

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 785**

51 Int. Cl.:

A61L 15/58 (2006.01)

A61L 15/42 (2006.01)

C09J 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.01.2006 PCT/US2006/000098**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.07.2006 WO06074173**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.01.2006 E 06717322 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 1838358**

54 Título: **Composiciones adhesivas absorbentes de agua y métodos asociados de fabricación y uso**

30 Prioridad:

03.01.2005 US 28702

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

04.04.2017

73 Titular/es:

**CORIUM INTERNATIONAL, INC. (50.0%)
235 CONSTITUTION DRIVE
MENLO PARK, CA 94025, US y
A. V. TOPCHIEV INSTITUTE OF
PETROCHEMICAL SYNTHESIS (50.0%)**

72 Inventor/es:

**FELDSTEIN, MIKHAIL M.;
BAIRAMOV, DANIR F.;
NOVIKOV, MIKHAIL B.;
KULICHIKHIN, VALERY G.;
PLATE, NICOLAI;
CLEARY, GARY, W. y
SINGH, PARMINDER**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 607 785 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

Composiciones adhesivas absorbentes de agua y métodos asociados de fabricación y uso

5 Campo técnico

La presente invención se refiere generalmente a composiciones adhesivas, y más particularmente se refiere a composiciones adhesivas absorbentes de agua compuestas por mezclas de polímeros. La invención se refiere además a métodos para formular tales composiciones, incluyendo métodos para seleccionar componentes para su inclusión en las composiciones, a métodos para usar las composiciones, y a productos fabricados con las composiciones. La invención encuentra utilidad en cualquier contexto que requiera una composición adhesiva que se adhiera a una superficie húmeda y ni se disuelva ni pierda adherencia tras la absorción de agua.

Los adhesivos hidrófilos, particularmente los adhesivos sensibles a la presión ("PSA") hidrófilos, se usan en una gran diversidad de productos comercialmente significativos, incluyendo sistemas de suministro de fármacos, vendajes para heridas, bioelectrodos, sistemas de blanqueamiento dental, y similares. Un rasgo distintivo general de los PSA hidrófilos es que por lo general se adhieren a sustratos húmedos, mientras que los PSA hidrófobos convencionales (basados en caucho) pierden por lo general sus propiedades adhesivas cuando se humedecen.

Es importante poder modificar las propiedades adhesivas de un PSA de acuerdo con el uso destinado, ya que diferentes aplicaciones pueden requerir perfiles de adhesión muy diferentes. Por ejemplo, la capa adhesiva en contacto con la piel de un sistema transdérmico de suministro de fármacos, o "parche", debería proporcionar una adhesión inmediata después de la aplicación del parche a la piel y una adhesión continuada durante el período de suministro prolongado de fármaco. En otro ejemplo, los sistemas de suministro para aplicación a superficies húmedas, por ejemplo, la mucosa bucal o los dientes, no necesitan adherirse a superficies secas sino que se deberían volver adhesivos cuando se apliquen a una superficie hidratada o humedecida. En otra aplicación, las composiciones adhesivas usadas en el vendaje de heridas deberían volverse básicamente no adherentes después de la absorción de los extrudatos de la herida para evitar una lesión tisular tras la retirada.

Se ha desarrollado recientemente un método para adaptar las propiedades adhesivas de composiciones de polímeros útiles a una diversidad de aplicaciones, incluyendo productos farmacéuticos y cosméticos. El método se basa en nuevas percepciones de los mecanismos moleculares que subyacen las propiedades adhesivas. Véase, por ejemplo, Feldstein *et al.* (1999) *Polym. Mater. Sci. Eng.*, 81:465-466; Feldstein *et al.*, *General approach to the molecular design of hydrophilic pressure-sensitive adhesives*, Proceed. 25th Annual Meeting Adhesion Soc. and 2nd World Congress on Adhesion and Relative Phenomena, febrero de 2002, Orlando, FL, vol. 1 (Presentaciones Orales), p. 292-294; y Chalykh *et al.* (2002) *J. Adhesion* 78(8):667-694. Como se discute en las referencias anteriores, la adhesión sensible a la presión resulta del acoplamiento de dos tipos de estructuras moleculares aparentemente incompatibles, y existe un delicado equilibrio entre la fuerte energía de interacción cohesiva y el aumento de "volumen libre".

Es decir, el aumento de volumen libre en la estructura molecular de una composición de polímero de PSA correlaciona con la alta adherencia exhibida a nivel macroscópico y una fluidez de tipo líquido del material de PSA que, a su vez, permite la rápida formación de una unión adhesiva. La "energía de interacción cohesiva" o "energía de cohesión" define la resistencia cohesiva de la composición de PSA y proporciona la disipación de energía de desprendimiento en el curso de un fallo de unión adhesiva. Basándose en estos descubrimientos, se desarrolló un método general para obtener nuevos adhesivos hidrófilos y se describe en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.576.712 de Feldstein *et al.* En una realización, este método implica mezclar físicamente un polímero de alto peso molecular, no adhesivo, hidrófilo, con un plastificante de peso molecular relativamente bajo capaz de reticular el polímero a través de enlaces de hidrógeno.

En los PSA, las estructuras moleculares de los componentes dictan la energía de cohesión y el volumen libre, y definen de ese modo las propiedades adhesivas de la composición en su conjunto. Por ejemplo, en los PSA acrílicos, la fuerte energía de interacción cohesiva es el resultado de la atracción hidrófoba entre los grupos alquilo de cadenas laterales, mientras que el gran volumen libre resulta de la repulsión electrostática de grupos carboxilo cargados negativamente o un número significativo de radicales isoalquilo de las cadenas laterales. En los PSA sintéticos, el gran volumen libre se obtiene por adición de resinas adherentes de baja densidad y alto volumen. En los adhesivos hidrófilos, cuando una polivinil lactama de alto peso molecular, por ejemplo, poli(N-vinil-2-pirrolidona) ("PVP") o polivinil caprolactona ("PVCap"), se mezcla con un oligómero de polietilenglicol ("PEG"), como se describe en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.576.712, la alta fuerza cohesiva resulta de la interacción mediante enlace de hidrógeno entre los restos oxo (=O) del anillo de pirrolidona o caprolactona y los grupos hidroxilo terminales del oligómero de PEG, mientras que el aumento de volumen libre resulta del espaciado entre las cadenas de polímero proporcionado por los puentes de PEG y la flexibilidad de los oligómeros de PEG.

Por lo tanto, el equilibrio entre la energía cohesiva y el volumen libre, como se describe en la patente '712, es en gran parte responsable de las propiedades adhesivas de los materiales de polímero. Por ejemplo, la proporción entre la energía de cohesión y el volumen libre dicta la temperatura de transición vítrea, T_g , y el módulo elástico, E , de un

material polimérico. Es decir, una composición con mayor energía de cohesión y menor volumen libre tendrá tanto una mayor T_g como un mayor E .

5 Cuando están secas, las composiciones adhesivas que se describen en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.576.712, por ejemplo mezclas de PVP de alto peso molecular y PEG de bajo peso molecular, exhiben una adhesión relativamente baja frente a superficies secas. Sin embargo, la adhesión aumenta cuando la superficie del sustrato se humedece o la composición adhesiva absorbe agua. La máxima adhesión de las mezclas de PVP-PEG descritas en la patente '712 se observa cuando el adhesivo contiene un 5-10 % en peso de agua absorbida (es decir, cuando el agua representa de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 10 % en peso de la composición adhesiva humedecida). Este es habitualmente el caso en el que el adhesivo se expone a una atmósfera que tiene un 50 % de humedad relativa (HR). Cuando está en contacto directo con agua, el adhesivo se disuelve. Por lo tanto, las composiciones no son óptimas en aplicaciones en las que una composición adhesiva es probable que experimente un grado significativo de hidratación durante su uso, absorbiendo del orden de un 15 % en peso en agua o más.

15 Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de composiciones adhesivas insolubles en agua que se adhieran bien a superficies húmedas incluso después de absorber una cantidad significativa de agua.

Divulgación de la invención

20 La invención aborda la necesidad de la técnica mencionada anteriormente, y proporciona una composición adhesiva insoluble en agua que se adhiere bien a superficies húmedas incluso después de absorber una cantidad significativa (por ejemplo, mayor de un 15 % en peso) de agua. La invención también proporciona un método para preparar tal composición adhesiva soluble en agua.

25 Entonces, en una realización, se proporciona un método para preparar una composición adhesiva absorbente de agua, insoluble en agua como se define en la reivindicación 1 que comprende combinar, en condiciones eficaces para formar una mezcla básicamente homogénea.

30 En una realización preferente, los grupos funcionales recurrentes y los grupos polares recurrentes son ionogénicos, y se incorpora a la mezcla un agente de ionización de un modo tal que ionice hasta aproximadamente un 30 % de los grupos ionogénicos.

35 En otra realización, se proporciona una composición adhesiva absorbente de agua, insoluble en agua que comprende una mezcla de:

(a) un polímero hidrófilo, formador de película que comprende al menos un segmento lineal que contiene una pluralidad de grupos polares recurrentes;

40 (b) un polímero multifuncional complementario que contiene una pluralidad de grupos funcionales recurrentes a lo largo de la cadena principal de polímero, siendo capaces dichos grupos funcionales de unirse de forma no covalente a los grupos polares recurrentes de un modo tal que se forme un complejo de interpolímero de tipo escalera entre el al menos un segmento lineal y el polímero multifuncional complementario; y

45 (c) un plastificante capaz de plastificar el polímero formador de película, en la que la fracción en peso del polímero formador de película en la mezcla es mayor que la fracción en peso del polímero multifuncional complementario o el plastificante.

Breve descripción de las figuras

50 La Figura 1 es una representación esquemática de un complejo de interpolímero de "tipo escalera" formado por asociación no covalente de PVP y un polímero multifuncional complementario que contiene una pluralidad de grupos funcionales donadores de protones recurrentes a lo largo de la cadena principal de polímero, en el que la asociación no covalente implica enlace de hidrógeno entre los grupos funcionales donadores de protones y los restos oxo de los anillos de pirrolidona. Aunque la formación de un complejo de "tipo carcasa" (descrito posteriormente e ilustrado en la Figura 2) conduce a un aumento de fuerza cohesiva y volumen libre, la formación de un complejo de tipo escalera como se ilustra en esta figura está acompañada por una disminución de solubilidad, un aumento de fuerza cohesiva, y una disminución de volumen libre. Por esta razón, una mezcla de polímeros compuesta por un complejo de interpolímero de tipo escalera no proporciona ninguna adhesión.

60 La Figura 2 es una representación esquemática de un complejo de "tipo carcasa" formado por asociación no covalente de PVP y PEG oligomérico, en el que el oligómero difuncional proporciona un puente entre dos cadenas de polímero y la asociación no covalente implica enlace de hidrógeno entre los restos donadores de protones terminales del PEG y los restos oxo de los anillos de pirrolidona. El complejo combina una alta resistencia cohesiva (como resultado del enlace de hidrógeno) con un gran volumen libre (resultante de la longitud y flexibilidad de las cadenas de PEG).

La Figura 3 ilustra esquemáticamente un complejo de interpolímero que combina los tipos de reticulación de tipo carcasa y de tipo escalera. "FFP" representa un polímero formador de película, "CCL" representa un reticulador de tipo carcasa, y "LLC" representa un reticulador de tipo escalera.

5 La Figura 4 ilustra esquemáticamente la estructura de un complejo de interpolímero compuesto por un polímero formador de película (FFP) y un reticulador de tipo escalera (LLC). Este complejo se mezcla con un plastificante (P) se llena con un agente adherente (T).

10 La Figura 5 demuestra las curvas de esfuerzo-deformación nominales para el estiramiento uniaxial para la mezcla del polímero formador de película Eudragit E-100 con un 25 % en peso de TEC y para el complejo de interpolímero de tipo escalera Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 ([FFP]:[LLC] = 10:1) plastificado con la misma cantidad de TEC. La tasa de estiramiento es 20 mm/min.

15 La Figura 6 muestra el impacto de la concentración de plastificante (TEC) en las curvas de esfuerzo-deformación de adherencia de sonda de las mezclas de copolímero formador de película Eudragit E-100 y reticulador de tipo escalera Eudragit L-100-55 (10:1). Las concentraciones de TEC se indican en la Figura.

20 La Figura 7 exhibe el efecto de reticulación electrostática de tipo escalera de la polibase formadora de película (Eudragit E-100) mediante poliácido (Eudragit L-100-55) en las curvas de esfuerzo-deformación de adherencia de sonda.

25 La Figura 8 compara los efectos del plastificante (TEC) y el agente adherente (éster de glicerol de aceite de sebo colofonia) en las curvas de esfuerzo-deformación de adherencia de sonda de adhesivos anfífilos basados en el complejo electrostático de tipo escalera de los copolímeros Eudragit E-100 y Eudragit L-100-55 (10:1).

La Figura 9 muestra el impacto del contenido de agente adherente en el trabajo de despegado de adhesivo para las mezclas de Eudragit E-100 con un 25 % en peso de ATBC.

30 La Figura 10 compara los efectos de dos agentes adherentes - colofonia Sylvagum RE 85K y PIB (Oppanol B-15) en la adherencia de sonda de mezclas de Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 (10:1), plastificadas con un 25 % en peso de TEC.

