	112,8
Poli(N-vinil pirrolidona)	449	0,27	121,2
Polipropileno	253	0,55	139,2
Poliestireno	375	0,38	141,0
Acetato de polivinilo	305	0,50	153,4
Tereftalato de polietileno	340	0,49	165,7
Cloruro de polivinilo	355	0,63	229,9

El valor de $\Delta C_p T_g$ describe el balance sutil entre el volumen libre y la energía de las interacciones cohesivas en los polímeros (Feldstein *et al.* (1999), *Polym Mater. Sci. Eng.* 81:467-468). En general, la mejora del volumen libre da como resultado una mayor movilidad molecular y fluidez de tipo líquido de un polímero de PSA, mientras que una considerable energía de interacción cohesiva proporciona tenacidad cohesiva y resistencia al flujo de tipo caucho.

Para ciertas aplicaciones, particularmente cuando se desea una alta resistencia cohesiva (tal como en cojines de alivio de presión), el polímero hidrófilo y opcionalmente el oligómero complementario se deberían reticular covalentemente. El polímero hidrófilo se puede reticular covalentemente, ya sea intramolecular o intermolecularmente, y/o el polímero hidrófilo y el oligómero complementario se pueden reticular covalentemente. En el primer caso, no existe ningún enlace covalente que una el polímero hidrófilo al oligómero complementario, mientras que en el último caso, existen reticulaciones covalentes que unen el polímero hidrófilo al oligómero complementario. El polímero hidrófilo, o el polímero hidrófilo y el oligómero complementario, se pueden reticular covalentemente usando calor, radiación, o un agente químico de curado (reticulación). El grado de reticulación debería ser suficiente para eliminar o al menos minimizar la deformación por fluencia en frío después de compresión.

Para los sistemas de polímero hidrófilo/oligómero complementario reticulados covalentemente, el oligómero debería estar terminado en cada grupo terminal con un grupo capaz de experimentar una reacción con un grupo funcional del polímero hidrófilo. Tales grupos reactivos incluyen, por ejemplo, grupos hidroxilo, grupos amino, y grupos carboxilo. Estos oligómeros difuncionalizados se pueden obtener comercialmente o sintetizar fácilmente usando técnicas conocidas por los expertos habituales en la materia y/o descritas en los textos y bibliografía pertinentes.

Para la reticulación térmica, se usa un iniciador de polimerización por radicales libres, y puede ser cualquiera de los iniciadores generadores de radicales libres conocidos usados de forma convencional en la polimerización de vinilo. Los presentes inventores han descubierto que la incorporación de un agente de curado de tipo acrilato acusado por lo general para el curado fotoquímico también es ventajosa en la reticulación térmica de la mezcla de polímero hidrófilo/oligómero complementario. Tales agentes incluyen, a modo de ejemplo, dimetacrilato o diacrilato de 1,4-butileno; dimetacrilato o diacrilato de etileno; di o triacrilato de trimetilolpropano; diacrilato o dimetacrilato de glicerilo; triacrilato o trimetacrilato de glicerilo; acrilato o metacrilato de glicidilo; triacrilato o trimetacrilato de pentaeritritol; ftalato de dialilo; 2,2-bis(4-metacriloxifenil)-propano; adipato de dialilo; di(2-acriloxietil) éter; monohidroxipentaacrilato de dipentaeritritol; diacrilato o dimetacrilato de neopentilglicol; diacrilato o dimetacrilato de polipropilenglicol; y 1,3,5-tri-(2-metacriloxietil)-s-triazina; y diacrilato o dimetacrilato de hexametileno.

Los iniciadores preferentes para la reticulación térmica son peróxidos orgánicos y compuestos azoicos, usados generalmente en una cantidad de aproximadamente un 0,01 % en peso a un 15 % en peso, preferentemente de un 0,05 % en peso a un 10 % en peso, más preferentemente de aproximadamente un 0,1 % en peso a aproximadamente un 5 % y lo más preferentemente de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 4 % en peso del material polimerizable. Algunos peróxidos orgánicos adecuados incluyen los que se han descrito anteriormente con respecto a los agentes usados en conexión con el curado del caucho de butilo, es decir, peróxidos de dialquilo tales como peróxido de *t*-butilo y 2,2 bis(*t*-butilperoxi)propano, peróxidos de diacilo tales como peróxido de benzoilo y peróxido de acetilo, perésteres tales perbenzoato de *t*-butilo y per-2-etilhexanoato de *t*-butilo, perdicarbonatos tales como peroxi dicarbonato de dicetilo y peroxi dicarbonato de dicitlohexilo, peróxidos de cetona

tales como peróxido de ciclohexanona y peróxido de metil etil cetona, e hidroperóxidos tales como hidroperóxido de cumeno e hidroperóxido de terc-butilo. Algunos compuestos azoicos adecuados incluyen azo bis (isobutironitrilo) y azo bis (2,4-dimetilvaleronitrilo). La temperatura para la reticulación térmica dependerá de los componentes reales y la puede deducir fácilmente el experto habitual en la materia, pero por lo general varía de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 200 °C.

La reticulación también se puede conseguir con radiación, por lo general en presencia de un fotoiniciador. La radiación puede ser radiación ultravioleta, alfa, beta, gamma, de haz de electrones, y de rayos X, aunque es preferente la radiación ultravioleta. Algunos fotosensibilizadores habituales son sensibilizadores triplete de tipo "abstracción de hidrógeno", e incluyen benzofenona y benzofenona sustituida y acetofenonas tales como bencil dimetil cetal, 4-acriloxibenzofenona (ABP), 1-hidroxi-ciclohexil fenil cetona, 2,2-dietoxiacetofenona y 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona, alfa-cetoles sustituidos tales como 2-metil-2-hidroxiopropiofenona, éteres de benzoína tales como benzoína metil éter y benzoína isopropil éter, éteres de benzoína sustituidos tales como anisoin metil éter, cloruros de sulfonilo aromáticos tales como cloruro de 2-naftaleno sulfonilo, oximas fotoactivas tales como 1-fenil-1,2-propanodiona-2-(O-etoxi-carbonil)-oxima, tioxantonas incluyendo tioxantonas sustituidas con alquilo y halógeno tales como 2-isopropiltioxantona, 2-clorotioxantona, 2,4 dimetil tioxantona, 2,4 diclorotioxantona, y 2,4-dietil tioxantona, y óxidos de acil fosfina. Otros agentes de reticulación adecuados para efectuar el fotocurado incluyen, sin limitación, dimetacrilato o diacrilato de 1,4-butileno; dimetacrilato o diacrilato de etileno; di o triacrilato de trimetilolpropano; dimetacrilato o diacrilato de glicerilo; triacrilato o trimetacrilato de glicerilo; acrilato o metacrilato de glicidilo; triacrilato o trimetacrilato de pentaeritritol; ftalato de dialilo; 2,2-bis(4-metacriloxifenil)-propano; adipato de dialilo; di(2-acriloxietil) éter; monohidroxipentaacrilato de dipentaeritritol; diacrilato o dimetacrilato neopentil glicol; diacrilato o dimetacrilato polipropilenglicol; y 1,3,5-tri-(2-metacriloxietil)-s-triazina; diacrilato o dimetacrilato de hexametileno. La radiación que tiene una longitud de onda de 200 a 800 nm, preferentemente de 200 a 500 nm, es preferente para su uso en el presente documento, y la luz ultravioleta de baja intensidad es suficiente para inducir la reticulación en la mayoría de los casos. Sin embargo, con los fotosensibilizadores de tipo abstracción de hidrógeno, puede ser necesario UV de mayor intensidad para conseguir la suficiente reticulación. Tal exposición se puede proporcionar mediante un procesador de lámpara de mercurio tal como los disponibles en PPG, Fusion, Xenon y otros. La reticulación también se puede inducir por irradiación con radiación gamma o un haz de electrones. Los parámetros de irradiación apropiados, es decir, el tipo y dosis de radiación usados para efectuar la reticulación, serán evidentes para los expertos en la materia.

Algunos agentes de curado químico adecuados, también denominados "promotores" de reticulación química, incluyen, sin limitación, polimercaptanos tales como 2,2-dimercapto dietil éter, hexa(3-mercaptopropionato) de dipentaeritritol, bis(3-mercaptoacetato) de etileno, tetra(3-mercaptopropionato) de pentaeritritol, tetratioglicolato de pentaeritritol, dimercaptoacetato de polietilenglicol, di(3-mercaptopropionato) de polietilenglicol, tri(3-mercaptopropionato) de trimetiloleto, tritioglicolato de trimetiloleto, tri(3-mercaptopropionato) de trimetilolpropano, tritioglicolato de trimetilolpropano, ditioetano, di o tritiopropano y 1,6-hexano ditiol. El promotor de reticulación se añade al polímero hidrófilo sin reticular para promover la reticulación covalente del mismo, o a una mezcla del polímero hidrófilo sin reticular y el oligómero complementario, para proporcionar la reticulación entre los dos componentes.