35 La Figura 11 demuestra el efecto del ácido adípico en las propiedades adhesivas de las mezclas de Eudragit E-100 / L100-55 con un 25 % de TEC para diferentes proporciones de E100/L100-55.

La Figura 12 representa la curva de valoración potenciométrica de una solución acuosa al 1 % de polibase Eudragit E-100 con HCl 0,2 N. El grado de ionización, f , se representa en el eje superior.

40 La Figura 13 representa la curva de valoración potenciométrica de una solución acuosa al 1 % de poliácido Eudragit L-100-55 con NaOH 0,1 N. El grado de ionización, f , se representa en el eje superior.

La Figura 14 demuestra el efecto de la ionización parcial del polímero formador de película (Eudragit E-100) con solución de HCl en la adherencia de un adhesivo anfífilo que contiene un 35 % en peso de plastificante TEC.

45 La Figura 15 compara los efectos de la ionización parcial del polímero formador de película (con HCl) y el reticulador de tipo escalera (con NaOH) en las curvas de esfuerzo-deformación de adherencia de sonda para el adhesivo anfífilo Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 que contiene un 25 % en peso de plastificante TEC.

50 La Figura 16 representa las curvas de esfuerzo-deformación de adherencia de sonda para el complejo de Eudragit E-100 -Eudragit L-100-55 que contiene un 35 % en peso de plastificante TEC con un 10 % de ionización del polímero formador de película y el reticulador de tipo escalera y para el complejo formado entre los componentes de polímero parcialmente ionizados con un 10 % de grado de ionización.

55 La Figura 17 representa el efecto de la ionización parcial de los grupos carboxilo en el reticulador de tipo escalera en las curvas de esfuerzo-deformación del hidrogel adhesivo PVP-PEG-Eudragit L-100-55 que contiene un 12 % en peso de agua absorbida. Los grados de ionización (%) se muestran en la Figura.

60 La Figura 18 compara las propiedades adhesivas de los complejos de interpolímero del polímero formador de película Eudragit E-100 con los reticuladores de tipo escalera de diferente hidrofiliidad: Eudragit L-100-55 (Ejemplo 9) y Gantrez S-97. El contenido de plastificante TEC en las mezclas es un 25 % en peso.

La Figura 19 demuestra el efecto del reticulador de tipo escalera (Eudragit L-100-55 o Gantrez S-97) en la capacidad de absorción de agua, expresado en términos de Relación de Hinchamiento, para mezclas de Eudragit E-100, plastificadas con un 25 % de TEC.

65 La Figura 20 exhibe el impacto de la naturaleza de los plastificantes (TEC, ATEC, TBC y ATBC) en las propiedades

de adherencia de sonda de complejos de Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55. La concentración de los plastificantes es un 45 % en peso.

5 La Figura 21 ilustra la influencia de la naturaleza del plastificante en el complejo de Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 en la Relación de Hinchamiento de las mezclas pertinentes.

La Figura 22 muestra el efecto de la mezcla de complejos de Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 con PVP y con una mezcla de PVP-PEG (2:1) en la capacidad de absorción de agua expresado en términos de Relación de Hinchamiento.

10 La Figura 23 demuestra la influencia de la hidrofiliación del complejo plastificado de Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 en el trabajo de despegado de adhesivo (adherencia de sonda).

15 La Figura 24 de muestra trazas de fuerza de pelado frente a piel humana seca y húmeda para el PSA acrílico Gelva, adhesivo soluble en agua basado en complejo de PVP-PEG de tipo carcasa perfilado en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.576.712, el adhesivo hidrófilo PVP-PEG-Eudragit L-100-55 y el adhesivo anfifílico basado en complejo Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 de tipo escalera (Ejemplo 1).

20 La Figura 25 representa las curvas de esfuerzo-deformación de adherencia de sonda del adhesivo soluble en agua de PVP-PEG (36 %) perfilado en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.576.712, los adhesivos anfifílicos que se describen en el Ejemplo 9 (35 % de TEC) y en el Ejemplo 10 (7 % de agente adherente, 30 % de TEC), el adhesivo hidrófilo PVP-PEG-Eudragit L-100-55 con un 17 % de agua absorbida en comparación con dos calidades de PSA convencionales: DURO-TAK® basado en SIS, 34-4230 y un PSA acrílico fabricado por 3M.

25 La Figura 26 representa la cinética de la liberación *in vitro* de sulfato de plata de tres composiciones adhesivas de hidrogel usadas en vendajes de heridas.

30 La Figura 27 demuestra la cinética de liberación *in vitro* de fosfato de plata de la matriz de un vendaje de herida basado en el complejo de interpolímero de tipo escalera Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55, plastificado con un 25 % en peso de TEC.

Descripción detallada de la invención

35 Definiciones y visión de conjunto:

Se ha de entender que, a menos que se indique otra cosa, la presente invención no se limita a polímeros, oligómeros, agentes de reticulación, aditivos, procesos de fabricación, o productos adhesivos específicos. También se ha de entender que la terminología usada en el presente documento es con el fin de describir únicamente realizaciones particulares, y no se pretende que sea limitante.

40 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.

45 Las formas en 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 único polímero hidrófilo sino también dos o más polímeros hidrófilos que pueden estar o no estar combinados en una composición individual, la referencia a "un plastificante" incluye un único plastificante así como dos o más plastificantes que pueden estar o no estar combinados en una composición individual, y similares.

50 Un polímero "hidrófobo" absorbe solo hasta un 1 % en peso de agua con un 100 % de RH, mientras que los polímeros "hidrófilos" absorben al menos un 1 % en peso de agua con un 100 % de RH.

55 Un polímero "hinchable en agua" es el que es capaz de absorber agua en una cantidad que es al menos un 50 % de su propio peso. Es decir, un polímero hinchable en agua que pesa x gramos puede absorber al menos 0,5x gramos de agua, para proporcionar un polímero hidratado que pesa al menos 1,5x gramos y que tiene una relación de polímero con respecto a agua (en peso) de al menos 3:1.

60 El término "reticulado" se refiere en el presente documento a una composición de polímero que contiene enlaces no covalentes intramoleculares y/o intermoleculares. Los enlaces no covalentes incluyen enlace de hidrógeno, enlace electrostático, y enlace iónico.

65 El término "polímero", como se usa en el presente documento, incluye polímeros tanto lineales como ramificados, y homopolímeros así como copolímeros, incluyendo los últimos todos los tipos de estructuras de copolímero (por ejemplo, copolímeros en bloque, copolímeros alternantes, copolímeros aleatorios, etc.) así como copolímeros de "orden superior" (por ejemplo, terpolímeros). Los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento como "oligómeros" son polímeros que tienen un peso molecular por debajo de aproximadamente 1000 Da,

preferentemente por debajo de aproximadamente 800 Da.

La expresión "insoluble en agua" se usa para referirse a un polímero, compuesto o composición cuya solubilidad acuosa medida a 20 °C es menos de un 5 % en peso, preferentemente en menos de un 3 % en peso, y más preferentemente en menos de un 1 % en peso. El término "insoluble" se usa para referirse a un polímero, compuesto o composición cuya solubilidad en agua, disolventes orgánicos polares, y disolventes orgánicos posiblemente no polares, medida a 20 °C, es menos de un 5 % en peso, preferentemente en menos de un 3 % en peso, y más preferentemente en menos de un 1 % en peso.

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

La expresión "composición de hidrogel" se refiere a una composición que contiene un hidrogel o está compuesta completamente por un hidrogel. Como tales, las "composiciones de hidrogel" incluyen no solo hidrogeles por sí mismos, sino también composiciones que comprenden un hidrogel y uno o más componentes o composiciones que no son hidrogel, por ejemplo, hidrocoloides, que contienen un componente hidrófilo (que puede contener o ser un hidrogel) distribuido en una fase hidrófoba.

Los términos "adherencia" y "adherente" son cualitativos. Sin embargo, las expresiones "básicamente no adherente", "ligeramente adherente", y "adherente", como se usan en el presente documento, se pueden cuantificar usando los valores obtenidos en una determinación de adherencia de PKI, una determinación de adherencia de TRBT, una determinación de adherencia de PSA/Polyken Probe (Solutia, Inc.). La expresión "básicamente no adherente" se usa para referirse a una composición que tiene un valor de adherencia menor de aproximadamente 25 g-cm/s, la expresión "ligeramente adherente" se refiere a una composición que tiene un valor de adherencia en el intervalo de aproximadamente 25 g-cm/s a aproximadamente 100 g-cm/s, y el término "adherente" se refiere a una composición que tiene un valor de adherencia de al menos 100 g-cm/s.

El término "plastificante" se usa en el sentido convencional del término para referirse a un compuesto de peso molecular relativamente bajo que es miscible en un polímero o mezcla de polímeros y disminuye la temperatura de transición vítrea y el módulo elástico del mismo.

Es deseable obtener polímeros adhesivos hidrófilos hinchables en agua, insolubles en agua (hidrogeles adhesivos) que sean capaces de formar películas homogéneas tras fundir una solución en una capa de soporte seguido de secado, o con presión externa o por medio de extrusión. La capacidad de formación de película requiere que la mezcla esté exenta de reticulaciones covalentes. La mezcla de polímeros proporciona una forma conveniente de obtener materiales compuestos con propiedades adaptadas específicamente, dado que las propiedades de la mezcla son por lo general intermedias entre las de los componentes sin mezclar cuando los componentes son inmiscibles o parcialmente miscibles. Con el fin de hacer la composición insoluble en agua, se mezclan habitualmente materiales insolubles en agua con materiales solubles en agua. Sin embargo, cuando se hace esto, a menudo se puede producir una separación de fase que no favorece la adhesión. Además, la insolubilidad de los componentes de la mezcla puede obstaculizar el procedimiento de la preparación de la mezcla, que a menudo implica la disolución de todos los componentes en un disolvente común, seguido de la fundición de la solución y secado.

La preparación de materiales compuestos de polímero cuyas propiedades sean nuevas y no habituales de los compuestos precursores requiere una elevada habilidad de un diseñador de material. Este reto se puede resolver si los componentes de la mezcla son capaces de una fuerte interacción favorable entre sí. Más a menudo, tal interacción es enlace de hidrógeno, electrostático o iónico. En este ejemplo, la mezcla de dos o más polímeros solubles puede dar su complejo de tipo escalera mostrado esquemáticamente en la Figura 1 que es hinchable, pero insoluble o parcialmente soluble.

Con el fin de resolver estos problemas, la presente invención se refiere a un método de obtención de composiciones formadoras de película, insolubles en agua por mezcla de polímeros solubles, más específicamente por mezcla de polímeros hidrófilos con macromoléculas complementarias que son capaces de formar enlace de hidrógeno, enlace electrostático o enlace iónico.

A modo de visión de conjunto, las composiciones adhesivas de la invención contienen al menos un polímero hidrófilo formador de película que tiene al menos un segmento lineal con una pluralidad de grupos polares recurrentes en el mismo, al menos un polímero multifuncional complementario que sirve como reticulador no covalente "de tipo escalera" del polímero formador de película, y al menos un plastificante compatible con (es decir, miscible en) o al menos parcialmente compatible tanto con el polímero formador de película como con el polímero multifuncional complementario. El polímero formador de película está presente en una mayor concentración que el polímero multifuncional complementario, y es esta mayor concentración la que determina las características de formación de

película. Por lo tanto, aunque pueden existir materiales que sean adecuados para su uso como el polímero formador de película o como el polímero multifuncional complementario, su función en la composición está determinada por la cantidad de componente en la composición. Si los grupos polares recurrentes o los grupos funcionales recurrentes son ionogénicos, otro factor que controla el rendimiento del material compuesto es el grado de ionización o el pH de la mezcla.

Por ejemplo, los poliácidos tales como los polímeros de acrilato que portan grupos funcionales carboxilo donadores de protones o los polioles que portan grupos funcionales hidroxilo donadores de protones y los polímeros aceptores de protones tales como poli(N-vinil lactamas) o poliaminas son adecuados para su uso como el polímero formador de película o como el polímero multifuncional complementario. En una composición que tiene una mayor cantidad de acrilato u otro polímero donador de protones con respecto a la cantidad de una poli(N-vinil lactama), el polímero de acrilato sirve como el polímero formador de película y la poli(N-vinil lactama) o la poliamina u otro polímero aceptor de protones sirve como el polímero multifuncional complementario, o reticulador de tipo escalera. De forma análoga, en una composición que tiene una mayor cantidad de una poli(N-vinil lactama) o poliamina con respecto a la cantidad de un polímero de acrilato, la poli(N-vinil lactama) o la poliamina sirve como el polímero formador de película y el polímero de acrilato sirve como el reticulador de tipo escalera.

Mantener un valor de pH especificado en la mezcla o en una mezcla usada para proporcionar la mezcla proporciona un factor adicional para controlar el rendimiento de la mezcla cuando están presentes uno o más polímeros ionogénicos. Los grupos ionizados son capaces de formar enlace iónico, pero no electrostático o de hidrógeno. Los polímeros total o parcialmente ionizados son siempre solubles en agua, mientras que los polímeros no ionizados, como regla general, son insolubles o poco solubles en agua. Por lo tanto, el grado de ionización afecta sensiblemente a la solubilidad y al hinchamiento de los complejos de interpolímero que implican polímeros ionogénicos. Además, al variar el valor de pH y el grado de ionización, se pueden controlar las propiedades adhesivas de los materiales compuestos. De hecho, la adhesión es el resultado del equilibrio específico entre la energía de interacción cohesiva y el volumen libre. Cuando los componentes poliméricos portan cargas opuestas, la cohesión aumenta. Cuando dos polímeros tienen la misma carga positiva o negativa, la cohesión se suprime inmediatamente y el volumen libre aumenta. Además, debido a la repulsión electrostática entre los grupos funcionales de carga idéntica, habitualmente aumentan la rigidez de la cadena y el volumen libre. Todos estos factores afectan drásticamente al rendimiento adhesivo.

El perfil de adhesión de las composiciones formadoras de película, insolubles en agua de la invención se puede adaptar basándose en los materiales, la relación de componentes de la composición, el grado de ionización y la cantidad de agua de la mezcla. El reticulador de tipo escalera, su relación con respecto a la cantidad de polímero formador de película, la concentración de un plastificante y el grado de ionización se seleccionan de un modo tal que proporcionen el perfil de adhesión deseado con respecto a la hidratación. Generalmente, las composiciones que están reticuladas de forma relativamente ligera a través de enlaces de hidrógeno comparativamente débiles y que demuestran un gran volumen libre proporcionan adherencia inicial en estado seco. Cuando el grado de reticulación y de la fuerza cohesiva de la red en el complejo de interpolímero está por encima de cierto valor crítico, la energía de conexión domina sobre el volumen libre y tales composiciones son habitualmente no adherentes en estado seco. Sin embargo, dado que el volumen libre aumenta en esta mezcla (por ejemplo, por adición de un plastificante adecuado), se produce inmediatamente adhesión. Debido a que el agua es un buen plastificante para polímeros hidrófilos, la absorción de agua conduce a una mejora de la adhesión. Debido a que los enlaces electrostáticos son sensiblemente más fuertes que los enlaces de hidrógeno, la cohesión en las mezclas de polímeros que portan grupos carboxilo es habitualmente mayor que en los materiales compuestos por polímeros que tienen grupos hidroxilo. Normalmente, se produce la adhesión en tales mezclas con una mayor concentración de agua absorbida. Los polímeros flexibles proporcionan mayor cohesión de los polímeros con cadenas rígidas. A modo de ejemplo, para las mezclas de polivinilpirrolidona (PVP) como polímero formador de película, cuando el reticulador de tipo escalera es un éster de celulosa de cadena dirigida que porta grupos OH, la composición es generalmente adherente antes de entrar en contacto con agua (por ejemplo, con una superficie húmeda) pero pierde gradualmente adherencia a medida que la composición absorbe humedad. Cuando el reticulador de tipo escalera es un polímero o copolímero de acrilato con grupos carboxilo, se proporciona una composición que generalmente es básicamente no adherente antes de entrar en contacto con agua, pero que se vuelve adherente tras entrar en contacto con la superficie húmeda.

Componentes del polímero:

El polímero hidrófilo formador de película y el polímero multifuncional complementario, como se indica en otra parte en el presente documento, se seleccionan generalmente entre las mismas clases de polímeros y copolímeros, pero tienen grupos complementarios a lo largo de la cadena principal que interactúan para formar enlaces no covalentes (por ejemplo, enlaces de hidrógeno, enlaces electrostáticos, o enlaces iónico), formando de ese modo un complejo de tipo escalera que es insoluble en líquidos acuosos, disolventes orgánicos polares, y también numerosos disolventes orgánicos no polares. Por definición en el presente documento, el polímero que sirve como polímero "formador de película" representa una mayor fracción en peso en las mezclas y composiciones de la invención que el polímero multifuncional complementario. Por lo general, el polímero hidrófilo formador de película representa de aproximadamente un 20 % en peso a aproximadamente un 95 % en peso de las mezclas y composiciones de la

invención, mientras que el polímero multifuncional complementario representa de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 40 % en peso de las mezclas y composiciones de la invención. Generalmente, aunque no necesariamente, el polímero formador de película también tendrá un peso molecular mayor que el polímero multifuncional complementario. El peso molecular del polímero formador de película estará habitualmente en el intervalo de aproximadamente 20.000 a 3.000.000, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 100.000 a 2.000.000, y lo más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 100.000 a 1.500.000.

Los grupos polares recurrentes del polímero formador de película y los grupos funcionales recurrentes del polímero multifuncional complementario pueden comprender heteroátomos de cadena principal, por ejemplo, un átomo de oxígeno de una unión éter (-O-) o éster (-CO-O-), un átomo de nitrógeno de una unión amina (-NH-), imina (-N=), o amida (-NH(CO)-), un átomo de azufre de una unión tioéter (-S-), y similares. Los grupos polares recurrentes y los grupos funcionales recurrentes también pueden comprender grupos colgantes, por ejemplo:

15 hidroxilo;

sulfhidrilo;

hidrocarbiloxi C₁-C₁₈, preferentemente alcoxi C₁-C₈;

20 acilo C₂-C₁₈, preferentemente acilo C₂-C₈ (por ejemplo, alquilcarbonilo C₂-C₈);

aciloxi C₂-C₁₈, preferentemente aciloxi C₂-C₈ (por ejemplo, alquilcarboniloxi C₂-C₈);

25 hidrocarbiloxicarbonilo C₂-C₁₈ (-CO-O-alquilo), preferentemente alcocarbonilo C₂-C₈ (-CO-O-alquilo);

carboxi (-COOH);

carboxilato (-COO⁻);

30 carbamoilo (-CO-NR₂ en la que R es H o hidrocarbilo C₁-C₁₈, preferentemente H o alquilo C₁-C₈);

ciano (-C≡N);

35 isociano (-N⁺≡C);

cianato (-O-C≡N);

isocianato (-O-N⁺≡C);

40 formilo (-CO-H);

amino, es decir, -NR¹R² donde R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H e hidrocarbilo C₁-C₁₈, seleccionados preferentemente entre H, alquilo C₁-C₈, y arilo C₅-C₁₂, o se unen para formar un anillo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido, incluyendo de ese modo amino monosustituido con (alquilo C₁-C₈), amino disustituido con (alquilo C₁-C₈), amino monosustituido con (arilo C₅-C₁₂), amino disustituido con (arilo C₅-C₁₂), piperidinilo, pirrolidinilo, y pirrolidonilo;

50 amonio cuaternario, es decir, -[NR³R⁴R⁵]⁺Q⁻ donde R³, R⁴, y R⁵ son hidrocarbilo C₁-C₁₈, preferentemente alquilo C₁-C₈, y lo más preferentemente alquilo C₁-C₄, y Q es un contraión cargado negativamente, por ejemplo, un anión halógeno;

alquilamido C₂-C₁₈, preferentemente alquilamido C₂-C₈ (-NH-(CO)-alquilo);

55 arilamido C₆-C₁₈, preferentemente alquilamido C₆-C₁₂ (-NH-(CO)-arilo);

nitro (-NO₂);

sulfo (-SO₂-OH);

60 sulfonato (-SO₂-O⁻);

hidrocarbilsulfanilo C₁-C₁₈, preferentemente alquilsulfanilo C₁-C₈ (-S-hidrocarbilo y -S-alquilo, respectivamente, también denominados "hidrocarbilitio" y "alquiltio");

65 fosfono (-P(O)(OH)₂);

fosfonato (-P(O)(O⁻)₂);

fosfinato (-P(O)(O⁻)); y

5 fosfo (-PO₂),

cualquiera de los cuales puede estar sustituido según esté permitido, por ejemplo, con grupos hidrocarbilo y/o grupos funcionales adicionales. Los grupos colgantes también pueden estar unidos directamente a un átomo de la cadena principal de polímero, o pueden estar unidos indirectamente a través de un grupo conector (por ejemplo, un conector hidrocarbilo C₁-C₁₈ tal como un conector alquileo C₂-C₈). Además, pueden existir dos o más tipos de grupos polares en el polímero formador de película (que pueden incluir heteroátomos de cadena principal así como grupos polares colgantes) y dos o más tipos de grupos funcionales en el polímero multifuncional complementario (de nuevo, que pueden incluir heteroátomos de cadena principal así como grupos polares colgantes).

15 Los grupos colgantes preferentes son los presentes en polímeros que se sintetizan fácilmente o están disponibles en el mercado, incluyendo por lo general grupos hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, carboxilo, carboxilato, sulfo, sulfonato, amino, amino disustituido con (alquilo C₁-C₈), amonio cuaternario, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinilo, y fosfeno.

20 En general, también es preferente, aunque no esencial, que el polímero formador de película tenga un exceso de grupos polares con respecto a los grupos funcionales correspondientes del polímero multifuncional complementario de un modo tal que, siempre que los grupos polares y los grupos funcionales sean ionogénicos, el complejo de tipo escalera se pueda ironizar fácilmente en presencia de un agente ionizante, por ejemplo, un ácido o una base. Por lo general, de cero a aproximadamente un 30 % de los grupos ionogénicos presentes en el polímero formador de película están ionizados, preferentemente aproximadamente de un 5 % a un 10 %. El grado de ionización se puede controlar mediante la adición de un agente ionizante adecuado, por ejemplo, un ácido o una base.

25 Los expertos habituales en la materia entenderán que se puede usar en el presente documento prácticamente cualquier polímero que cumpla los criterios mencionados anteriormente. Los polímeros adecuados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

30 poli(N-vinil lactamas) tales como poli(vinilpirrolidona), poli(vinil-2-valerolactama), y poli(N-vinil-2-caprolactama);

alcoholes polivinílicos, incluyendo el propio alcohol polivinílico y polivinil fenol;

35 poli(acrilamidas) tales como poli(N-metacrilamida), poli(N,N-dimetilacrilamida), poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAM), poli(N-vinilacrilamida), y otras poli(N-alquilacrilamidas y N-alquenilacrilamidas);

40 poli(óxidos de alquileo) tales como óxido de polietileno (PEO) y poloxámeros (es decir, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno);

alcoholes poli(oxietilados) tales como glicerol poli(oxietilado), sorbitol poli(oxietilado), y glucosa poli(oxietilada);

polilactida y poli(lactida-co-glicolida);

45 poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poli(ácido maleico), poli(ácido fumárico), ácido algínico, y poli(ácidos sulfónicos);

poli(vinilaminas);

50 poli(alquileniminas);

ésteres de celulosa y otros derivados de celulosa, incluyendo carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, butirato de celulosa, diacetato de celulosa, ftalato de celulosa, propionato de celulosa, propionato butirato de celulosa, triacetato de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; y

60 polímeros y copolímeros de acrilato y metacrilato, incluyendo poli(acrilatos de dialquilaminoalquilo), poli(metacrilatos de dialquilaminoalquilo), poli(acrilatos de hidroxialquilo) tales como poli(acrilato de hidroxietilo), y poli(metacrilatos de hidroxialquilo) tales como poli(metacrilato de hidroxietilo) (PolyHEMA). Los polímeros de acrilato preferentes son los copolímeros disponibles con nombre comercial "Eudragit" de Rohm Pharma (Alemania). Los copolímeros de las series E, L, S, RL, RS, y NE de Eudragit están disponibles en forma solubilizada en un disolvente orgánico, en una dispersión acuosa, o en forma de un polvo seco. Los polímeros de acrilato preferentes son copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, tales como los polímeros de las series Eudragit L y Eudragit S. Particularmente preferentes de tales copolímeros son Eudragit L-30D-55 y Eudragit L-100-55 (siendo el último copolímero una forma secada por pulverización de Eudragit L-30D-55 que se puede reconstituir con agua). El peso molecular de los

copolímeros Eudragit L-30D-55 y Eudragit L-100-55 es aproximadamente 135.000 Da, con una relación de grupos carboxilo libres con respecto a grupos éster de aproximadamente 1:1. El copolímero es generalmente insoluble en fluidos acuosos que tienen un pH inferior a 5,5. Otro copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo particularmente adecuado es Eudragit S-100, que difiere de Eudragit L-30D-55 en que la relación de grupos carboxilo libres con respecto a grupos éster es aproximadamente 1:2. Eudragit S-100 es insoluble a un pH inferior a 5,5, pero a diferencia de Eudragit L-30D-55, es poco soluble en fluidos acuosos que tienen un pH en el intervalo de 5,5 a 7,0. Este copolímero es soluble a pH 7,0 y superior. También se puede usar Eudragit L-100, que tiene un perfil de solubilidad dependiente del pH entre el de Eudragit L-30D-55 y el de Eudragit S-100, en la medida que es insoluble a un pH inferior a 6,0. Los expertos en la materia entenderán que Eudragit L-30D-55, L-100-55, L-100, y S-100 se pueden reemplazar con otros polímeros aceptables que tengan características de solubilidad dependientes del pH similares. Otros polímeros Eudragit preferentes son catiónicos, tales como los polímeros de la serie Eudragit E, RS, y RL. Eudragit E100 y E PO son copolímeros catiónicos de metacrilato de dimetilaminoetil y metacrilatos neutros (por ejemplo, metacrilato de metilo), mientras que los polímeros Eudragit RS y Eudragit RL son polímeros análogos, compuestos por ésteres de ácido metacrílico neutros y una pequeña porción de metacrilato de trimetilamonioetil.

También se pueden usar en el presente documento copolímeros de cualquiera de los anteriores, como entenderán los expertos habituales en la materia.