El polímero hidrófilo también se puede reticular antes de la mezcla con el oligómero complementario. En tal caso, se puede sintetizar preferentemente el polímero en forma reticulada, por mezcla de un precursor monomérico del polímero con un comonomero multifuncional y copolimerizar. Algunos ejemplos de precursores monoméricos y los correspondientes productos poliméricos son los que siguen a continuación: precursores de N-vinil amida para un producto de poli(N-vinil amida); N-alquilacrilamidas para un producto de poli(N-alquilacrilamida); ácido acrílico para un producto de ácido poliacrílico; ácido metacrílico para un producto de ácido polimetacrílico; acrilonitrilo para un producto de poli(acrilonitrilo); y N-vinil pirrolidona (NVP) para un producto de poli(vinilpirrolidona) (PVP). La polimerización se puede realizar en masa, en suspensión, en solución, o en una emulsión. Es preferente la polimerización en solución, y son particularmente preferentes los disolventes orgánicos polares tales como acetato de etilo y alcoholes inferiores (por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, etc.). Para la preparación de polímeros de vinilo hidrófilos, la síntesis tendrá lugar por lo general mediante un proceso de polimerización por radicales libres en presencia de un iniciador de radicales libres como se ha descrito anteriormente. El comonomero multifuncional incluye, por ejemplo, bisacrilamida, ésteres acrílicos o metacrílicos de dioles tales como butanodiol y hexanodiol (es preferente diacrilato de 1,6-hexano diol), otros acrilatos tales como tetraacrilato de pentaeritritol, y diacrilato de 1,2-etilenglicol, y diacrilato de 1,12-dodecanodiol. Otros monómeros de reticulación multifuncionales útiles incluyen (met)acrilatos multifuncionales oligoméricos y poliméricos, por ejemplo, diacrilato de poli(óxido de etileno) o dimetacrilato de poli(óxido de etileno); agentes de reticulación polivinílicos tales como divinilbenceno sustituido y sin sustituir; y acrilatos de uretano difuncionales tales como EBECRYL® 270 y EBECRYL® 230 (uretanos acrilados de peso molecular promedio en peso de 1500 y peso molecular promedio en peso de 5000, respectivamente, ambos disponibles en UCB de Smyrna, Ga.), y combinaciones de los mismos. Si se emplea un agente de reticulación química, la cantidad usada será preferentemente tal que el promedio en peso del agente de reticulación con respecto al polímero hidrófilo esté en el intervalo de aproximadamente 1:100 a 1:5. Para conseguir una mayor densidad de reticulación, si se desea, se combina la reticulación química con el curado mediante radiación.

Las composiciones son autoadhesivas y normalmente no requieren la adición de pegamentos. Sin embargo, si se

desea, se pueden incluir pegamentos. Algunos pegamentos adecuados son resinas de peso molecular relativamente bajo (peso molecular promedio en peso generalmente menor de aproximadamente 50.000) que tienen una temperatura de transición vítrea bastante elevada. Algunas resinas de pegamento incluyen, por ejemplo, derivados de colofonia, derivados de terpeno, y resinas de petróleo derivadas sintética o naturalmente. Si se incorporan los pegamentos a las presentes composiciones, las resinas de pegamento preferentes se seleccionan generalmente entre el grupo de resinas de pegamento no polares, tales como Regalrez® 1085 (una resina de hidrocarburo hidrogenado) y las resinas Regalite® tales como Regalite® 1900, disponible en Hercules, Escorez 1304 (también una resina de hidrocarburo) y Escorez® 1102 disponible en Exxon Chemical Company, Wingtack® 95 (una resina de politerpeno sintética), o Wingtack® 85, disponible en Goodyear Tire and Rubber. La resina representa de aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente de un 7,5 % en peso a un 12 % en peso, y preferentemente de un 7,5 % en peso a un 10 % en peso, con respecto a la composición adhesiva seca.

Otros componentes que se pueden incorporar ventajosamente a las composiciones adhesivas de la invención son, como la mezcla de polímero hidrófilo/oligómero complementario, materiales absorbentes de agua. Tales componentes incluyen polímeros celulósicos, por ejemplo, ésteres y análogos de celulosa, siendo preferentes carboximetilcelulosa sódica (CMC) e hidroxipropil celulosa, y siendo la más preferente CMC sódica. También se pueden usar adsorbentes hidrófilos de origen natural, por ejemplo, colágenos y glicosaminoglicanos.

La incorporación de un antioxidante es opcional pero preferente. El antioxidante sirve para mejorar la estabilidad oxidativa de la composición. El calor, la luz, las impurezas, y otros factores pueden dar como resultado todos ellos la oxidación de la composición. De ese modo, de forma ideal, los antioxidantes deberían proteger frente a la oxidación inducida por la luz, la oxidación inducida químicamente, y la degradación oxidativa inducida térmicamente durante el procesado y/o almacenamiento. La degradación oxidativa, como entenderán los expertos en la materia, implica la generación de radicales peroxi, que a su vez reaccionan con materiales orgánicos para formar hidroperóxidos. Los antioxidantes primarios son secuestradores de radicales libres peroxi, mientras que los antioxidantes secundarios inducen la descomposición de los hidroperóxidos, y de ese modo protegen el material de la degradación de los hidroperóxidos. La mayoría de los antioxidantes primarios son fenoles impedidos estéricamente, y los compuestos preferentes para su uso en el presente documento son tetraquis[metilen(3,5-di-terc-butil-4-hidroxihidrocinnamato)]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-hidroxibencil]benceno (por ejemplo, Ethanox® 330, de Etil Corp.). Un antioxidante secundario particularmente preferente que puede reemplazar o complementar a un antioxidante primario es tris(2,4-di-terc-butilfenil)fosfito (por ejemplo, Irgafos® 168, Ciba-Geigy Corp.). También son útiles en el presente documento otros antioxidantes, que incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes multifuncionales. Los antioxidantes multifuncionales sirven como antioxidantes tanto primarios como secundarios. Irganox® 1520 D, fabricado por Ciba-Geigy es un ejemplo de un antioxidante multifuncional. También son útiles en las presentes composiciones adhesivas los antioxidantes de vitamina E, tales como los comercializados por Ciba-Geigy como Irganox® E17. Otros antioxidantes adecuados incluyen, sin limitación, ácido ascórbico, palmitato ascórbico, acetato de tocoferol, galato de propilo, butilhidroxianisol (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), bis(1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidinil)-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencil)butilpropanodioato (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 en Uniroyal Chemical Co., Middlebury, CT) y bis(1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidinilsebacato) (disponible como Tinuvin®765 en Ciba-Geigy Corp.). Preferentemente, el antioxidante está presente en una cantidad de hasta aproximadamente un 2 % en peso de la composición adhesiva; por lo general, la cantidad de antioxidante está en el intervalo de aproximadamente un 0,05 % en peso a un 1,5 % en peso.

Sin embargo, se pueden incorporar otros aditivos a las presentes composiciones adhesivas, siempre que no sean perjudiciales para la composición de ningún modo. La composición adhesiva también puede incluir aditivos convencionales tales como cargas, agentes de transferencia de cadena para controlar el peso molecular (por ejemplo, tetrabromuro de carbono, mercaptanos, o alcoholes), conservantes, reguladores de pH, ablandadores, espesantes, pigmentos, colorantes, partículas refractivas, estabilizantes, agentes de endurecimiento, agentes farmacéuticos, y potenciadores de permeación.

Se pueden incorporar ventajosamente cargas absorbentes para controlar el grado de hidratación cuando el adhesivo está sobre la piel u otra superficie corporal. Tales cargas pueden incluir celulosa microcristalina, tal como, lactosa, caolín, manitol, sílice coloidal, alúmina, óxido de cinc, óxido de titanio, silicato de magnesio, silicato de magnesio y aluminio, almidón hidrófobo, sulfato de calcio, estearato de calcio, fosfato de calcio, dihidrato de fosfato de calcio, y materiales de papel y algodón tejidos y no tejidos. Otras cargas adecuadas son inertes, es decir, básicamente no adsorbentes, e incluyen, por ejemplo, polietilenos, polipropilenos, copolímeros de poliuretano poliéter amida, poliésteres y copolímeros de poliéster, nailon y rayón. Una carga preferente es sílice coloidal, por ejemplo, Cab-O-Sil® (Cabot Corporation, Boston MA).

Algunos conservantes incluyen, a modo de ejemplo, p-cloro-m-cresol, alcohol feniletílico, alcohol fenoxietílico, clorobutanol, éster de metilo del ácido 4-hidroxibenzoico, éster de propilo del ácido 4-hidroxibenzoico, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, diacetato o gluconato de clorohexidina, etanol, y propilenglicol.

Algunos compuestos útiles como reguladores de pH incluyen, pero no se limitan a, tampones de glicerol, tampones de citrato, tampones de borato, tampones de fosfato, o tampones de ácido cítrico-fosfato que también se pueden incluir de modo que aseguren que el pH de la composición adhesiva sea compatible con el de la superficie corporal del individuo.

5 Algunos ablandadores adecuados incluyen ésteres de ácido cítrico, tales como citrato de trietilo o acetil citrato de trietilo, ésteres de ácido tartárico tales como tartrato de dibutilo, ésteres de glicerol tales como diacetato de glicerol y triacetato de glicerol; ésteres de ácido ftálico, tales como ftalato de dibutilo y ftalato de dietilo; y/o tensioactivos hidrófilos, preferentemente tensioactivos no iónicos hidrófilos, tales como, por ejemplo, ésteres parciales de azúcares de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, éteres de polietilenglicol y alcoholes grasos, y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán.

15 Los espesantes preferentes en el presente documento son compuestos de origen natural o derivados de los mismos, e incluyen, a modo de ejemplo: colágeno; galactomananos; almidones; derivados e hidrolizados de almidón; derivados de celulosa tales como metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietil celulosa, e hidroxipropil metil celulosa; ácidos silícicos coloidales; y azúcares tales como lactosa, sacarosa, fructosa y glucosa. También se pueden usar espesantes sintéticos tales como alcohol polivinílico, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, polietilenglicoles, y polipropilenglicoles.

20 También se pueden incorporar a la composición plastificantes de bajo peso molecular, que incluyen, sin limitación, los siguientes: ftalatos de dialquilo, ftalatos de dicioalquilo, ftalatos de diarilo y ftalatos mixtos de alquil-arilo como se representa mediante ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dipropilo, ftalato de di(2-etilhexilo), ftalato de diisopropilo, ftalato de diamilo y ftalato de dicapriolo; fosfatos de alquilo y arilo tales como fosfato de tributilo, fosfato de trioctilo, fosfato de tricresilo, y fosfato de trifenilo; citratos de alquilo y ésteres de citrato tales como citrato de trimetilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, acetil citrato de trietilo, y citrato de trihexilo; adipatos de alquilo tales como adipato de dioctilo, 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 alquilo tales como sebacato de dietilo, sebacato de dipropilo y sebacato de dinonilo; succinatos de alquilo 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), monolactato diacetato de glicerol, glicolato de metilo, ftalilo y etilo, glicolato de butilo, ftalilo y butilo, diacetato de etilenglicol, dibutirato de etilenglicol, diacetato de trietilenglicol, dibutirato de trietilenglicol y dipropionato de trietilenglicol; y polialquilenglicoles de bajo peso molecular (peso molecular de 300 a 600) tales como polietilenglicol 400; y las mezclas de los mismos.

35 III. COMPOSICIONES ADHESIVAS QUE CONTIENEN UN AGENTE ACTIVO

Cualquiera de las composiciones adhesivas descritas anteriormente se puede modificar para que contenga un agente activo y que de ese modo actúe como un sistema de suministro de agente activo cuando se aplica a una superficie corporal en relación de transmisión de activo agente con respecto a la misma. La liberación de agentes activos "cargados" en las presentes composiciones por lo general implica tanto la absorción de agua como la desorción del agente a través de un mecanismo de difusión controlado por el hinchamiento. Las composiciones adhesivas que contienen agente activo se puede emplear, a modo de ejemplo, en sistemas de suministro transdérmico de fármacos, en vendajes para heridas, en formulaciones farmacéuticas tópicas, en sistemas de suministro de fármaco implantados, en formas de dosificación oral.

45 Algunos agentes activos que se pueden incorporar en las presentes composiciones y suministrar por vía sistémica (por ejemplo, con una forma de dosificación transdérmica, oral, u otra forma de dosificación adecuada para la administración sistémica de un fármaco) incluyen, pero no se limitan a: agentes analépticos; agentes analgésicos; agentes anestésicos; agentes antiartríticos; fármacos respiratorios, incluyendo agentes antiasmáticos; agentes anticáncer, incluyendo fármacos antineoplásicos; anticolinérgicos; anticonvulsivos; antidepressivos; agentes antidiabéticos; antidiarreicos; antihelmínticos; antihistamínicos; agentes antihiperlipidémicos; agentes antihipertensivos; agentes antiinfecciosos tales como antibióticos y agentes antivirales; agentes antiinflamatorios; preparaciones contra la migraña; antináuseas; fármacos antiParkinson; antiprurícticos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; agentes antituberculosos; agentes antiulcerosos; agentes antivirales; ansiolíticos; supresores del apetito; fármacos para trastorno por déficit de atención (ADD) y trastorno por hiperactividad y déficit de atención (ADHD); preparaciones cardiovasculares incluyendo bloqueadores de canales de calcio, agentes antianginosos, agentes para el sistema nervioso central (CNS), beta-bloqueadores y agentes antiarrítmicos; estimulantes del sistema nervioso central; preparaciones para tos y resfriado, incluyendo agentes descongestivos; diuréticos; materiales genéticos; remedios de hierbas; hormonolíticos; hipnóticos; agentes hipoglucemiantes; agentes inmunosupresores; inhibidores de los leucotrienos; inhibidores de la mitosis; relajantes musculares; antagonistas de narcóticos; nicotina; agentes nutricionales, tales como vitaminas, aminoácidos y ácidos grasos esenciales; fármacos oftálmicos tales como agentes antiglaucoma; parasimpaticolíticos; fármacos peptídicos; psicoestimulantes; sedantes; esteroides, incluyendo agentes progestágenos, estrógenos, corticosteroides, andrógenos y anabólicos; agentes para dejar de fumar; simpaticomiméticos; tranquilizantes; y vasodilatadores incluyendo coronarios generales, periféricos y cerebrales. Los agentes activos específicos con los que las presentes composiciones adhesivas son útiles incluyen, pero no se limitan a, anabasina, capsaicina, dinitrato de isosorbida, aminostigmina, nitroglicerina, verapamilo,

propranolol, silabolina, foridona, clonidina, citisina, fenazepam, nifedipina, fluacizina y salbutamol.

Para tópica administración del fármaco y/o almohadillas medicadas (por ejemplo, almohadillas plantares con medicación), los agentes activos adecuados incluyen, a modo de ejemplo, los siguientes:

5 *Agentes bactericidas y bacteriostáticos:* Los agentes bactericidas y bacteriostáticos adecuados incluyen, a modo de ejemplo: compuestos halogenados tales como yodo, complejos de yodopovidona (es decir, complejos de PVP e yodo, también denominados "povidona" y disponibles bajo el nombre comercial de Betadine® de Purdue Frederick), sales de yoduro, cloramina, clorhexidina, e hipoclorito sódico; plata y compuestos que contienen plata tales como sulfadiazina que contiene plata, acetiltannato de proteína de plata, nitrato de plata, acetato de plata, lactato de plata, sulfato de plata y cloruro de plata; compuestos de organoestaño tales como benzoato de tri-n-butilestaño; cinc y sales de cinc; oxidantes, tales como peróxido de hidrógeno y permanganato potásico; compuestos de aril mercurio, tales como borato de fenilmercurio o merbromina; compuestos de alquil mercurio, tales como tiomersal; fenoles, tales como timol, o-fenil fenol, 2-bencil-4-clorofenol, hexaclorofeno y hexilresorcinol; y compuestos de nitrógeno orgánicos tales como 8-hidroxiquinolina, clorquinaldol, cloquinol, etacridina, hexetidina, clorhexedina y ambazona.

20 *Agentes antibióticos:* Los agentes antibióticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, antibióticos de la familia de lincomicina (que hace referencia a una clase de agentes antibióticos recuperados originalmente de *Streptomyces lincolnensis*), antibióticos de la familia de tetraciclina (que hace referencia a una clase de agentes antibióticos recuperados originalmente de *Streptomyces aureofaciens*), y antibióticos basados en azufre, es decir, sulfonamidas. Los ejemplos de antibióticos 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-galactooctopiranosido), clindamicina, el derivado de 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-galactooctopiranosido), compuestos relacionados como se describe, por ejemplo, en los documentos de Patente de Estados Unidos n.ºs 3.475.407, 3.509.127, 3.544.551 y 3.513.155, y sales y ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos. Los ejemplos de antibióticos 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-naftaceno-carboxamida), clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina, democlociclina, rolitetraciclina, metaciclina y doxiciclina y sus sales y ésteres farmacológicamente aceptables, en particular sales de adición de ácido tales como la sal de clorhidrato. Los antibióticos basados en 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.

35 *Agentes para aliviar el dolor:* Los agentes para aliviar el dolor adecuados son anestésicos locales, que incluyen, pero no se limitan a, acetamidoeugenol, acetato de alfadolona, alfaxalona, amucaína, amolanona, amilocaína, benoxinato, betoxicaína, bifenamina, bupivacaína, buretamina, butacaína, butabeno, butanilcaína, butalital, butoxicaína, carticaína, 2-cloroprocaina, 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, hidroxitetraína, *p*-aminobenzoato de isobutilo, kentamina, de mesilato leucinocaína, levoxadrol, lidocaína, mepivacaína, mepirilcaína, metabutoxicaína, metohexital, cloruro de metilo, midazolam, mirtecaína, naepaína, octacaína, ortocaína, oxetazaína, paretoxicaína, fenacaína, fenciclidina, fenol, piperocaína, piridocaína, polidocanol, pramoxina, prilocaína, procaína, propanidida, propanocaína, proparacaína, propipocaína, propofol, propoxicaína, pseudococaína, pirrocaína, risocaína, alcohol salicílico, tetracaína, tialbarbital, timilal, tiobutabarbital, tiopental, tolicaína, trimecaína, zolamina, y combinaciones de los mismos. En el presente documento, tetracaína, lidocaína y prilocaína son agentes de referencia para aliviar el dolor.

50 *Otros agentes tópicos que se pueden suministrar usando las presentes composiciones como sistemas de suministro de fármacos incluyen los siguientes:* agentes antifúngicos tales como ácido undecilénico, tolnaftato, miconazol, griseofulvina, ketoconazol, ciclopirox, clotrimazol y cloroxileno; agentes queratolíticos, tales como ácido salicílico, ácido láctico y urea; agentes vesicantes tales como cantaridina; agentes antiacné tales como peróxidos orgánicos (por ejemplo, peróxido de benzoilo), retinoides (por ejemplo, ácido retinoico, adapaleno, y tazaroteno), sulfonamidas (por ejemplo, sulfacetamida de sodio), resorcinol, corticosteroides (por ejemplo, triamcinolona), alfa-hidroxiácidos (por ejemplo, ácido láctico y ácido glicólico), alfa-cetoácidos (por ejemplo, ácido glioilico), y agentes antibacterianos indicados de forma específica para el tratamiento del acné, incluyendo ácido azelaico, clindamicina, eritromicina, meclociclina, minociclina, nadifloxacina, cefalexina, doxiciclina, y ofloxacina; agentes para aclarar y blanquear la piel, tales como hidroquinona, ácido kójico, ácido glicólico y otros alfa-hidroxiácidos, artocarpina, y ciertos peróxidos orgánicos; agentes para tratar verrugas, incluyendo ácido salicílico, imiquimod, dinitroclorobenceno, ácido dibutil escuárico, podofilina, podofilotoxina, cantaridina, ácido tricloroacético, bleomicina, cidofovir, adefovir, y análogos de los mismos; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides y fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), en los que los AINE incluyen ketoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, benoxaprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, suprofenol, alminoprofeno, butibufeno, fenbufeno, y ácido tiaprofénico.

65 Para vendajes, los agentes activos adecuados son aquellos que son útiles para el tratamiento de heridas, e incluyen, pero no se limitan a, compuestos bacteriostáticos y bactericidas, agentes antibióticos, agentes para aliviar el dolor,

vasodiladores, agentes para potenciar la curación de tejidos, aminoácidos, proteínas, enzimas proteolíticas, citoquinas, y factores de crecimiento polipeptídicos. Algunos agentes específicos de este tipo se exponen en la Sección IX, mencionada a continuación.