20 Plastificantes:

Algunos plastificantes y ablandadores adecuados incluyen, a modo de ilustración y no de limitación: fosfatos de alquilo y arilo tales como fosfatos 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 y citrato de acetiltriethyl, citrato de tributilo y citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, y citrato de trihexilo; glicerolatos de alquilo; glicolatos de alquilo; adipatos de dialquilo tales como adipato de dioctilo (DOA; también denominado adipato de bis(2-etilhexilo)), adipato de dietilo, adipato de di(2-metiletilo), y adipato de dihexilo; ftalatos de dialquilo, ftalatos de dicicloalquilo, ftalatos de diarilo y ftalatos mixtos de alquil-arilo, incluyendo ésteres de ácido ftálico, que se representan mediante ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dipropilo, ftalato de dibutilo, ftalato de di(2-etilhexilo), ftalato de diisopropilo, ftalato de diamilo y ftalato de dicaprilato; sebacatos de dialquilo tales como sebacato de dietilo, sebacato de dipropilo, sebacato de dibutilo y sebacato de dinonilo; succinatos de dialquilo tales como succinato de dietilo y succinato de dibutilo; tartratos de dialquilo tales como tartrato de dietilo y tartrato de dibutilo; ésteres de glicol y ésteres de glicerol tales como diacetato de glicerol, triacetato de glicerol (triacetina), monolactato diacetato de glicerol, glicolato de metil ftalil etilo, glicolato de butil ftalil butilo, diacetato de etilenglicol, dibutirato de etilenglicol, diacetato de trietilenglicol, dibutirato de trietilenglicol y dipropionato de trietilenglicol; tensioactivos hidrófilos, preferentemente tensioactivos hidrófilos no iónicos tales como, por ejemplo, ésteres parciales de ácidos grasos de azúcares, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, éteres de alcoholes grasos y polietilenglicol, y ésteres de ácidos grasos-sorbitán de polietilenglicol, así como tensioactivos no iónicos tales como Etil Cellosolve; alcoholes inferiores de etilo a octilo; sorbitol; ésteres de ácido tartárico tales como tartrato de dibutilo; y mezclas de los mismos.

Un plastificante preferente para su uso junto con la presente invención es un oligómero difuncional que es "complementario" al polímero formador de película que se describe en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.576.712 de Feldstein *et al.*, citado anteriormente en el presente documento. Preferentemente, el oligómero complementario está terminado en grupos hidroxilo, grupos amino o grupos carboxilo. El oligómero tiene por lo general una temperatura de transición vítrea T_g en el intervalo de aproximadamente -100 °C a aproximadamente -30 °C y una temperatura de fusión T_m menor de aproximadamente 20 °C. El oligómero también puede ser amorfo. La diferencia entre el valor de T_g del polímero formador de película y el del oligómero complementario es preferentemente mayor de aproximadamente 50 °C, más preferentemente mayor de aproximadamente 100 °C, y lo más preferentemente está en el intervalo de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 300 °C. 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, éteres de alcoholes (por ejemplo, glicol éteres), alcanodiolos de butanodiol a octanodiol, incluyendo derivados de polioalquilenglicoles 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.

Las composiciones de la invención también pueden incluir dos o más plastificantes en combinación, por ejemplo, citrato de trietilo y citrato de tributilo, citrato de trietilo y polietilenglicol 400, polietilenglicol 400 y ftalato de dioctilo, etc.

Composiciones representativas:

65 Una composición ilustrativa incluye poli(N-vinil-2-pirrolidona) ("PVP") como del polímero formador de película y polietilenglicol ("PEG") como el reticulador no covalente de tipo carcasa. La mezcla de una mezcla adhesiva PVP-

PEG con un reticulador no covalente de tipo escalera que sea un polímero moderadamente hidrófilo o insoluble en agua da como resultado la disminución de la hidrofiliidad de la mezcla y de la velocidad de disolución. Con el fin de disminuir la velocidad de disolución adicionalmente o para obtener mezclas insolubles, la mezcla de PVP-PEG se puede mezclar con polímeros que porten grupos funcionales reactivos complementarios (con respecto a la PVP) en sus unidades de repetición. Dado que la PVP contiene grupos carbonilo aceptores de protones en sus unidades de repetición, los grupos funcionales complementarios son preferentemente grupos hidroxilo o carboxilo donadores de protones. De ese modo, para su uso con PVP y PEG, los reticuladores no covalentes de tipo escalera adecuados son polímeros de cadena larga tales como alcoholes polivinílicos, ácidos poliacrílicos, ácidos polimetacrílicos, homo y copolímeros de los mismos, así como ácido sulfúrico y ácido algínico.

Otra composición ilustrativa usa un copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo como el reticulador no covalente de tipo escalera con la PVP/PEG indicada anteriormente. Esta composición se usa para facilitar la comprensión de los principios de la invención.

El complejo PVP-PEG se combina con alta resistencia cohesiva (debido al enlace de H de PVP-PEG) con un gran volumen libre (resultante de la considerable longitud y flexibilidad de las cadenas de PEG). Con el fin de enfatizar el aumento de volumen libre en la mezcla de PVP-PEG, este tipo de estructura de complejo se define como una estructura "de tipo carcasa" (véase la Figura 1). La estructura de tipo carcasa del complejo resulta de la ubicación de grupos funcionales reactivos en ambos extremos de cadenas cortas de PEG. Cuando el reticulador no covalente de tipo escalera contiene grupos funcionales reactivos en unidades de repetición de la cadena principal, el complejo resultante tiene una estructura denominada "de tipo escalera" (véase la Figura 2). El tipo escalera de complejo interpolimérico fue descrito por primera vez por Kabanov *et al.* (1979) *Vysokomol. Soed.* 21(A):243-281. Aunque la formación del complejo de tipo carcasa conduce a un aumento de la fuerza cohesiva y del volumen libre (que determina las propiedades adhesivas de las mezclas de PVP-PEG), la formación del complejo de tipo escalera que se muestra en la Figura 2 está acompañada por una pérdida de solubilidad de la mezcla y un aumento de la fuerza cohesiva acoplada a una disminución del volumen libre. Por esta razón, la estructura del complejo de tipo escalera no proporciona ninguna adhesión.

Debido a la disminución del volumen libre y al aumento de la energía cohesiva, la mezcla de PVP-PEG mezclada con un polímero de cadena larga que proporciona el complejo de tipo escalera, PVP, no proporciona ninguna adherencia inicial o esta es insignificante. Sin embargo, a medida que la mezcla no adhesiva de PVP-PEG con el polímero de cadena larga se plastifica con agua, la temperatura de transición vítrea de la mezcla se desplaza hacia valores inferiores, que son rasgos habituales de los adhesivos sensibles a presión, y surge la adhesión.

Existen ciertas combinaciones preferentes de componentes en la composición adhesiva. Por ejemplo, cuando el polímero formador de película es una poli(N-vinil lactama) tal como poli(N-vinilpirrolidona) o poli(N-vinilcaprolactama), el reticulador de tipo escalera es preferentemente un poli(acrilato de dialquilaminoalquilo), poli(metacrilato de dialquilaminoalquilo), ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, alcohol polivinílico, poli(acrilato de hidroxialquilo), o poli(metacrilato de hidroxialquilo) tal como poli(metacrilato de hidroxietilo).

De forma análoga, cuando el polímero formador de película es un poli(acrilato de dialquilaminoalquilo), poli(metacrilato de dialquilaminoalquilo), ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, ácido polimaleico, alcohol polivinílico, polivinil fenol, o poli(acrilato de hidroxialquilo) tal como poli(metacrilato de hidroxietilo), el reticulador de tipo escalera es preferentemente un poli(acrilato de dialquilaminoalquilo), poli(metacrilato de dialquilaminoalquilo), poli(N-vinil lactama) tal como poli(N-vinilpirrolidona) o poli(N-vinilcaprolactama), así como un copolímero de poli(acrilato de N-dialquilaminoalquilo) con acrilato de alquilo, óxido de polietileno, metacrilato o monómeros de etacrilato, o un copolímero de poli(metacrilato de N-dialquilaminoalquilo) y acrilato dialquilo, metacrilato o monómeros de etacrilato.

Para cualquiera de las combinaciones mencionas anteriormente, un reticulador de tipo carcasa preferente es un alquilenglicol oligomérico que comprende aproximadamente 1-20 unidades de óxido de alquilenos en su cadena tal como polietilenglicol, alquilenglicol oligomérico terminado en carboxilo tal como poli(etilenglicol) terminado en carboxilo, o alcoholes polihídricos.

Otros ejemplos de mezclas adecuadas se muestran en la siguiente tabla:

Polímero formador de película	Reticulador de tipo escalera	Reticulador de tipo carcasa
PVCap	Eudragit L 100, PAA, PMA, PVA, polivinil fenol y PolyHEMA	PEG y PEG terminado en carboxilo
PNIPAM	Eudragit L 100, L 100-55, S-100, PAA, PMA, ácido algínico, PVA, y PolyHEMA	PEG y PEG terminado en carboxilo

Polímero formador de película	Reticulador de tipo escalera	Reticulador de tipo carcasa
PEO	Eudragit L 100, L 100-55, S-100, PAA, PMA, ácido alginico, GANTREZ ES-225, GANTREZ ES-425, polivinil fenol	Propilenglicol, glicerol, PEG, PEG-diácido
PAA, PMA	Eudragit E-100* y polivinil amina	PEG
Eudragit E-100*	PAA, PMA, Eudragit L 100, L 100-55, S 100 y ácido alginico	PEG terminado en carboxilo, ácidos carbónicos di y polivalentes**

* Eudragit E-100 es un copolímero de metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo 2:1:1, disponible en el mercado en Rohm Pharma Polymers

** Como se describe en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.576.712

Para ilustrar el enfoque usado en el presente documento, se usó una mezcla de PVP-PEG-Eudragit como ejemplo habitual, aunque el enfoque general y se puede reproducir fácilmente usando otros polímeros hidrófilos solubles en agua.

5 Se evaluaron las propiedades de las mezclas adhesivas de polímeros y se exponen en los ejemplos. Se descubrió que el comportamiento de estas mezclas de polímero era el habitual de los polímeros reticulados covalentemente. Sin embargo, a diferencia de los sistemas reticulados covalentemente, la mezcla triple de polímeros que combina los reticuladores de tipo carcasa y de tipo escalera se puede preparar fácilmente usando un proceso sencillo y, además, 10 proporciona propiedades formadoras de película que no se pueden obtener usando polímeros reticulados químicamente.

Aditivos:

15 Las composiciones adhesivas de la invención también pueden incluir uno o más aditivos convencionales, que se pueden combinar con los polímeros y el plastificante durante la formulación del adhesivo o incorporar posteriormente. Algunos aditivos opcionales incluyen, sin limitación, cargas, agentes reguladores de pH, agentes ionizantes, adhesivos, agentes de eliminación de adhesión, electrolitos, agentes antimicrobianos, antioxidantes, conservantes, colorantes, aromas, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, las composiciones de la 20 invención también puede incluir un agente farmacológicamente activo o un agente cosmeceúticamente activo. Por ejemplo, se pueden formular sistemas de suministro transdérmico, transmucoso, y tópico en los que una composición adhesiva de la invención sirve como depósito del fármaco y/o adhesivo para contacto con la piel, para el suministro de un agente farmacológicamente activo específico. Se pueden formular productos cosmeceúticos tales como geles y tiras blanqueadoras dentales para el suministro de uno o más agentes blanqueadores dentales. 25 Algunos ejemplos de tales productos se describen en el documento de Solicitud de Patente de Estados Unidos pendiente US2005/0113510 A de Feldstein *et al.* para "Method of Preparing Polymeric Adhesive Compositions Utilizing the Mechanism of Interaction Between The Polymer Components", presentado el 8 de septiembre de 2004, y el documento de Solicitud de Patente de Estados Unidos con número de serie 60/638.835 de Singh *et al.* para "Sustained Release Tooth Whitening Systems and Formulations," presentado el 21 de diciembre de 2004.

30 También se pueden incorporar de forma ventajosa cargas absorbentes para controlar el grado de hidratación cuando el adhesivo está sobre la piel u otra superficie corporal. Tales cargas puede incluir celulosa microcristalina, talco, 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 papel y materiales de algodón tejidos y no tejidos. Otras cargas adecuadas son inertes, es decir, 35 básicamente no absorbentes, incluyen, por ejemplo, polietilenos, polipropilenos, copolímeros de poliuretano poliéter amida, poliésteres y copolímeros de poliésteres, nailon y rayón. Una carga preferente es sílice coloidal, por ejemplo, Cab-O-Sil® (Cabot Corporation, Boston MA).

40 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, y tampones de ácido cítrico-fosfato. Los sistemas de tampón son útiles para asegurar, por ejemplo, que el pH de una composición de la invención sea compatible con el de una superficie corporal del individuo.

45 Los agentes ionizantes también son útiles para impartir el grado deseado de ionización al complejo de interpolímero en las composiciones adhesivas de la invención. Los agentes ionizantes adecuados son ácidos y bases, dependiendo del grupo que se va a ionizar. Los ácidos y las bases pueden ser inorgánicos (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato de amonio, etc.) u orgánicos (ácido acético, ácido maleico, trietilamina, etanolamina, etc.).