5 Para administración tópica y transdérmica de algunos agentes activos, y en vendajes, puede ser necesario o deseable incorporar un potenciador de permeación en la composición para mejorar la tasa de penetración del agente en o a través de la piel. Los potenciadores adecuados incluyen, por ejemplo, los siguientes: sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO) y decilmetilsulfóxido (C₁₀MSO); éteres tales como dietilenglicol monoetil éter (disponible en el mercado como Transcutol®) y dietilenglicol monometil éter; tensioactivos tales como laurato sódico, lauril sulfato
10 sódico, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, Poloxamer (231, 182, 184), Tween (20, 40, 60, 80) y lecitina (documento de Patente de Estados Unidos n.º 4.783.450); las azacicloheptan-2-onas 1-sustituidas, en particular 1-n-dodecilocicloheptan-2-ona (disponible con el nombre comercial Azone® de Nelson Research & Development Co., Irvine, Calif.; véanse los documentos de Patente de Estados Unidos n.ºs 3.989.816, 4.316.893, 4.405.616 y 4.557.934); alcoholes tales como etanol, propanol, octanol, decanol, alcohol bencílico, y similares;
15 ácidos grasos tales como ácido láurico, ácido oleico y ácido valérico; ésteres de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, metilpropionato, y oleato de etilo; polioles y ésteres de los mismos tales como propilenglicol, etilenglicol, glicerol, butanodiol, polietilenglicol, y monolaurato de polietilenglicol (PEGML; véase, por ejemplo, documento de Patente de Estados Unidos n.º 4.568.343); amidas y otros compuestos nitrogenados tales como urea, dimetilacetamida (DMA), dimetilformamida (DMF), 2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina; terpenos; alcanonas; y ácidos orgánicos, en particular ácido salicílico y salicilatos, ácido cítrico y ácido succínico. También se pueden usar las mezclas de dos o más potenciadores.

IV. COMPOSICIONES ADHESIVAS CONDUCTORAS

25 Las composiciones de la invención se pueden hacer eléctricamente conductoras para su uso en electrodos biomédicos y otros contextos de electroterapia, es decir, para fijar un electrodo u otro miembro eléctricamente conductor a la superficie corporal. Por ejemplo, la composición adhesiva se puede usar para conectar un electrodo de estimulación nerviosa transcutánea, un electrodo de retorno electroquirúrgico, o un electrodo EKG a la piel o un tejido de mucosa de un paciente. Estas aplicaciones implican la modificación de la composición para que contenga
30 una especie conductora. Las especies conductoras adecuadas son electrólitos iónicamente conductores, en particular los que se usan normalmente en la fabricación de 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 electrólitos iónicamente conductores incluyen, pero no se limitan a, sulfato de amonio, acetato de amonio, acetato de monoetanolamina, acetato de dietanolamina, lactato sódico, citrato sódico, acetato de magnesio, sulfato de magnesio, acetato sódico, cloruro cálcico, cloruro de magnesio, sulfato cálcico, cloruro de litio, perclorato de litio, citrato sódico y cloruro potásico, y pares redox tal como una mezcla de sales férricas y ferrosas
35 tales como sulfatos y gluconatos. Las sales preferentes son cloruro potásico, cloruro sódico, sulfato de magnesio, y acetato de magnesio, y el cloruro potásico es el más preferente para aplicaciones de EKG. Aunque prácticamente cualquier cantidad de electrólito puede estar presente en las composiciones adhesivas de la invención, es preferente que cualquier electrólito presente esté en una concentración en el intervalo de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 15 % en peso de la composición adhesiva. El procedimiento descrito en documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.846.558 de Nielsen *et al.*, para la fabricación de electrodos biomédicos se puede adaptar para su uso con las composiciones adhesivas de la invención. También se pueden usar otros procedimientos de
40 fabricación adecuados, como observarán los expertos en la materia.

45 Cualquier aditivo absorbente incorporado debería ser compatible con todos los componentes de la almohadilla que contiene hidrogel, y también debería servir para reducir o eliminar el flujo en frío bajo compresión. Los aditivos absorbentes adecuados incluyen, a modo de ejemplo, derivados de almidón y poliácido, almidones, y copolímeros de almidón.

50 V. PROCESOS DE FABRICACIÓN

Las composiciones de la invención se preparan mediante la incorporación por separado de los agentes de curado necesarios en cada fase, y a continuación mezclando las fases. Es decir, el agente de curado para la fase hidrófoba,
55 junto con cualquier catalizador o agente de cocurado, se cargan en la composición que servirá como la fase hidrófoba, y, si fuera aplicable, el agente de curado para la fase hidrófila se carga en la composición que servirá como la fase hidrófila. En este punto, la mezcla y el curado de las composiciones hidrófobas se realiza usando los medios adecuados, por ejemplo, radiación o calor.

60 VI. VENDAJE PARA HERIDAS

En una realización adicional, las composiciones de la invención se presentan como materiales absorbentes en un vendaje para heridas. La composición se puede formular para que contenga un agente farmacológicamente activo. Los agentes activos preferentes, en esta realización, incluyen los agentes bacteriostáticos y bactericidas, agentes
65 antibióticos, y agentes para aliviar el dolor y se exponen en la Sección IV, así como los siguientes:

Vasodilatadores Tópicos: Tales compuestos son útiles para aumentar el flujo sanguíneo en la dermis, y los vasodilatadores tópicos preferentes son los conocidos como agentes rubefacientes o contraírritantes. Los agentes rubefacientes incluyen ácido nicotínico, nicotinatos tales como nicotinato de metilo, etilo, butoxietilo, fenetilo y turfilo, así como los aceites esenciales tales como aceite de mostaza, trementina, melaleuca y pimiento, y componentes de los mismos. Los compuestos de este tipo en particular incluyen, pero no se limitan a, nicotinato de metilo, ácido nicotínico, nonivamida, y capsaicina.

Enzimas proteolíticas: Las enzimas proteolíticas en el presente documento son las que son agentes eficaces para limpiar heridas, e incluyen, por ejemplo, pepsina, tripsina, colagenasa, quimotripsina, elastasa, carboxipeptidasa, aminopeptidasa, y similares.

Péptidos, proteínas y aminoácidos: Los péptidos y proteínas adecuados son agentes que potencian la curación de los tejidos (en la técnica también denominados "agentes de regeneración de tejidos") tales como colágeno, glicosaminoglicanos (por ejemplo, ácido hialurónico, heparina, sulfato de heparina, sulfato de condroitina, etc.), proteoglicanos (por ejemplo, biglicano, versicano), moléculas de adhesión a sustrato (por ejemplo, fibronectina, vitronectina, laminina), factores de crecimiento polipeptídicos (por ejemplo, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un factor de crecimiento de fibroblastos, un factor de crecimiento transformante, un factor de crecimiento de tipo insulínico, etc.), y otros péptidos tales como fibronectina, vitronectina, osteopontina, y trombospondina, todos los cuales contienen la secuencia tripeptídica RGD (arginina-glicina-ácido aspártico), una secuencia asociada por lo general con proteínas adhesivas y necesaria para interacción con receptores de superficie celular.

Un vendaje para heridas, como se describe en el presente documento, se representa en la FIG. 1. El vendaje para heridas por lo general está indicado en 10, y comprende: una capa de soporte externa 12 que sirve como la superficie externa del vendaje después de la aplicación a la superficie corporal; una capa de adhesivo de contacto con la piel 14 laminada a la misma, que puede ser o no una composición adhesiva de la invención, que contiene opcionalmente uno o más agentes farmacológicamente activos; una región de contacto con la herida absorbente 16 compuesta por una composición adhesiva de la invención y que se encuentra en el lado de contacto con la herida de la capa 14; y un revestimiento de liberación extraíble 18. Aunque se puede extraer del revestimiento de liberación, el vendaje se aplica a una superficie corporal en la región de una herida, y se coloca en la superficie corporal de modo que la región de contacto con la herida 16 esté directamente sobre la herida. En esta realización, el vendaje para heridas se adhiere a la piel que rodea la herida como resultado de las áreas adhesivas de contacto de la piel expuestas 20 y 22 que rodean la región de contacto con la herida. Si la composición en contacto con la herida se prepara de una manera tal que tenga un cierto grado de adherencia antes de la absorción de agua (como por ejemplo en el exudado de la herida), el vendaje también se adhiere en la región central. Se debería indicar que en el presente documento cualquiera de las composiciones adhesivas de la invención se puede usar como un vendaje para heridas, con la condición de que, como se ha indicado anteriormente, la composición adherente no sea sustancialmente adherente o como mucho ligeramente adherente. Además, esas composiciones adhesivas que presentan un grado de absorción elevado son preferentes. Los otros componentes del vendaje para heridas de la FIG. 1 son los siguientes:

La capa de soporte 12 del vendaje para heridas funciona como el elemento estructural y proporciona flexibilidad al vendaje. El material usado para la capa de soporte debe ser inerte e incapaz de absorber fármaco, potenciador u otros componentes de la composición adhesiva de contacto con la herida. Además, el material usado para la capa de soporte debería permitir que el dispositivo siguiera los contornos de la piel y pudiera llevar cómodamente en zonas de la piel tales como en las articulaciones u otros puntos de flexión, que normalmente están sometidos a tensión mecánica con poca o ninguna probabilidad de que el dispositivo se desprenda de la piel debido a diferencias en la flexibilidad o elasticidad de la piel y el dispositivo. Los ejemplos de materiales útiles para la capa de soporte son poliésteres, polietileno, polipropileno, poliuretanos y poliéter amidas. La capa está preferentemente en el intervalo de aproximadamente 15 micrómetros a aproximadamente 250 micrómetros de espesor, y, si se desea, se puede pigmentar, metalizar, o proporcionar con un acabado mate adecuado para escritura. La capa es preferentemente, aunque no necesariamente, no oclusiva (o "respirable"), es decir, es preferentemente permeable a la humedad.

La capa adhesiva de contacto con la piel 14 puede estar hecha de un adhesivo sensible a la presión convencional de modo que se pueda seleccionar a partir de polisiloxanos, poliisobutilenos, poliacrilatos, poliuretanos, y poliisobutileno. Como alternativa, la capa puede estar hecha de una composición adhesiva de la invención, como se describe en las Secciones n, III y IV, mencionadas anteriormente.

El revestimiento de liberación 18 es un elemento desechable que sirve para proteger el dispositivo antes de su aplicación. El revestimiento de liberación debería estar formado por un material impermeable al fármaco, vehículo y adhesivo, y debería ser fácilmente retirado del adhesivo de contacto. Los revestimientos de liberación por lo general se tratan con silicona o fluorocarbonos, y normalmente están hechos de poliésteres y tereftalato de polietileno.

La FIG. 2 ilustra que la capa de soporte 24 del vendaje para heridas está hecha de una composición de la invención adhesiva adherente o al menos ligeramente adherente, pero se proporciona con una superficie superior no adherente 26. El material de hidrogel en contacto con la herida 28 se adhiere al lado que está en contacto con la piel

de la capa de soporte 24. Después de retirar el revestimiento de liberación 30, el vendaje para heridas se aplica a la piel de un individuo en la región de una herida de manera que el material de hidrogel que está en contacto con la herida se coloca directamente sobre la herida. Al igual que con el vendaje de la FIG. 1, el vendaje para heridas se adhiere a la superficie corporal en virtud de las regiones expuestas 32 y 34 de la composición adhesiva. En este caso, es preferente que tanto la capa de soporte como la composición adhesiva sean translúcidas, de modo que era alcance de la curación de la herida se pueda visualizar directamente a través de la parte posterior, eliminando la necesidad de sustituir o retirar frecuentemente el vendaje para heridas.

En un vendaje para heridas adicional, ilustrado en la FIG. 3, el perímetro 36 del vendaje para heridas está hecho de un material diferente al de la región interior 38 del soporte. En este caso, el perímetro 36 está formado por un adhesivo de contacto con la piel que puede ser o no una composición adhesiva de la invención, aunque la superficie superior, orientada hacia fuera 40 del perímetro no sea adherente. La región interior 38 del soporte está comprendida preferentemente por una composición adhesiva de la invención. La cara orientada hacia la piel de la región interior 38 puede ser o no adherente, aunque la superficie superior 42 de la región interior 38 no debería ser adherente. El material de hidrogel en contacto con la herida 44 se adhiere a la parte inferior (es decir, el lado en contacto con la piel) del soporte y se sitúa en la parte central dentro de la región interior 38. Al igual que con el vendaje de la FIG. 2, es preferente que tanto la región interior 38 de soporte como el material de hidrogel en contacto con la herida 44 sea translúcido. Por lo general, el perímetro del adhesivo será opaco. El revestimiento de liberación extraíble se indica en 46.

En una variación de la FIG. 3, una capa exterior se puede laminar a la superficie superior del dispositivo que se muestra. Una capa exterior de este tipo entonces serviría como el soporte real, con la capa representada por la región interior 38 y el perímetro 36 representando una capa intermedia.

La FIG. 4 es una vista en planta desde abajo del vendaje para heridas de la FIG. 3 (con el revestimiento de liberación habiendo sido retirado), tomada a lo largo de las líneas 4-4; por lo tanto la vista mostrada es la cara del vendaje en contacto con la piel. Como se ha descrito con respecto a la FIG. 3, el material de hidrogel en contacto con la herida 44 se sitúa dentro de la región interior 38 del soporte, y el adhesivo perimetral 36 rodea esa región.

Además en otro vendaje para heridas, ilustrado en la FIG. 5, el vendaje para heridas contiene tres capas, una capa de soporte 48, una capa adhesiva central 50 compuesta por lo general por un adhesivo sensible a la presión convencional, y una capa de hidrogel en contacto con la herida la 52, en el que las tres capas son coextensivas de modo que no hay región perimetral distinta como la hay en la FIG. 1 a 4. Durante el almacenamiento y antes de su uso, el lado de contacto con la piel 54 del vendaje se protege con un revestimiento de liberación (no mostrado), como se ha visto anteriormente.

La FIG. 6 ilustra una variación de la FIG. 5, en la que el vendaje para heridas está compuesto solamente por dos capas, un soporte 56 y una capa de hidrogel en contacto con la herida 58 laminado a la misma coextensiva con la misma. En este caso, la capa de hidrogel 58 debe ser lo suficientemente adherente como para adherirse a la capa de soporte, incluso después de absorción de agua. Al igual que con los vendajes para heridas discutidos anteriormente, el lado en contacto con la piel 60 se protege con un revestimiento de liberación (no mostrado) durante su almacenamiento y antes de su uso.

VII. SISTEMAS DE SUMINISTRO DE AGENTE ACTIVO

Un agente activo se puede suministrar a una superficie corporal colocando simplemente una composición de la invención en una superficie corporal en relación de transmisión de agente activo a la misma. Como alternativa, una composición que contiene agente activo se puede incorporar en un sistema de suministro o "parche". En la fabricación de este tipo de sistemas, la composición adhesiva de hidrogel se puede fundir o extruir sobre una capa de soporte o revestimiento de liberación y servirá como la cara en contacto con la piel del sistema y actuará como un depósito de agente activo. Como alternativa, la composición adhesiva se puede usar como un depósito de agente activo en el interior de un sistema de este tipo, con un adhesivo en contacto con la piel convencional laminado a la misma para fijar el sistema a la superficie corporal de un paciente.

Los sistemas para la administración tópica, transdérmica o transmucosal de un agente activo pueden comprender: (A) un depósito que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo; (B) un medio adhesivo para mantener el sistema en relación de transmisión de agente activo a una superficie corporal; y (C) una capa de soporte como se ha descrito en la sección anterior, en la que (D) un revestimiento de liberación desechable cubre el adhesivo expuesto de otro modo, protegiendo la superficie adhesiva durante su almacenamiento y antes de su uso (también como se ha descrito en la sección anterior). En muchos de estos dispositivos, el depósito también puede servir como el medio adhesivo, y las composiciones adhesivas de la Invención se pueden usar como el depósito y/o el medio adhesivo.

Cualquier número de agentes activos se puede administrar usando tales sistemas de administración. Los agentes activos adecuados incluyen las amplias clases de compuestos normalmente suministrados a y/o a través de las superficies y membranas corporales; tales agentes activos se describen en la Sección V. Con algunos agentes

activos, puede ser necesario administrar el agente junto con un potenciador de permeación en el fin de lograr un flujo terapéuticamente eficaz a través de la piel. En la Sección IV también se describen algunos potenciadores adecuados.

5 Por consiguiente, una composición que contiene agente activo se incorpora en el depósito, ya sea durante la fabricación del sistema o a partir de ese momento. La composición contendrá una cantidad de un agente activo eficaz para proporcionar la dosificación deseada durante un periodo de administración determinado previamente. La composición también contendrá un vehículo (por ejemplo, un vehículo para solubilizar el agente activo), un
10 potenciador de la permeación, si fuera necesario, y excipientes opcionales tales como colorantes, agentes espesantes, estabilizantes, tensioactivos y similares. También se pueden añadir otros agentes, tales como agentes antimicrobianos, para evitar el deterioro durante el almacenamiento, es decir, para inhibir el crecimiento de microbios tales como levaduras y mohos. Los agentes antimicrobianos adecuados por lo general se seleccionan entre el grupo que consiste en los ésteres de metilo y propilo del ácido p-hidroxibenzoico (es decir, metilo y propil parabeno), benzoato sódico, ácido sórbico, imidurea, y combinaciones de los mismos.

15 Preferentemente, el sistema de suministro es "monolítico", lo que significa que una sola capa sirve tanto como el depósito que contiene el agente activo, el adhesivo de contacto con la piel. Sin embargo, el depósito y el adhesivo de contacto con la piel pueden ser capas separadas y distintas. Además, puede estar presente más de un depósito, conteniendo cada uno un componente diferente para su suministro en la piel. Las presentes composiciones adhesivas se pueden usar como cualquiera o todas de las capas mencionadas anteriormente.

20 La capa de soporte del sistema de suministro de fármaco funciona como el elemento estructural principal del sistema transdérmico, y los materiales de soporte preferentes en dispositivos de suministro de fármaco transdérmicos son los mismos que los descritos en la sección precedente con respecto a vendajes para heridas.

25 Las capas adicionales, por ejemplo, capas de tejido y/o membranas para controlar la tasa intermedia, también pueden estar presentes en un sistema de suministro de fármacos transdérmico. Las capas de tejido se pueden usar para facilitar la fabricación del dispositivo, aunque una membrana para controlar la tasa se puede usar para controlar la tasa a la que un componente se permea fuera del dispositivo. El componente puede ser un fármaco, un
30 potenciador de la permeación, o algún otro componente contenido en el sistema de suministro de fármaco.

35 En cualquiera de estos sistemas, puede ser deseable incluir una membrana para controlar la tasa en el sistema en el lado de la superficie corporal del depósito de fármaco. Los materiales usados para formar una membrana de este tipo se seleccionan para limitar el flujo de un o más componentes contenidos en la formulación del fármaco, y la membrana puede ser microporosa o densa. Los materiales representativos útiles para formar membranas para controlar la tasa 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, y copolímero en bloque de polisiloxano-policarbonato.

40 Las composiciones de la invención también pueden servir para suministra un agente activo usando otras vías de administración. Por ejemplo, las composiciones se pueden formular con excipientes, vehículos y similares adecuados para la administración oral de un fármaco oralmente activo. Las composiciones también se pueden usar en el suministro de fármacos por vía sublingual y bucal, en la medida en la que las composiciones se puedan adherir
45 bien a superficies húmedas dentro de la boca. En los sistemas sublinguales y bucales, en las composiciones se puede incorporar polímeros hidrolizables y/o bioerosionables para facilitar la erosión gradual a lo largo de un periodo de suministro del fármaco. Además, usando las presentes composiciones se pueden preparar otros tipos de formulaciones y plataformas de distribución de fármacos, incluyendo implantes, composiciones administrables por vía rectal, y composiciones administrables por vía vaginal.