50 También se pueden incluir agentes adherentes para mejorar las propiedades adhesivas y de adherencia de las

composiciones de la invención. Los mecanismos subyacentes para mejorar la adherencia resultan del gran tamaño y el carácter hidrófobo de las moléculas del agente adherente. Algunos materiales adherentes a modo de ejemplo incluyen cauchos adherentes tales como poliisobutileno, polibutadieno, caucho de butilo, copolímeros de poliestireno-isopreno, copolímeros de poliestireno-butadieno, y neopreno (policloropreno). Otros ejemplos de agentes adherentes adecuados en el presente documento son los que se usan de forma convencional con adhesivos sensibles a presión, por ejemplo, colofonias, ésteres de colofonia, politerpenos, y resinas aromáticas hidrogenadas. En las realizaciones en las que la adhesión se vaya a reducir o eliminar, también se pueden usar agentes de eliminación de adhesión convencionales. Tales agentes de eliminación de adhesión incluyen poli(vinilpirrolidona) reticulada, gel de sílice, bentonitas, etc.

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, hidroxietilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa; 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.

Las composiciones de la invención también se pueden hacer eléctricamente conductoras para su uso en electrodos biomédicos y otros contextos de electroterapia, es decir, para unir un electrodo u otro miembro eléctricamente conductor a la superficie corporal. Por ejemplo, la composición se puede usar para unir un electrodo de estimulación nerviosa transcutáneo, un electrodo de retorno electroquirúrgico, o un electrodo de EEG a la piel o el tejido mucoso de un paciente. Estas aplicaciones implican la modificación de la composición de un modo tal que contenga una especie conductora. Algunas especies conductoras adecuadas son electrolitos iónicamente conductores, particularmente los que se usan normalmente en la fabricación de los adhesivos conductores usados para aplicación a la piel y otras superficies corporales, e incluyen sales inorgánicas ionizables, compuestos orgánicos, o combinaciones de ambos. Algunos ejemplos de electrolitos 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 de calcio, cloruro de magnesio, sulfato de calcio, cloruro de litio, perclorato de litio, citrato sódico y cloruro potásico, y pares redox tales como una mezcla de sales férrica y ferrosa 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 la más preferente para aplicaciones de EEG. Aunque puede estar presente prácticamente cualquier cantidad de electrolito en las composiciones adhesivas de la invención, es preferente que cualquier electrolito presente esté en una concentración en el intervalo de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 15 % en peso de la composición de hidrogel. El procedimiento descrito en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.846.558 de Nielsen *et al.* para fabricar electrodos biomédicos se puede adaptar para su uso con las composiciones de hidrogel de la invención. También se pueden usar otros procedimientos de fabricación adecuados, como entenderán los expertos en la materia.

También se pueden añadir agentes antimicrobianos a las composiciones de la invención. Los agentes antimicrobianos funcionan destruyendo microbios, evitando su acción patógena, y/o inhibiendo su crecimiento. Las propiedades deseables de los agentes antimicrobianos incluyen, pero no se limitan a: (1) la capacidad de inactivar bacterias, virus, y hongos, (2) la capacidad de ser eficaces en minutos de aplicación y mucho después de la aplicación inicial, (3) coste, (4) compatibilidad con otros componentes de la composición, (5) estabilidad a temperatura ambiente, y (6) carencia de toxicidad.

Se pueden incorporar antioxidantes a las composiciones de la invención en lugar de o además de cualquier agente antimicrobiano. Los antioxidantes son agentes que inhiben la oxidación y de ese modo previenen el deterioro de las preparaciones mediante la oxidación. Algunos antioxidantes adecuados incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, ascorbato sódico, sulfoxilato formaldehído sódico y metabisulfito sódico y otros conocidos por los expertos habituales en la materia. Otros antioxidantes adecuados incluyen, por ejemplo, vitamina C, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), bisulfito sódico, vitamina E y sus derivados, galato de propilo, derivados de sulfito, y otros conocidos por los expertos habituales en la materia.

Otros conservantes que se pueden incorporar a las presentes composiciones 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 clorhexidina, etanol, y propilenglicol.

Se ha de entender que debido a que las composiciones adhesivas de la invención son útiles en una diversidad de contextos, la conveniencia o necesidad de ciertos aditivos puede diferir dependiendo del uso destinado. Las aplicaciones en las que las composiciones adhesivas de la invención son útiles incluyen, por ejemplo: sistemas de suministro de fármacos; vendaje de heridas; hidrogeles conductores; cojines de alivio de presión para aplicación a la piel incluyendo cojines para el talón, almohadillas para el codo, almohadillas para la rodilla, almohadillas para la espinilla, almohadillas para el antebrazo, almohadillas para la muñeca, almohadillas para los dedos, almohadillas para durezas, almohadillas para callos, almohadillas para ampollas, almohadillas para juanetes, almohadillas para

los dedos de los pies, todas las cuales pueden incluir agentes activos; aplicaciones intraorales tales como tiras blanqueadoras dentales, películas para refrescar el aliento, y productos de cuidado oral para tratar irritación de la garganta, llagas en la boca, gingivitis, infecciones periodontales y orales, lesiones periodontales, o caries o deterioro dental; adhesivos para fijar dispositivos médicos, sistemas de diagnóstico y otros dispositivos a la superficie corporal; selladores para dispositivos de ostomía, prótesis, y máscaras faciales; materiales para absorber sonido, vibraciones, e impactos; vehículos en productos de geles cosméticos y cosmeceúticos; y muchos otros usos conocidos o fácilmente determinables por los expertos habituales en la materia, o aún no descubiertos.

Metodologías de fabricación:

Las propiedades de las composiciones de la invención se controlan fácilmente ajustando uno o más parámetros durante su fabricación. Por ejemplo, la fuerza adhesiva de la composición se puede aumentar, disminuir, o eliminar durante la fabricación, variando el tipo y/o la cantidad de diferentes componentes, o cambiando el modo de fabricación. También se debería observar que las composiciones preparadas usando un proceso de extrusión en estado fundido convencional generalmente, aunque no necesariamente, exhiben propiedades algo diferentes con respecto a las composiciones preparadas usando una técnica de fusión en solución; por ejemplo, la extrusión en estado fundido es por lo general más útil para preparar composiciones adhesivas que tengan una adherencia menor que las correspondientes composiciones adhesivas preparadas usando fusión en solución.

Las composiciones que se describen en el presente documento son generalmente extruibles en estado fundido, y de ese modo se pueden preparar usando un proceso sencillo de mezcla y extrusión. Los componentes de la composición se pesan y a continuación se mezclan usando, por ejemplo, una mezcladora Brabender o Baker Perkins, generalmente, aunque no necesariamente, a una temperatura elevada, por ejemplo, de aproximadamente 90 a 170 °C, por lo general de 100 a 140 °C. Se pueden añadir disolventes o agua si se desea. La composición resultante se puede extruir usando una extrusora de husillo individual o doble, o convertirse en microgránulos. Alternativamente, los componentes se pueden fundir a la vez, y a continuación mezclar antes de la extrusión. La composición se puede extruir hasta un espesor deseado directamente sobre un sustrato o miembro de soporte adecuado. La composición también se puede extruir en primer lugar, y a continuación presionar contra un miembro de soporte o laminar en un miembro de soporte. También se puede incluir un revestimiento liberable. El espesor de la película resultante, para la mayoría de los fines, estará en el intervalo de aproximadamente 0,050 mm a 0,80 mm, más habitualmente en el intervalo de aproximadamente 0,37 a 0,47 mm.

Alternativamente, las composiciones se pueden preparar por fusión en solución, mezclando los componentes en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente volátil tal como acetato de etilo, o alcanoles inferiores (por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, etc.) son particularmente preferentes, a una concentración por lo general en el intervalo de aproximadamente un 35 a un 60 % p/v. La solución se funde sobre un sustrato, miembro de soporte o revestimiento liberable, como anteriormente. Tanto la mezcla como la fusión se llevan a cabo preferentemente a temperatura ambiente. El material revestido con la película se calienta a continuación a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80 a 100 °C, de forma óptima aproximadamente 90 °C, durante un período de tiempo en intervalo de aproximadamente una a cuatro horas, de forma óptima aproximadamente dos horas.

En la selección de los componentes para su incorporación en una composición adhesiva de la invención, se selecciona en primer lugar el polímero hidrófilo formador de película. A continuación, se selecciona un polímero multifuncional complementario, con grupos funcionales recurrentes capaces de unión no covalente a los grupos polares recurrentes en al menos un segmento lineal del polímero hidrófilo. El polímero multifuncional complementario sirve como reticulador no covalente "de tipo escalera" en que la unión no covalente al polímero formador de película da como resultado la formación de un complejo de interpolímero de tipo escalera. A continuación se selecciona el plastificante que, como se indica en otra parte en el presente documento, es un oligómero lineal difuncional capaz de formar un puente entre un grupo polar de una cadena del polímero formador de película y un grupo polar de una segunda cadena del polímero formador de película, formando de ese modo un complejo reticulado "de tipo carcasa". La cantidad del polímero formador de película es mayor que la cantidad del polímero multifuncional complementario y también es mayor que la cantidad del oligómero lineal difuncional.

Se pueden combinar aditivos opcionales, incluyendo agentes farmacológicamente activos y agentes cosmeceúticos, con los polímeros y el oligómero durante la preparación del adhesivo. Alternativamente, se puede añadir un aditivo después de que los componentes se hayan mezclado y se haya preparado la composición. Un método para cargar la composición con un agente activo implica, por ejemplo, proporcionar una capa de la composición sobre un sustrato, revestir la capa con una solución del agente activo, colocar un revestimiento de liberación en la parte superior de la capa de agente activo, y permitir que el agente activo se absorba en la composición.

Se puede incluir en las composiciones de la invención cualquier aroma natural o sintético, tal como los descritos en Chemicals Used in Food Processing, Pub. N.º 1274, National Academy de Sciences, páginas 63-258. Algunos aromas adecuados incluyen gaulteria, menta, menta verde, mentol, aromas frutales, vainilla, canela, especias, aceites aromáticos (aceite de clavo) y oleoresinas, como se conoce en la técnica, así como combinaciones de los mismos. La cantidad de aroma empleada es normalmente una cuestión de preferencia, sujeta a factores tales como el tipo de aroma, el aroma individual, y la fuerza deseada.

Parte experimental:

Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos habituales en la materia una divulgación y descripción completa de la forma de fabricar las composiciones adhesivas de la invención, y no se pretende que limiten el ámbito de lo que los presentes inventores consideran la invención. Se han realizado esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los valores (por ejemplo, cantidades, temperaturas, etc.) pero se deberían suponer algunos errores y desviaciones. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, la temperatura es en grados Celsius (°C), y la presión es o está cerca de la presión atmosférica.

Las abreviaturas que se usan en los ejemplos son las que siguen a continuación:

AA: ácido adípico (Aldrich)

ATBC: citrato de acetiltributilo (Rohm America Inc.)

A TEC; citrato de acetiltriethylto (Rohm America Inc.)

Cab-O-Sil M5: dióxido de silicón sintético suministrado por Cabot Corporation en forma de un polvo finamente micronizado.

Carbopol 974: ácido poliacrílico reticulado químicamente (Noveon, Inc.)

Eudragit E100: copolímero de metacrilato de N-dimetilaminoetilo (Rohm America Inc.)

Eudragit L 100-55: copolímero de ácido metacrílico (Rohm America Inc.)

Eudragit L 100: copolímero de ácido metacrílico (Rohm America Inc.)

Eudragit S 100: copolímero de ácido metacrílico (Rohm America Inc.)

Gantrez ES-425: copolímero de monobutil éter de ácido maleico - metilvinil éter (ISP)

Gantrez S-97: copolímero de ácido maleico - metilvinil éter (ISP)

HPC: hidroxipropilcelulosa

HPMCP: ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa

Kollidon CLM: polivinilpirrolidona reticulada físicamente suministrada por BASF en forma de un polvo finamente micronizado.

Oppanol B-15: poliisobutileno (PIB) $M_w = 75.000$ g/mol (BASF)

PVP K90: polivinilpirrolidona Kollidon® 90F (BASF)

PVP K30: polivinilpirrolidona Kollidon® 30F (BASF)

PEG 400: polietilenglicol 400

Sylvagum RE 85K: éster de glicerol de colofonia de aceite de sebo (Arizona Chemical)

TBC: citrato de tributilo (Rohm America Inc.)

TEC: citrato de triethylto (Rohm America Inc.)

Ejemplo 1

Preparación y propiedades de composiciones adhesivas basadas en complejos de interpolímero de tipo escalera

En el presente ejemplo, se usa Eudragit E-100 como el polímero formador de película, que es un copolímero de metacrilato de 2-dimetilaminoetilo (DMAEMA), metacrilato de butilo, y metacrilato de metilo (2:1:1). Las unidades de monómero de DMAEMA son capaces de formar enlaces electrostáticos con los grupos carboxilo del reticulador de tipo escalera, Eudragit L 100-55 y Eudragit S-100 (copolímero de ácido metacrílico con metacrilato de metilo, 1:2). De este modo, estas mezcla se representan mezclas triples de dos polímeros de calidad Eudragit (E-100 y L 100-55, o S-100) con plastificantes apropiados de unidades hidrófobas en Eudragit, tales como citrato de tributilo (TBC), citrato de triethylto (TEC), citrato de acetiltributilo (ATBC) y citrato de acetiltriethylto (ATEC) (véase el Esquema de la Figura 4).

Muestra	Composición de la mezcla, % en peso			Fracción Sol, %	Relación de hinchamiento
	Polímero formador de película: Eudragit E-100	Reticulador de tipo escalera: Eudragit L 100-55 o S-100	Reticulador de tipo carcasa		
1a	68	L 100-55 7	PEG-400 25	25,5	2,75
1b	68	L 100-55 7	TBC 25	15,06	2,45
1c	68	L 100-55 7	TEC 25	18,62	2,64
1d	68	S-100 7	TEC 25	19,67	1,15
1e	62,5	L 100-55 12,5	TEC 25	27,86	3,31

Muestra	Composición de la mezcla, % en peso			Fracción Sol, %	Relación de hinchamiento
	Polímero formador de película: Eudragit E-100	Reticulador de tipo escalera: Eudragit L 100-55 o S-100	Reticulador de tipo carcasa		
1f	62,5	S-100 12,5	TEC 25	26,88	4,43

Preparación de películas. Se disolvieron las cantidades requeridas de TEC, Eudragit E100 y Eudragit L100-55 que se indican en la Tabla Ej-1 en etanol con agitación vigorosa. La relación en peso de etanol/Eudragit E100 fue 7/3 en todos los casos. La mezcla se agitó durante 2 horas para obtener una solución homogénea. La solución se almacenó durante 5 horas para dejar que se disiparan las burbujas de aire. Las películas de polímero se prepararon por fusión en solución sobre un soporte de PET y a continuación secado a temperatura ambiente durante 3 días. Se obtuvieron películas de $0,20 \pm 0,04$ mm de espesor.

Las propiedades mecánicas y adhesivas de las películas de Eudragit E100/Eudragit L100-55/TEC se sometieron a ensayo con ensayos de tracción y adherencia de sonda como se ha indicado anteriormente. Los valores de esfuerzo máximo y trabajo máximo de desunión adhesiva para las películas sometidas a ensayo se documentan en la Tabla Ej-1, mientras que el ensayo de tracción y curvas de esfuerzo-deformación de adherencia de sonda pertinentes se presentan en las Figuras 5-7.

Tabla Ejemplo 1

	composición			W desunión J/m ²	Esfuerzo máximo, MPa
	Eudragit E-100, gramos	Eudragit L 100-55, gramos	TEC, gramos		
Ej 1-1	68,2	6,8	25	3	0,24
Ej 1-2	59,1	5,9	35	31	0,44
Ej 1-3	50	5	45	40	0,44
Ej 1-4	45,5	4,5	50	41	0,29
Ej 1-5	36,4	3,6	60	22	0,16

Los aditivos sensibles a la presión basados en mezclas de Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 con plastificantes se describieron en primer lugar en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.063.399 de Assmus *et al.* Aunque en esta patente no se realizó ninguna indicación de que esta formulación perteneciera a una clase más amplia de adhesivos de complejo de interpolímero, los presentes inventores consideramos el Ejemplo 9 de la presente invención como referencia. Como han indicado Assmus *et al.*, las propiedades adhesivas de las mezclas son función de sus composiciones. Con el fin de obtener las herramientas de manipulación de la adhesión y ofrecer un intervalo de adhesivos distintos que no se hayan desvelado ya en la bibliografía, en este ejemplo los presentes inventores tenemos que conseguir una nueva percepción de las funciones de cada componente de la mezcla en el control de la adhesión.

Las características de las curvas de esfuerzo-deformación de tracción hacen posible la evaluación de la fuerza cohesiva en términos de esfuerzo de tracción máximo en la fractura de la película adhesiva, mientras que el volumen libre se puede evaluar cualitativamente en términos de la elongación máxima en la ruptura. El área bajo la curva de esfuerzo-deformación representa el trabajo de deformación viscoelástica del polímero hasta la ruptura, y este valor correlaciona con el trabajo de desunión adhesiva (véase Feldstein M.M. "*Molecular Fundamentals of Pressure-Sensitive Adhesion*" en Benedek I. "*Development and Manufacture of Pressure-Sensitive Products*", Marcel Dekker, N.Y., 2005, capítulo 4, pp. 179-215). Como se observa a partir de las curvas de esfuerzo-deformación de tracción de la Figura 5, la mezcla del polímero formador de película con el reticulador de tipo escalera en una relación de [FFP]:[LLC] = 10:1 conduce a un aumento drástico de la fuerza cohesiva (el valor del esfuerzo final aumenta en 6,6 veces), mientras que el volumen libre disminuye sensiblemente (el valor de la elongación máxima disminuye en un factor de 4,3).

Las propiedades adhesivas de las mezclas binarias de Eudragit E-100 y Eudragit L-100-55 con plastificantes apropiados fueron los objetos de los documentos de Patente de Estados Unidos n.º 5.133.970 de Petereit y Roth y n.º 5.296.512 de Beier *et al.*, respectivamente. Como han mostrado los resultados del ensayo de adherencia de sonda (Figura 6), con una concentración de plastificante comparativamente baja (25 % en peso) la mezcla de copolímeros de Eudragit E-100 y Eudragit L-100-55 exhibe una baja adherencia y mecanismo adhesivo de desunión sin fibrilación. Con el aumento del contenido de plastificante, el esfuerzo de pico crece rápidamente consiguiendo el máximo con un 35 - 45 % en peso de TEC. Respectivamente, y la elongación máxima en la separación de sonda

aumenta. Sin embargo, si el valor de pico de esfuerzo pasa a través de un máximo en un 35-45 % en peso de concentración de plastificante, la cantidad total de energía disipada tiene un máximo en un 45 - 50 % en peso de TEC, cuando el proceso de fibrilación es mucho más elaborado y la mezcla demuestra un flujo de elongación apreciable. El siguiente aumento en la concentración de plastificante conduce a composiciones cohesivamente débiles, que dejan un resto de adhesivo en la superficie de la sonda después de la desunión.

La tecnología de mezcla de polímeros permite una fácil manipulación del equilibrio específico entre la fuerza cohesiva y la fluidez de la composición adhesiva mediante el aumento del contenido del reticulador de tipo escalera. Como se deduce a partir de las curvas de esfuerzo-deformación presentadas en la Figura 7, la mezcla binaria del polímero formador de película (Eudragit E-100) con un 35 % en peso de plastificante TEC que no contiene ningún reticulador es un fluido altamente adherente y se desune cohesivamente con altos valores de elongación relativa dejando el resto del adhesivo en la superficie de la sonda. La mezcla del polímero formador de película con el reticulador de tipo escalera complementario en una relación de [FFP]:[LLC] = 10:1 conduce a un cambio inmediato del mecanismo de desunión de cohesivo a adhesivo, mientras que la adherencia (esfuerzo máximo) está controlada principalmente por el polímero formador de película.

Ejemplo 2

Mejora de la adhesión del complejo de interpolímero plastificado de tipo escalera mediante la incorporación de agentes adherentes

El documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.063.399 de Assmus *et al.* no describe todas las herramientas necesarias para mejorar la adhesión de las mezclas triples de Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 - TEC. Una de tales herramientas es mezclar las mezclas de Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 - TEC con agentes adherentes. Debido al equilibrio óptimo hidrófilo-hidrófobo, los adhesivos anfífilos basados en complejos de Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 resultaron ser miscibles con agentes adherentes, que se usan ampliamente en la tecnología adhesiva para mejorar la adherencia. Como se deduce de los datos que se muestran en la Tabla y la Figura 8, la adición del agente adherente Sylvagum RE 85K (éster de glicerol de colofonia de aceite de sebo) mejora básicamente el rendimiento adhesivo del adhesivo mezclado. Aunque los plastificantes contribuyen principalmente al aumento de la capacidad material para desarrollar grandes deformaciones bajo un esfuerzo de separación, el agente adherente mejora sensiblemente su fuerza cohesiva mediante el aumento del valor σ_{max} .

Ej. n.º	FFP	LLC	Plastificante	Agente adherente	W_{des} , J/m ²	σ_{max} , MPa
2a	Eudragit E-100, 59,1	Ninguno	Citrato de acetiltributilo, 35	SYLVAGUM RE85K, Resina, 5,9	104	0,6
2b	Eudragit E-100, 57,3	Eudragit L 100-55, 5,7	Citrato de trietilo, 30	SYLVAGUM RE85K, Resina, 7	32	0,6
2c	Eudragit E-100, 61,8	Eudragit L 100-55, 6,2	Citrato de trietilo, 25	SYLVAGUM RE85K, Resina, 7	20	0,66
2d	Eudragit E-100, 70,9	Eudragit L 100-55, 7,1	Citrato de trietilo, 15	SYLVAGUM RE85K, Resina, 7		

Los datos presentados en los Ejemplos 2e - 2g e ilustrados en la Figura 9 demuestran el efecto de la concentración de agente adherente (Resina SYLVAGUM RE85K) en las propiedades adhesivas de FFP, Eudragit E-100, plastificado con un 25 % en peso de ATBC en ausencia de cualquier LLC. La adición del agente adherente da como resultado un aumento de la adherencia que pasa a través de un máximo en un 25 % de concentración de SYLVAGUM.

Ej. n.º	FFP	Plastificante	Agente adherente	W_{des} , J/m ²	σ_{max} , MPa
2e	Eudragit E-100, 70	Citrato de acetiltributilo, 25	SYLVAGUM RE85K, Resina, 5	10	0,48
2f	Eudragit E-100, 60	Citrato de acetiltributilo, 25	SYLVAGUM RE85K, Resina, 15	26	0,8

Ej. n.º	FFP	Plastificante	Agente adherente	W_{des} , J/m ²	σ_{max} , MPa
2g	Eudragit E-100, 50	Citrato de acetiltributilo, 25	SYLVAGUM RE85K, Resina, 25	43	0,97

Los Ejemplos 2h - 2i exhiben lo drástico que es el aumento de adhesión si el uso del agente adherente SYLVAGUM va acompañado del aumento de la concentración de plastificante.

Ej. n.º	FFP	Plastificante	Agente adherente	W_{des} , J/m ²	σ_{max} , MPa
2h	Eudragit E-100, 68,2	Citrato de acetiltributilo, 25	SYLVAGUM RE85K, Resina, 6,8	11	0,4
2i	Eudragit E-100, 59,1	Citrato de acetiltributilo, 35	SYLVAGUM RE85K, Resina, 5,9	104	0,6

5 Los Ejemplos 2k - 2m demuestran como la adhesión de las mezclas de Eudragit E-100 - Eudragit L-100 55 (10:1) se puede optimizar mediante el efecto combinado del plastificante y el agente adherente:

Ej. n.º	FFP	LLC	Plastificante	Agente adherente	W_{des} , J/m ²	σ_{max} , MPa
2k	Eudragit E-100, 57,3	Eudragit L-100- 55 5,7	Citrato de trietilo, 30	SYLVAGUM RE85K, Resina, 7	32	0,6
2l	Eudragit E-100, 61,8	Eudragit L- 100-55 6,2	Citrato de trietilo, 25	SYLVAGUM RE85K, Resina, 7	20	0,66
2m	Eudragit E-100, 52,4	Eudragit L- 100-55 2,6	Citrato de trietilo, 25	SYLVAGUM RE85K, Resina, 5,9	120	1,23

10 Como se observa a partir de los datos presentados en la Figura 10, la Resina SYLVAGUM no es un agente adherente individual que sea miscible con el complejo electrostático de tipo escalera Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55, plastificado con TEC. Un agente adherente alternativo, que es miscible con esta mezcla, es Oppanol B15, un PIB de peso molecular promedio de 75.000 g/mol.

15 Ejemplo 3

Composiciones adhesivas basadas en el complejo de tipo carcasa de polibase Eudragit E-100 y su combinación con la reticulación electrostática de tipo escalera

20 El polímero formador de película, mostrado a modo de ejemplo en la presente descripción con polibase Eudragit E-100, se puede convertir en la forma de adhesivo sensible a la presión no solo mediante plastificado con TEC, sino también por adición a esta mezcla de ácidos carboxílicos superiores que tienen de 8 a 20 átomos de carbono y ácidos dicarboxílicos que tienen de 2 a 8 átomos de carbono (documento de Patente de Estados Unidos 5.113.970 de Petereit y Roth). Como se demuestra partir de los datos presentados en la Tabla Ej.3 (véanse los ejemplos 3a y 3b), las mezclas de Eudragit E-100 con TEC y ácido adípico (AA, ácido dicarboxílico que tiene 6 átomos de carbono) son buenos adhesivos de contacto para la piel. Formando dos enlaces electrostáticos a través de ambos grupos carboxilo terminales en la cadena corta de AA, el AA actúa como el reticulador de tipo carcasa de los grupos trialkilamino en la polibase Eudragit E-100. La incorporación adicional de AA en el complejo de Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 de tipo escalera plastificado proporciona las mezclas indicadas en Ej. 3c - 3f (Figura 11), que son buenos bioadhesivos que demuestran adherencia a sustratos biológicos altamente humedecidos tales como dientes y mucosa oral. Como es evidente a partir de las curvas de adherencia de sonda presentadas en la Figura 11, cuanto

menor es el contenido de LLC (Eudragit L-100-55), mayor es la adhesión. Debido a que las uniones de la red de tipo carcasa consisten en enlaces electrostáticos individuales a diferencia de la red de tipo escalera, donde las uniones están compuestas por una secuencia de enlaces múltiples (véase el esquema de la Figura 4), la red de tipo carcasa se puede romper y reformar con mayor facilidad que la red de tipo escalera. Por esta razón, los adhesivos que implican el tipo carcasa de reticulación no covalente son solubles con mucha mayor facilidad en agua que las estructuras basadas en el complejo de tipo escalera.