50 IX. Almohadillas y otros productos que requieren adhesión a una superficie corporal

Las composiciones adhesivas de la invención son útiles cualquier número de contextos adicionales en los que se busca o se desea la adhesión de un producto a una superficie corporal. Estas aplicaciones incluyen, por ejemplo,
55 almohadillas para aliviar la presión para su aplicación en un pie, en las que las almohadillas pueden contener o no medicación para suministro transdérmico o tópico, por ejemplo, en el tratamiento de úlceras de decúbito, venosas y de pie diabético. Los agentes activos adecuados se describen en la Sección IV.

60 Las almohadillas de este tipo por lo general se componen de una capa exterior flexible, elástica, fabricada a partir de una almohadilla o tejido de espuma, con una capa de una composición adhesiva de la invención laminada a la misma para su aplicación a la superficie de la piel. Las almohadillas adecuadas incluyen almohadillas para talón, coderas, rodilleras, espinilleras, almohadillas para el antebrazo, muñequeras, almohadillas para los dedos, almohadillas para com, almohadillas para callos, almohadillas para ampollas, almohadillas para los juanetes y almohadillas para los dedos de los pies.

65

Las composiciones de la invención también son útiles en una multitud de otros contextos, por ejemplo, como adhesivos para fijar dispositivos médicos, sistemas de diagnóstico y otros dispositivos que se fijan a una superficie corporal, y en cualquier otra aplicación en la que la adhesión a una superficie corporal es necesaria o se desea. Las composiciones adhesivas también son útiles como selladores para dispositivos de ostomía, prótesis, y productos de gel facial, y tendrán otros usos conocidos o determinables por los expertos habituales en la materia o que aún están por descubrir.

La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique de otro modo, técnicas convencionales de química de polímeros, fabricación de adhesivos, y preparación de hidrogel, que están dentro de la experiencia en la materia. Tales técnicas se explican completamente en la bibliografía.

Se debe entender que aunque la invención se ha descrito en conjunto con las realizaciones específicas preferentes de la misma, la descripción mencionada anteriormente, así como los ejemplos que siguen a continuación, pretenden ilustrar y no limitar el alcance de la invención. Otros aspectos, ventajas y modificaciones serán evidentes para los expertos en la materia a la que pertenece la invención.

Los siguientes ejemplos se establecen para proporcionar a los expertos habituales en la materia 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 investigadores contemplan como su invención. Se han realizado esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperaturas, etc.) pero se deberían tener en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique de otro modo, las partes son partes en peso, la temperatura está en grados Celsius (°C), y la presión es la atmosférica o cercana a la misma.

Las siguientes abreviaturas y nombres comerciales se usan en los ejemplos:

Br-APFR (SP-1055): resina de alquil fenolformaldehído terminada en dibromo (Schenectady)
 APFR: resina de alquil fenolformaldehído (idéntica a SP-1055 pero que contienen grupos metilol terminales) (obtenida en M.V. Lomonosov Moscow State Academy of Fine Chemical Technology)
 BPO: peróxido de benzoílo
 BR: caucho de butilo, contenido de isopreno de un 2 % en peso
 HPC: hidroxipropil celulosa
 PIB: poliisobutileno
 HR: humedad relativa
 SR 399: monohidroxipentaacrilato de dipentaeritritol (Sartomer)

EJEMPLO 1

El siguiente ejemplo describe la formulación de una composición adhesiva sensible a la presión basada en una mezcla curada de poliisobutileno con caucho de butilo con adsorbentes de agua de PVP-PEG, y opcionalmente con adsorbentes de agua basados en celulosa, para formar una matriz adhesiva bifásica.

Procedimientos de mezcla para la combinación adhesiva: Se usaron dos métodos de mezcla: una mezcladora de laboratorio de tipo de rotor-bomba (I) y una mezcladora Haake suministrará con una cuchilla sigma y rotores Banbury (IT). Con el último método, una muestra se carga en una cámara de trabajo y se calienta a la temperatura deseada, momento en el que un agitador en rotación se introdujo a una profundidad determinada previamente para mezclar la composición. Este procedimiento se repitió varias veces para obtener una mezcla homogénea. El régimen de temperatura-tiempo de mezcla dependía de los componentes usados, en particular del agente de curado usado. Normalmente, la mezcla se puede realizar a una temperatura > 100 °C. Sin embargo, si se usaba Br-APFR como el agente de curado, la temperatura disminuía a 60 °C y el agente de curado se añadía a continuación a la mezcla de PIB-BR. El perfil de temperatura era similar cuando se usaba una mezcladora Haake. La homogeneidad de la mezcla se estableció al conseguir un nivel estable de un torque y se confirmó de forma microscópica mediante el análisis de una película adhesiva prensada.

Películas adhesivas prensadas y curadas: Las mezclas adhesivas preparadas se prensaron entre dos revestimientos de liberación a una presión aplicada en el intervalo de 1 a 3 MPa. Las formulaciones cargadas con el agente de curado APFR se prensaron en caliente a 120 °C, mientras que las formulaciones cargadas con el agente agente de curado SP1055 y mezcladas en la mezcladora Haake se prensaron a temperatura ambiente. Las películas adhesivas cargadas con APFR se curaron a continuación atemperando en un horno a 160 °C durante una hora. Las películas adhesivas cargadas con SP1055 se curaron a 120 °C durante 30 minutos.

Preparación del parche: Las películas adhesivas curadas se laminaron a una película de soporte de PU con el posterior corte con troquel de los parches. El espesor de la capa adhesiva en los parches obtenidos variaba de 350 a 700 pm. Para proporcionar una disminución gradual del espesor de la capa adhesiva hacia los bordes del parche, se diseñaron y se construyeron moldes de presión con el espesor de la parte central ~500-700 pm y la parte periférica de 100-200 pm.

Preparación de la fase hidrófoba: La fase hidrófoba se preparó mezclando PIB con BR. Aunque ni PIB ni BR es un buen adhesivo, la mezcla de los dos da como resultado una mejora de las propiedades adhesivas dentro de un amplio intervalo de concentración, como se indica en la Figura 7. Esa figura proporciona los datos de resistencia al pelado obtenidos para una mezcla de PIB/BR a un intervalo de proporciones de PIB:BR. A medida que se observaba la resistencia máxima al pelado con una mezcla que contenía un 40 % de PIB y un 60 % de BR, esa composición se usó como una base para la preparación de una composición adhesiva de acuerdo con la invención. En la Figura 7, la Curva A se produjo prensando diez veces la película de PIB-BR a una tensión de compresión de 1 – 2 MPa y una temperatura de 120 °C, mientras que la Curva B se produjo mezclando con una mezcladora a alta velocidad a una temperatura de 170 °C durante 20 minutos antes del curado de la película adhesiva. Para obtener resistencia cohesiva (por ejemplo, para almohadillas y otras aplicaciones para alivio de la presión o para soporte de peso), la mezcla de PIB-BR se debería curar. Dado que PIB no contiene dobles enlaces y no se puede reticular, el curado de las mezclas de PIB-BR llega a ser posible a través de reticulación de BR.

EJEMPLO 2

Curado de un hidrogel de PVP-PEG dispersado dentro del polímero hidrófobo

Se encontró que los hidrogeles de PVP-PEG curados eran altamente higroscópicos. A grados de hidratación relativamente bajos, estos hidrogeles proporcionan propiedades adhesivas y viscoelásticas que permiten su uso para matrices de SCA en parches de almohadilla. Sin embargo, si tales hidrogeles absorben más de aproximadamente un 15 % de agua, se hinchan tanto que llegan a ser inadecuados para uso como almohadilla. Para disminuir la higroscopia del hidrogel de PVP-PEG, se encontró que era útil mezclar el hidrogel con un adhesivo hidrófobo apropiado. El siguiente trabajo experimental se realizó para determinar las condiciones en las que tales mezclas se pueden curar de modo que lleguen a ser viscoelásticas a temperatura ambiente y tengan propiedades adhesivas adecuadas para su uso en almohadillas amortiguadoras. En estos experimentos, un hidrogel de PVP-PEG se mezcló con un adhesivo de PIB-BR-Regalita. El curado con UV para producir la reticulación de PVP-PEG, usando monohidroxi pentaacrilato de dipentaeritritol SR 399 (Sartomer) como agente de curado y peróxido de benzoilo (BPO) como un iniciador de polimerización de radicales, se puso en práctica a temperaturas elevadas. Los resultados de estos experimentos se muestran en la Figura 8. En la Figura 8, las curvas individuales son las que siguen a continuación -1: la proporción de peso de SR/PVP es 5, T = 100 °C. 2: SR/PVP = 5, 90 °C. 3: SR/PVP = 2, 105 °C. 4: SR/PVP = 2, 95 °C. Como se puede observar en esta figura, se encontró que la reticulación comenzaba a aproximadamente 80 °C. A una carga de SR 399 relativamente elevada, el curado necesitó aproximadamente 15 min, tanto a 90 °C como a 100 °C. A concentraciones de agente de curado más bajas, la reticulación necesitaba un periodo más largo, mientras que un aumento de la temperatura aceleraba el curado de forma significativa. Se encontró que el nivel de tensión de cizalla máximo conseguido, que se refiere a la viscosidad de la mezcla y la densidad de reticulación, era casi independiente de la proporción de SR 399/PVP.