Tabla Ejemplo 3
Propiedades de las composiciones que implican ácido adípico (AA)
como reticulador de tipo carcasa de polibase Eudragit E-100

Ejemplo n.º	Componentes	Relaciones, % en peso	Propiedades investigadas							
			SF, %	SR	Adhesión a				W _{adh} , J/m ²	σ _{max} , MPa
			tampón pH = 5,6		dientes	mejilla	encías	brazo		
3a	Eu E-100	67	FD*		SÍ	NO	NO	SÍ	200	1,25
	Ácido adípico	8								
	TEC	25								
3b	Eu E-100	60	FD		SÍ	NO	SÍ	SÍ	150	0,9
	Ácido adípico	15								
	TEC	25								
3c	Eu E-100	61	73,6	3,6	SÍ	SÍ	SÍ	NO	23	0,8
	Eu L-100-55	6								
	Ácido adípico	8								
	TEC	25								
3d	Eu E-100	54,5	FD		SÍ	SÍ	SÍ	NO	19	0,6
	Eu L-100-55	5,5								
	Ácido adípico	15								
	TEC	25								
3e	Eu E-100	63,8	FD		SÍ	NO	NO	NO	64	1,26
	Eu L-100-55	3,2								
	Ácido adípico	8								
	TEC	25								
3f	Eu E-100	57	FD		SÍ	NO	NO	NO	59	0,99
	Eu L-100-55	3								
	Ácido adípico	15								
	TEC	25								

*) disolución completa

Se ha descubierto que otros reticuladores de tipo carcasa apropiados de Eudragit E-100 FFP son PEG-ácido dicarboxílico y diácidos que tienen de 2 a 6 átomos de carbono entre los grupos carboxilo.

15 Ejemplo 4

Mejora de la adhesión mediante ionización parcial del polímero formador de película Eudragit E-100 y el reticulador de tipo escalera (Eudragit L-100-55)

20 Otra herramienta altamente eficaz para mejorar la adhesión de las mezclas de Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 - TEC, que tampoco se explora en el documento de patente de Estados Unidos n.º 6.063.399 de Assmus *et al.* mencionado anteriormente, se indica mediante el impacto conveniente de la ionización parcial de macromoléculas de polielectrolitos en el complejo interpolímero. Los adhesivos anfifílicos basados en mezclas de Eudragit E-100 -

Eudragit L-100-55 implican dos polielectrolitos complementarios: poliácido y polibase. El polímero formador de película, Eudragit E-100, representa el último. Por lo tanto, la adhesión de los adhesivos de Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 se puede ver afectada por la ionización parcial de las macromoléculas tanto de poliácido como de polibase.

5 Las Figuras 12 y 13 ilustran el procedimiento de ionización parcial de la polibase Eudragit E-100 y la polibase Eudragit L-100-55 con las cantidades correspondientes de agentes de neutralización, HCl y NaOH, respectivamente. Con el fin de determinar las cantidades de ácido y álcali necesarias para la ionización parcial del polielectrolito pertinente hasta el grado deseable, se debe medir en primer lugar la curva de valoración. Teniendo en cuenta que el salto de pH corresponde a un 100 % de ionización del polielectrolito, la cantidad de agente de neutralización necesaria para un 20 % de ionización del polielectrolito constituye una quinta fracción de la cantidad total (equivalente) del ácido o álcali.

15 Como es evidente partir de los datos presentados en la Tabla Ej.4, la adherencia mejora básicamente con el tratamiento de Eudragit L-100-55 con solución de NaOH. La mejora de adherencia se hace comparativamente insignificante cuando el grado de ionización excede de un 5 %.

Tabla Ejemplo 4

Ej. n.º	FFP	LLC	Plastificante	Modificador de pH	W_{adh} , J/m ²	σ_{max} , MPa
4a	Eudragit E-100, 61,8	Eudragit L 100-55, 6,2	Citrato de trietilo, 25	NaOH 5 % de ionización	18,5	0,73
4b	Eudragit E-100, 61,8	Eudragit L 100-55, 6,2	Citrato de trietilo, 25	NaOH 10 % de ionización	20	0,77
4c	Eudragit E-100, 59,1	Eudragit L 100-55, 5,9	Citrato de trietilo, 35	NaOH 5 % de ionización	54	0,83
4d	Eudragit E-100, 59,1	Eudragit L 100-55, 5,9	Citrato de trietilo, 35	NaOH 10 % de ionización	57	0,97
4e	Eudragit E-100, 61,8	Eudragit L 100-55, 6,2	Citrato de trietilo, 25	HCl 5 % de ionización	23	0,82
4f	Eudragit E-100, 61,8	Eudragit L 100-55, 6,2	Citrato de trietilo, 25	HCl 10 % de ionización	68	1,3
4g	Eudragit E-100, 59,1	Eudragit L 100-55, 5,9	Citrato de trietilo, 35	HCl 5 % de ionización	50	0,82
4h	Eudragit E-100, 59,1	Eudragit L 100-55, 5,9	Citrato de trietilo, 35	HCl 10 % de ionización	77	0,93

20 Como se muestra a partir de las curvas de esfuerzo-deformación de la Figura 14, para adhesivos comparativamente dúctiles (mostrados a modo de ejemplo aquí mediante la composición que contiene un 35 % en peso de plastificante), que revelan fibrilación (una meseta en las curvas de esfuerzo-deformación), la ionización parcial de la polibase formadora de película Eudragit E-100 con solución de HCl mejora la fuerza cohesiva drásticamente y la desunión adhesiva sin fibrilación. La elongación máxima en el punto de desunión disminuye en primer lugar con un 5 % de ionización y a continuación aumenta de nuevo (con un 10 % de ionización), lo que implica que con un grado comparativamente pequeño de ionización de cadena de polímero, la mejora de la fuerza cohesiva es un factor predominante, mientras que el aumento adicional del grado de ionización va acompañado de la formación de un gran volumen libre. La mejora de la fuerza cohesiva tiende a un máximo por encima de un 10 % de ionización del polímero formador de película.

30 Comparando los datos de adherencia de sonda presentados en las Figuras 14 y 15 y en la Tabla Ej. 4, se puede observar que, cualitativamente, los mecanismos de mejora de adherencia mediante ionización del reticulador de tipo escalera y del polímero formador de película son similares. Sin embargo, como se deduce a partir de los datos que se muestran en la Figura 15, en términos cuantitativos, el efecto de la ionización de la polibase formadora de película en la adhesión es mucho más fuerte que el observado para el poliácido reticulador de tipo escalera.

35 Si tanto el polímero formador de película como el reticulador de tipo escalera están ionizados previamente por tratamiento, respectivamente, con soluciones de HCl y NaOH, entonces el enlace iónico entre los grupos catiónicos

del copolímero Eudragit E-100 y los grupos aniónicos del copolímero Eudragit L-100-55 contribuye al comportamiento adhesivo del complejo de interpolímero junto con los enlaces de hidrógeno formados entre los grupos sin cargar. Como se deduce a partir de los datos que se muestran en la Figura 16, en este caso, las propiedades adhesivas del complejo son intermedias entre las presentadas por el complejo que implica la ionización parcial del polímero formador de película o el reticulador de tipo escalera. Los efectos de la ionización macromolecular en la adherencia de composiciones adhesivas que implican polielectrolitos nunca se había informado anteriormente.

La ionización parcial del 10 % del reticulador de tipo escalera (Eudragit L-100-55) en el complejo de interpolímero con el polímero formador de película Eudragit E-100 no afecta al hinchamiento y la disolución del adhesivo. Sin embargo, el 10 % de ionización del polímero formador de película con solución de HCl da como resultado un aumento apreciable de la relación de hinchamiento de 3,5 a 22,5, mientras que la cantidad de fracción soluble tiene un efecto comparativamente insignificante en el valor de la fracción soluble.

Si la polibase y el poliácido del complejo de tipo escalera Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 se intercambian de un modo tal que el poliácido (Eudragit L-100-55) sirve como polímero formador de película y la polibase (Eudragit E-100) es el reticulador de tipo escalera, se obtienen materiales adhesivos en los que el tratamiento con NaOH tiene un efecto mayor en la adhesión y la absorción.

Ejemplo 5

Mejora de la adhesión de mezclas de PVP-PEG-Eudragit L-100-55 por medio de la ionización parcial del reticulador de tipo escalera

Los complejos de interpolímero de enlace de hidrógeno que combinan los tipos escalera y carcasa de reticulación no covalente, que se muestran de forma esquemática en la Figura 3, comparten las propiedades de los adhesivos y bioadhesivos sensibles a la presión (véase el documento de Solicitud de Patente de Estados Unidos con número de serie 10/936,887 de Feldstein *et al.* para "*Method of Preparing Polymeric Adhesive Compositions Utilizing the Mechanism of Interaction Between The Polymer Components*", presentado el 8 de septiembre de 2004). El efecto de la ionización parcial de Eudragit L-100-55 en las propiedades adhesivas de PVP/PEG/Eudragit L-100-55 se muestra mediante el presente ejemplo.

Preparación de películas. Se disolvieron 30 g de PEG400 en 280 g de una mezcla de agua/etanol (1:1). Se disolvió la cantidad requerida de hidróxido sódico (como se indica en la Tabla Ej-5.). Con agitación vigorosa, se añadieron 12 g de Eudragit L-100-55 en polvo seguido de la adición de 58 g de PVP (K90) en polvo. La mezcla se agitó durante 2 horas para obtener una solución homogénea. La solución se almacenó durante 5 horas para permitir que se disiparan las burbujas de aire. Las películas de polímero se prepararon por fusión en solución sobre un soporte de PET con secado posterior a temperatura ambiente durante 3 días. Se obtuvieron películas de 0,20 ± 0,04 mm de espesor. Se midió el contenido de agua de las películas gravimétricamente mediante la pérdida de peso a 120 °C. Se obtuvieron películas con un grado de hidratación del 12 ± 0,5 % en peso.

Tabla Ejemplo 5

	PVP, gramos	PEG 400, gramos	Eudragit L100-55, gramos	NaOH, gramos	Eudragit L100-55 ionización, %
Ej 5-1	58	30	12	0	0
Ej 5-2	58	30	12	0,129	5
Ej 5-3	58	30	12	0,258	10
Ej 5-4	58	30	12	0,516	20

Como resulta evidente partir de las curvas de esfuerzo-deformación de la Figura 17, la ionización parcial del reticulador de tipo escalera de las mezclas con complejos de tipo carcasa de PVP-PEG mejora la adhesión sustancialmente pero no cambia el mecanismo de deformación adhesiva del proceso de desunión. El último permanece siendo adhesivo (ningún resto de material adhesivo en la superficie de la sonda después de la desunión). La mejora de adherencia y adhesión tiende a un máximo en un 10 % de ionización del reticulador de tipo escalera. Tal mecanismo de mejora de adherencia también se ha establecido por primera vez.

Ejemplo 6

Otras composiciones adhesivas basadas en complejos de interpolímero de tipo escalera plastificados

Eudragit E-100 es un ejemplo habitual y comparativamente bien estudiado pero no el único representativo de una polibase adecuada para la formulación de adhesivos basados en complejos de interpolímero de tipo escalera con poliácidos. Otras polibases apropiadas incluyen homopolímeros y copolímeros de vinil amina o quitosano entre los

polielectrolitos, y PVP o PNIPAM entre los no polielectrolitos. A modo de ejemplo, la siguiente Tabla indica las propiedades adhesivas de las mezclas de PVP K-90 de alto peso molecular (polímero formador de película) con Eudragit L-100-55 como reticulador de tipo escalera, plastificado con TEC. La composición invertida en la que el Eudragit L-100-55 sirve como el polímero formador de película y la PVP como el reticulador de tipo escalera también se preparó y caracterizó. Estas composiciones difieren de las que se describen en los Ejemplos 1-3 en la carencia de reticulación de tipo carcasa y, en consecuencia, representan otros ejemplos de los adhesivos basados en complejos de interpolímero de tipo escalera que se muestran de forma esquemática en la Figura 4. Las composiciones se prepararon por un método de fusión-secado a partir de soluciones de etanol.

Ej. n.º	FFP	LLC	Plastificante	W_{des} , J/m ²	σ_{max} , MPa
6a	PVP K-90 60,2	Eudragit L 100-55, 9,8	Citrato de trietilo, 30	24	0,77
6b	PVP K-90 50,1	Eudragit L 100-55, 9,9	Citrato de trietilo, 40	55	0,97
6c	Eudragit L 100-55, 61,1	PVP K-90 10,9	Citrato de trietilo, 30	44	0,80

En la siguiente composición, se seleccionó Eudragit E-100 como polímero formador de película (polibase) y Gantrez S-97 como el reticulador de tipo escalera (poliácido). El último es un copolímero de ácido maleico con metil vinil éter (1:1). Se usó TEC como plastificante. Con agitación vigorosa, el polvo del polímero Gantrez S-97 se añadió lentamente a una solución al 30 % en alcohol etílico de Eudragit E-100, que se había mezclado previamente con TEC (plastificante), hasta que se obtuvo una dispersión homogénea. Se obtuvo una película homogénea semitransparente usando un procedimiento sencillo de fusión y secado de la dispersión obtenida previamente a temperatura ambiente. Las películas preparadas contenían un 25 % en peso de TEC, mientras que la proporción de Eudragit E-100 - Gantrez S-97 varió. La Figura 18 compara las curvas de esfuerzo-deformación de adherencia de sonda para el complejo de tipo escalera de Eudragit E-100 - Gantrez S-97 con la curva presentada por la composición de Eudragit E- 100 - Eudragit L-100-55 plastificada con una cantidad equivalente de TEC.