A continuación, se realizaron experimentos en los que el hidrogel de PVP-PEG, con o sin agente de curado SR 399, se mezcló con adhesivo hidrófobo de PIB-BR-Regalita, con o sin APFR como un agente de curado (reticulación). Las mezclas se curaron a 160 °C. Como se muestra en la Figura 9, el curado solamente se producía si ambas fases (hidrófoba e hidrófila) contenían sus agentes de reticulación pertinentes. En la Figura 9, el primer signo [+] o [-] se refiere a la presencia o ausencia de agente de curado en la fase hidrófoba, mientras que el segundo signo [+] o [-] se refiere a la presencia o ausencia de agente de curado en la fase hidrófila. Para que la mezcla se cure y se mezcle de forma apropiada, cada fase (hidrófoba e hidrófila) se tiene que cargar con su agente de reticulación pertinente antes de la mezcla.

EJEMPLO 3

Propiedades adhesivas de las mezclas de PIB-BR con adsorbentes hidrófilos

Como se muestra en la Figura 10, la mezcla de un adhesivo hidrófobo con un 40 % o más de un adsorbente hidrófilo no adhesivo da como resultado una disminución gradual de la adhesión. Sin embargo, si la fase hidrófila era la fase de hidrogel de PVP-PEG adhesivo, la mezcla no estuvo acompañada por una pérdida de adhesión. Se descubrió que esa tendencia es habitual de cualquier adhesivo hidrófobo y adsorbente hidrófilo.

EJEMPLO 4

Efectos de la mezcla con adsorbentes hidrófilos en el comportamiento viscoelástico de los adhesivos hidrófobos

Para determinar las propiedades viscoelásticas de diversos adhesivos bifásicos, se empleó el análisis de retardo, basado en la Ecuación 2:

$$J(t) = \frac{t_1}{\eta_0} + \sum_1^i J_i \cdot e^{[-(t-t_1)]/\lambda_i} \quad (2)$$

5 En esta ecuación, la respuesta de recuperación de una muestra viscoelástica se puede describir en términos del cumplimiento $J(t)$, que se expresa en función de los tiempos de retardo λ_i , donde $i = 1, 2, 3$ etc., η_0 es la viscosidad dinámica instantánea (la constante del material que caracteriza la resistencia de un líquido que se obliga a fluir), y t_1 es el tiempo de medición. Para un tiempo (t) infinito todas las funciones e se hacen cero y ese modo la ecuación se reduce a $J(t = \infty) = t_1 / \eta_0$, que equivale a la tensión permanente, es decir, la cantidad de flujo de compresión viscoso de la muestra. Para $t_1 = 0$ y $J_{2,3...} = 0$, la función (2) concuerda con el modelo de Kelvin-Voigt. El análisis de retardo se llevó a cabo usando el software Microcal Origin con un modelo de tres términos $J_{eq}(t) = J_0 + J_1 + J_2$, donde $J_{eq}(t)$ es el cumplimiento de retardo en equilibrio (recíproco del módulo de retardo en equilibrio).

10 Los resultados, presentados en la Tabla 2, presentan una concordancia cercana a los obtenidos usando el modelo de Kelvin-Voigt. Los presentes datos son altamente informativos con respecto a las propiedades de relajación de los diversos componentes de los materiales adhesivos.

15

Tabla 2: resultados del análisis de retardo de diversos adhesivos bifásicos usando la Ecuación 2

Composición	Fuerza de compresión, N	J_0, Pa^{-1}	J_1	J_2	J_{eq}	G_{eq}, Pa	λ_1, s	λ_2
PIB-BR (1:1) + 5 % de APFR, sin curar	0,5				$5,94 \cdot 10^{-6}$	$1,68 \cdot 10^5$	100	
	1				$3,14 \cdot 10^{-6}$	$3,19 \cdot 10^5$	106	
	5				$6,27 \cdot 10^{-7}$	$1,6 \cdot 10^6$	106	
PIB-BR (1:1) + 5 % de APFR, curado	0,5		$8,3 \cdot 10^{-6}$	$9 \cdot 10^{-6}$	$1,73 \cdot 10^{-5}$	$5,78 \cdot 10^4$	$2,7 \cdot 10^{-10}$	213
	1		$6,58 \cdot 10^{-6}$	$3,43 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1,1 \cdot 10^5$	$1 \cdot 10^{-16}$	812
	5		$4,7 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1,47 \cdot 10^{-5}$	$6,8 \cdot 10^4$	268	1185
70 % de PIB + 30 % de HPC	0,5				$8,53 \cdot 10^{-7}$	$1,17 \cdot 10^6$	45	
	1				$4,67 \cdot 10^{-7}$	$2,14 \cdot 10^6$	45	
	5				$3,17 \cdot 10^{-6}$	$3,15 \cdot 10^6$	33	
PIB - BR (40:60) + 30 % de HPC	0,5	$1,3 \cdot 10^{-12}$	$7,65 \cdot 10^{-7}$	$1,32 \cdot 10^{-6}$	$2 \cdot 10^{-6}$	$5 \cdot 10^5$	0,0001	124
	1	$1,8 \cdot 10^{-24}$	$3,87 \cdot 10^{-7}$	$1,2 \cdot 10^{-6}$	$1,6 \cdot 10^{-6}$	$6,25 \cdot 10^5$	11,27	250
	5	$1,9 \cdot 10^{-9}$	$4,4 \cdot 10^{-7}$	$3,5 \cdot 10^{-7}$	$7,9 \cdot 10^{-7}$	$1,26 \cdot 10^6$	30	540
50 % (30 % de PIB + 40 % de BR + 30 % de Regalite) + 50 % de PVP-PEG (64/36)	0,5	$4,61 \cdot 10^{-8}$	$5,96 \cdot 10^{-6}$	$5,38 \cdot 10^{-6}$	$1,13 \cdot 10^{-6}$	$8,82 \cdot 10^4$	42	611
	1	0	$2,9 \cdot 10^{-6}$	$3,6 \cdot 10^{-6}$	$6,5 \cdot 10^{-6}$	$1,5 \cdot 10^5$	160	955
	5	0			$4,43 \cdot 10^{-7}$	$2,26 \cdot 10^6$	564	

Los bajos valores de J_0 descubiertos para los sistemas curados, y las mezclas que contienen HPC, son una señal de contribución de flujo insignificante. Es importante observar que se descubrió que HPC disminuye drásticamente el flujo de compresión de las mezclas de PIB y PIB-BR, mientras que tiene un efecto más débil sobre otros adhesivos, por ejemplo, los adhesivos de DuraTak.

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición adhesiva absorbente de agua bifásica que comprende una mezcla de un adhesivo sensible a la presión hidrófobo con una composición hidrófila absorbente de agua, tal que la composición adhesiva comprende una fase hidrófoba y una fase hidrófila,
 5 en la que la fase hidrófoba comprende al menos un polímero adhesivo sensible a la presión hidrófobo, en la que la fase hidrófila comprende una mezcla de un polímero hidrófilo de peso molecular relativamente alto y un oligómero complementario de menor peso molecular capaz de reticular el polímero hidrófilo a través de enlace de hidrógeno, enlace iónico o enlace covalente, y
 10 en la que la composición adhesiva se prepara por incorporación de un agente de curado a la fase hidrófoba, mezcla de la fase hidrófoba y la fase hidrófila, y a continuación curado de la mezcla.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el polímero adhesivo sensible a la presión hidrófobo es un caucho de butilo reticulado.
 15
3. La composición de la reivindicación 2, en la que el polímero adhesivo sensible a la presión hidrófobo es caucho de butilo reticulado con poliisobutileno.
4. La composición de la reivindicación 1, en la que el polímero hidrófilo y el oligómero complementario están reticulados covalentemente.
 20
5. La composición de la reivindicación 1, en la que el polímero hidrófilo se selecciona entre el grupo que consiste en poli(N-vinil lactamas), poli(N-vinil amidas), poli(N-alquilacrilamidas), ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, alcohol polivinílico, polivinilamina y copolímeros y mezclas de los mismos.
 25
6. La composición de la reivindicación 5, en la que el polímero hidrófilo se selecciona entre el grupo que consiste en poli(N-vinil lactamas), poli(N-vinil amidas), poli(N-alquilacrilamidas), y copolímeros y mezclas de las mismas.
7. La composición de la reivindicación 6, en la que el polímero hidrófilo es una poli(N-vinil lactama) seleccionada entre el grupo que consiste en polivinil pirrolidona, polivinil caprolactama, y mezclas de las mismas.
 30
8. La composición de la reivindicación 7, en la que la poli(N-vinil lactama) es polivinil pirrolidona.
9. La composición de la reivindicación 1, en la que el polímero hidrófilo tiene un peso molecular promedio en número en el intervalo de aproximadamente 20.000 a 2.000.000.
 35
10. La composición de la reivindicación 9, en la que el polímero hidrófilo tiene un peso molecular promedio en número en el intervalo de aproximadamente 200.000 a 1.000.000.
- 40 11. La composición de la reivindicación 1, en la que el oligómero complementario se selecciona entre el grupo que consiste en polialcoholes, alquilenglicoles monoméricos y oligoméricos, polialquilenglicoles, polialquilenglicoles terminados en carboxilo, polialquilenglicoles terminados en amino, alcoholes éteres, alcanodiolos y diácidos carbónicos.
- 45 12. La composición de la reivindicación 11, en la que el oligómero complementario se selecciona entre el grupo que consiste en polietilenglicol y polietilenglicol terminado en carboxilo.
13. La composición de la reivindicación 12, en la que el oligómero complementario es polietilenglicol.
- 50 14. La composición de la reivindicación 13, en la que el oligómero complementario es polietilenglicol 400.
15. La composición de la reivindicación 1, que incluye además un agente activo.

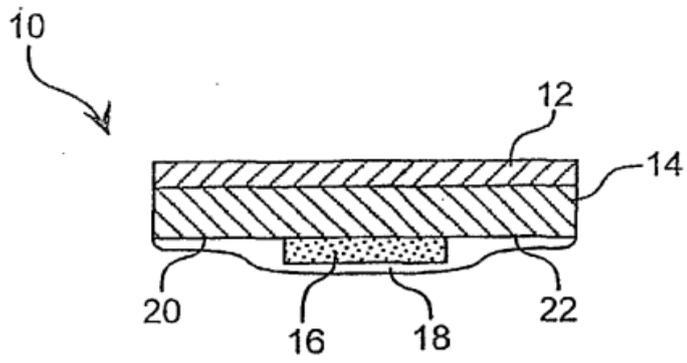


FIG. 1

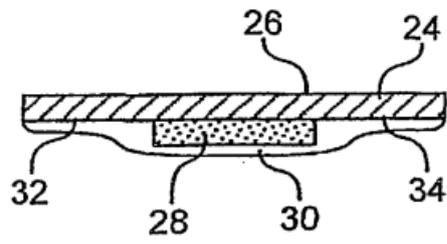


FIG. 2

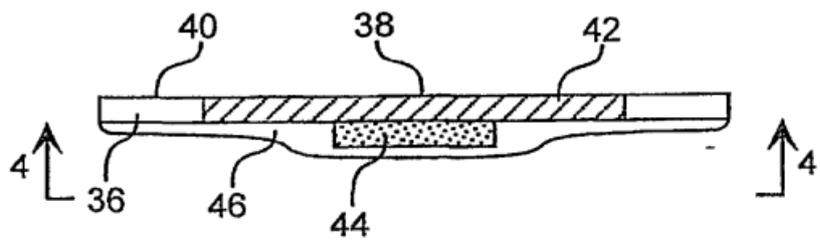


FIG. 3

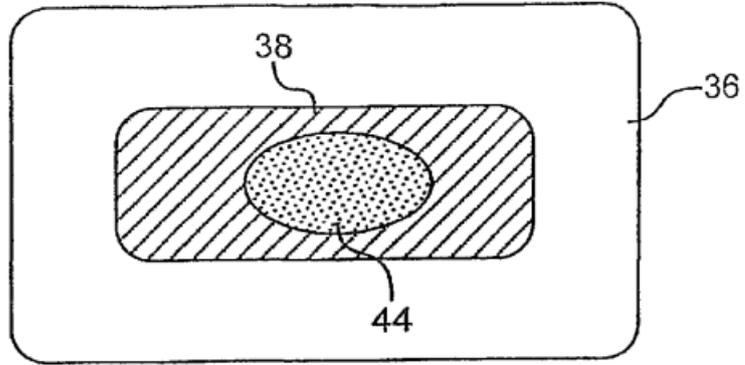


FIG. 4

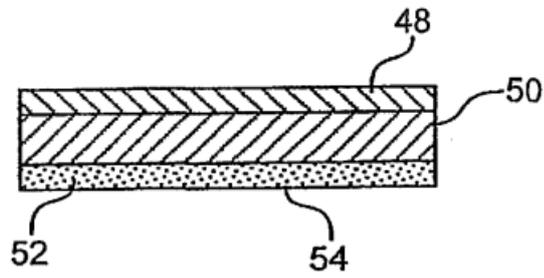


FIG. 5

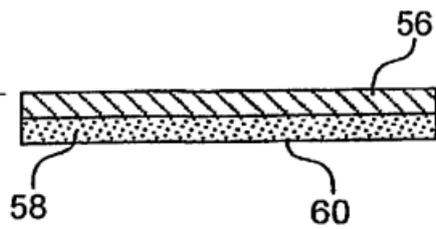


FIG. 6

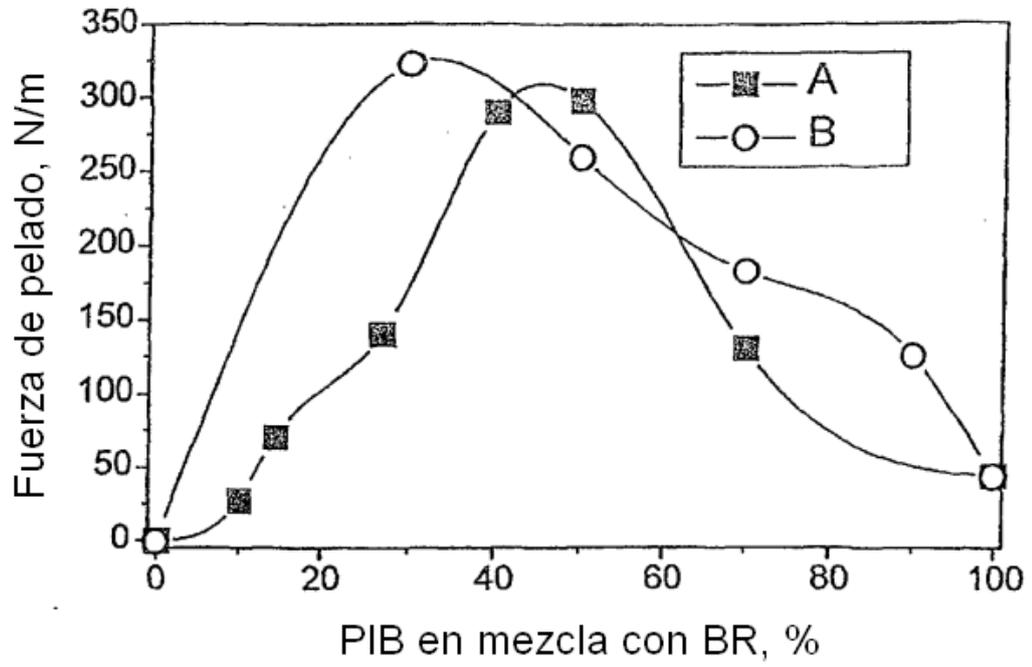


FIG. 7

FIG. 8

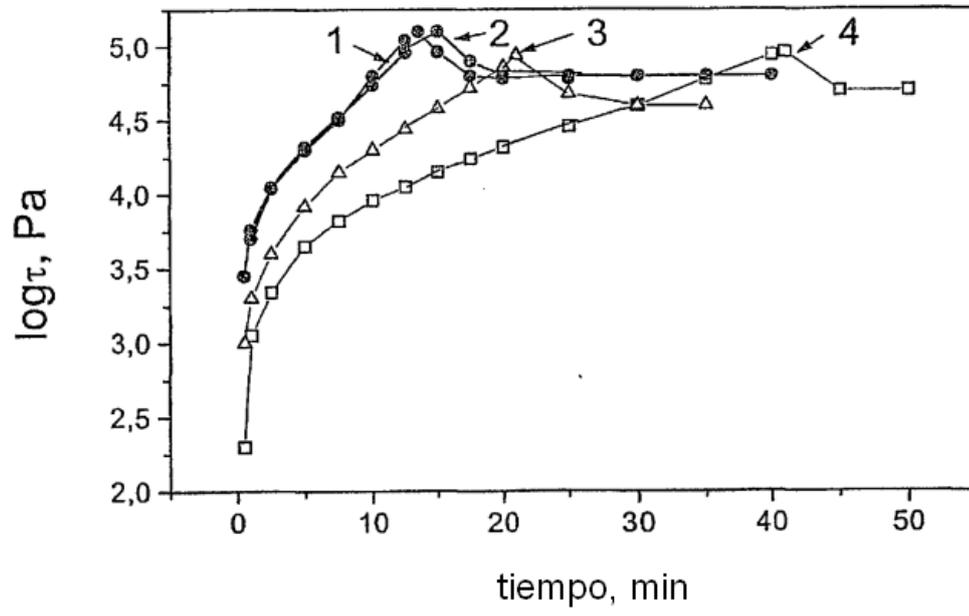


FIG. 9

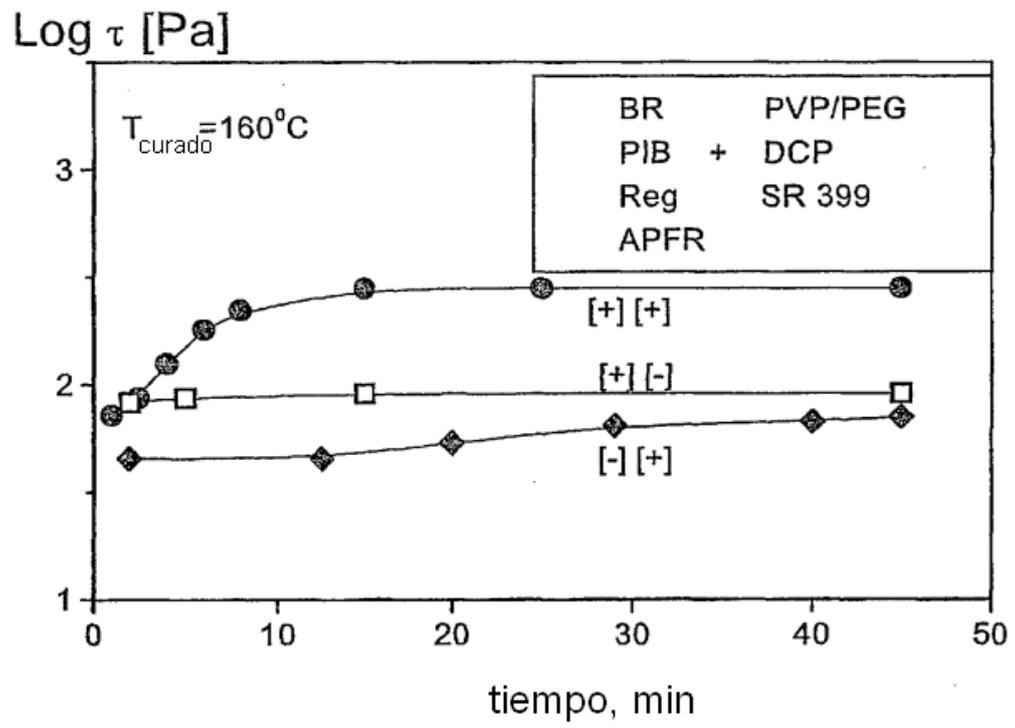


FIG. 10