Como se deduce a partir de las curvas que se demuestran en la Figura 18, el reemplazo del reticulador de tipo escalera Eudragit L-100-55 en el complejo con el polímero formador de película Eudragit E-100 por el copolímero mucho más hidrófilo Gantrez S-97 mejora considerablemente la adherencia.

Mientras que la capacidad de absorción de agua (medida en términos de la Relación de Hinchamiento, SR, que es la relación del peso de un gel en estado hinchado con respecto al peso en seco de la fracción de gel) para los adhesivos anfífilos basados en complejos de tipo escalera plastificados de Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 es comparativamente baja, variando de 3 a 6 dependiendo de la composición, se ve afectada drásticamente por la naturaleza del reticulador de tipo escalera. Como han mostrado los datos de la Figura 19, el reemplazo del Eudragit L-100-55 comparativamente hidrófobo por el mucho más hidrófilo Gantrez S-97 conduce a un aumento de la relación de hinchamiento de 4,4 a 89,2. De este modo, las composiciones adhesivas moderadamente absorbentes basadas en complejos de tipo escalera se pueden modificar fácilmente para obtener adhesivos superabsorbentes. Los adhesivos superabsorbentes, perfilados mediante la presente invención, representan una nueva clase de materiales farmacéuticos.

Otros reticuladores de tipo escalera adecuados para el polímero Eudragit L-100-55 son ácidos algínicos y derivados de celulosa que contienen carboxilo tales como HPMCP. Su mezcla con Eudragit L-100-55 en soluciones se puede facilitar considerablemente por ionización parcial de los polímeros pertinentes.

Eudragit E-100 no es la única polibase que se puede usar como FFP en las mezclas con la polibase Eudragit L-100-55. Otros candidatos adecuados como FFP en los complejos de tipo escalera plastificados son Eudragit RS y Eudragit RL. Eudragit RS es un copolímero de cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo (0,1) con acrilato de etilo (1) y metacrilato de metilo (2), disponible en Rohm Pharma Polymers. Eudragit RL es un copolímero de cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo con acrilato de etilo y metacrilato de metilo (0,2:1:2), también disponible en Rohm Pharma Polymers. Aunque ambos polímeros TL y RS contienen grupos iónicos, son insolubles en agua debido a la alta concentración de unidades de polímero hidrófobo. Los polímeros Eudragit RL y RS son capaces de formar enlaces iónicos con unidades de polímero que portan carga negativa (aniones carboxilato). El reticulador de tipo escalera apropiado para tales polímeros es Eudragit L-100-55 ionizado.

La siguiente Tabla muestra la composición de la mezcla adhesiva preparada usando los polímeros Eudragit RL y RS:

Composición	% en peso
Eudragit RL	49,1

Composición	% en peso
Eudragit RS	16,4
TEC	28,0
Eudragit L100-55 completamente ionizado	6,5

Con agitación vigorosa, se disolvió la cantidad apropiada de Eudragit RL en una solución en etanol de Eudragit RS. Con agitación, se añadió la cantidad requerida del plastificante citrato de tributilo (TBC) a la solución en etanol de los dos polímeros base Eudragit RL y Eudragit RS. A continuación se disolvió Eudragit L-100-55 completamente ionizado en la mezcla de Eudragit RL/Eudragit RS/TBC. Se obtuvo una película homogénea usando un procedimiento de fusión y secado de la solución obtenida previamente. La composición preparada presenta valores de fracción Sol de un 4,3 % y una relación de hinchamiento de 2,5. La película homogénea es inicialmente no adherente pero se adhiere fuertemente a la superficie de los dientes proporcionando un buen contacto adhesivo que es estable durante 4 horas.

Otra polibase apropiada para formar complejos de tipo escalera con poliácidos es quitosano.

Ejemplo 7

Efecto de la naturaleza de los plastificantes en las propiedades adhesivas y la capacidad de absorción de agua del complejo Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55

Las Figuras 20 y 21 ilustran la influencia de la hidrofiliidad de los plastificantes en las propiedades adhesivas y de absorción de agua de las composiciones basadas en el complejo de interpolímero entre la polibase Eudragit E-100 y el poliácido Eudragit L-100-55. Como resulta evidente partir de los perfiles de adherencia de sonda que se presentan en la Figura 20, los plastificantes más hidrófilos (TEC y ATEC) demuestran mecanismos más dúctiles de deformación bajo esfuerzo de desunión, desarrollando mayores valores de elongación máxima en comparación con los más hidrófobos TBC y TBC, que se comportan como adhesivos sólidos y se deforman sin fibrilación. La adhesión, medida en términos de trabajo de desunión, disminuye en la serie ATEC \approx TEC > ATBC > TBC.

De forma correspondiente, la relación de hinchamiento de las mezclas Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 con los plastificantes TEC, ATEC, TBC, ATBC, disminuye con la disminución de su hidrofiliidad en la serie TEC > ATEC > TBC > ATBC. Es digno de mención observar que la naturaleza de los plastificantes afecta a la capacidad de absorción de agua en menor medida que la adhesión.

Ejemplo 8

Hidrofiliización de adhesivos anfifílicos basados en complejos de Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55

Como se ha mostrado anteriormente, las mezclas adhesivas basadas en complejos de Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 plastificados son miscibles en plastificantes hidrófobos y agentes adherentes tales como PIB (Oppanol B-15) (véase la Figura 10). Debido a que las unidades de monómero de los complejos de Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 combinan entidades hidrófilas polares y lipófilas no polares, estos adhesivos pertenecen a la clase de los materiales anfifílicos y también son miscibles en polímeros y cargas hidrófilos e incluso higroscópicos. La hidrofiliización de adhesivos anfifílicos de Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 representa una importante herramienta para mejorar su capacidad de absorción de agua y modificar la adhesión.

Los datos que se presentan en la Tabla Ej. 8.1 y que se muestran en las Figuras 22 y 23 demuestran el efecto de la mezcla con PVP hidrófila y con sus mezclas adhesivas con PEG-400 en la adhesión y la capacidad de absorción de agua del complejo de interpolímero de Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55, plastificado con un 25 % en peso de TEC. Con agitación vigorosa, se disolvió la cantidad necesaria de Eudragit L-100-55 en una solución en etanol de Eudragit E-100. A continuación se disolvió el plastificante (TEC) en la solución en etanol de los dos polímeros precursores. Con agitación, se disolvió la cantidad apropiada de PVP de bajo peso molecular o mezcla de PVP de bajo peso molecular con PEG 400 en la solución de etanol de la mezcla de E100/L100-55 con TEC. Estas películas se obtuvieron mediante un procedimiento de fusión y secado como se ha descrito anteriormente.

Tabla Ejemplo 8.1
Composiciones y propiedades de mezclas de Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 con el plastificante TEC y los agentes de hidrofobización, PVP y PVP-PEG

Ej. n.º	FFP	LLC	Plastificante	Aditivo	Sol	SR	$W_{des,}$ J/m ²	$\sigma_{max,}$ MPa
---------	-----	-----	---------------	---------	-----	----	--------------------------------	------------------------

Ej. n.º	FFP	LLC	Plastificante	Aditivo		Sol	SR	W_{des} , J/m ²	σ_{max} , MPa
8a	Eudragit E-100, 58,0	Eudragit L 100-55, 5,8	Citrato de trietilo 21,2	PVP K 30, 15		53,4	9,5	Ninguno	Ninguno
8b	Eudragit E-100, 54,1	Eudragit L 100-55, 5,4	Citrato de trietilo, 25,5	PVP K 30, 15		51,7	8,1	Ninguno	Ninguno
8c	Eudragit E-100, 52,2	Eudragit L 100-55, 5,2	Citrato de trietilo, 19,2	PVP K30 15	PEG 400 8,4	63,8	10,9	20	0,73
8d	Eudragit E-100, 48,7	Eudragit L 100-55, 4,9	Citrato de trietilo, 23,0	PVP K30 15	PEG 400 8,4	60,5	7,1	59,7	0,98

Las películas de las mezclas de Eudragit E-100/Eudragit L100-55/TEC con PVP K-30 fueron semitransparentes, lo que indica su estructura heterogénea. Estas películas tuvieron mala o ninguna adherencia inicial a diferencia de las mezclas con el complejo de tipo carcasa de PVP-PEG (Figura 23). Estas últimas películas fueron homogéneas y transparentes.

Como resulta evidente partir de los datos que se presentan en la Tabla Ej. 8.1 y en la Figura 22, la mezcla tanto con PVP como con las mezclas de PVP-PEG conduce a un aumento apreciable de la capacidad de absorción de agua de los materiales adhesivos.

Los datos de las Tablas 8.2 - 8.5 ilustran otros enfoques hacia materiales adhesivos de capacidad de absorción de agua controlada basados en complejos de interpolímero de tipo escalera.

Eudragit E100/TEC/Carbopol:

Preparación de películas. Se disolvió la cantidad requerida de Eudragit E-100 en acetato de etilo (se disolvieron 3 partes de Eudragit E-100 en 7 partes de acetato de etilo). Se añadió la cantidad requerida de TEC (como se indica en la Tabla 8.2) con agitación vigorosa para obtener una solución homogénea (Solución I). En un recipiente separado se suspendió la cantidad requerida de Carbopol 974 (como se indica en la Tabla 8.2) en acetato de etilo (se suspendieron 2 partes de Carbopol 974 en 5 partes de acetato de etilo) para obtener la Solución II. Carbopol 974 es un ácido poliacrílico reticulado químicamente. Se suministran diferentes calidades de los polímeros Carbopol en Noveon, Inc. en forma de polvo finamente micronizado. Con agitación vigorosa, se añadió la Solución II a la Solución I, y la mezcla se agitó durante 20 min. Se prepararon películas de polímero mediante fusión en solución sobre un soporte de PET con secado posterior a temperatura ambiente durante 3 días. Se obtuvieron películas de 0,15 ± 0,04 mm de espesor.

Tabla Ejemplo 8.2

Ejemplo	Eudragit E100	TEC	Carbopol 974	Relación de hinchamiento
1	65	25	10	4,6
2	55	25	20	12,8
3	45	25	30	20,4
4	40	30	30	23,7

En los ejemplos 8.2 y 8.3, Carbopol sirve tanto como reticulador de tipo escalera como agente de hidrofiliación.

Eudragit RS/RL/TEC/Carbopol

Preparación de películas. Se disolvieron las cantidades requeridas de Eudragit RS, Eudragit RL (como se indica en la Tabla 8.3) en acetato de etilo (se disolvieron 3 partes de la suma de Eudragit RS y Eudragit RL en 7 partes de acetato de etilo). Se añadió la cantidad requerida de TEC (como se indica en la Tabla 8.3) con agitación vigorosa para obtener una solución homogénea (Solución I). En un recipiente separado se suspendió la cantidad requerida de Carbopol 974 (como se indica en la Tabla 8.3) en acetato de etilo (se suspendieron 2 partes de Carbopol 974 en 5 partes de acetato de etilo) para obtener la Solución II. Con agitación vigorosa, se añadió la Solución II a la Solución I, y la mezcla se agitó durante 20 min. Se prepararon películas de polímero mediante fusión en solución sobre un

soporte de PET con secado posterior a temperatura ambiente durante 3 días. Se obtuvieron películas de $0,20 \pm 0,04$ mm de espesor.

Tabla Ejemplo 8.3

Ej.	Eudragit RS	Eudragit RL	TEC	Carbopol 974	Relación de hinchamiento
1	45	15	30	10	2,9
2	37,5	12,5	30	20	5,3
3	37,5	12,5	20	30	6,8
4	30	10	20	40	13,4

5

En el ejemplo 8.4, Kollidon CLM sirve como reticulador de tipo escalera y agente de hidrofiliación.

Eudragit RS/RL/TEC/Kollidon CLM

10

Preparación de películas. Se disolvieron las cantidades requeridas de Eudragit RS, Eudragit RL (como se indica en la Tabla 8.4) en acetato de etilo (se disolvieron 3 partes de la suma de Eudragit RS y Eudragit RL en 7 partes de acetato de etilo). Se añadió la cantidad requerida de TEC (como se indica en la Tabla 8.4) con agitación vigorosa para obtener una solución homogénea (Solución I). En un recipiente separado se suspendió la cantidad requerida de Kollidon CLM (como se indica en la Tabla 8.4) en acetato de etilo (se suspendieron 2 partes de Kollidon CLM en 5 partes de acetato de etilo) para obtener la Solución II. Kollidon CLM es una polivinilpirrolidona reticulada físicamente suministrada por BASF en forma de polvo finamente micronizado. Con agitación vigorosa, se añadió la Solución II a la Solución I, y la mezcla se agitó durante 20 min. Se prepararon películas de polímero mediante fusión en solución sobre un soporte de PET con secado posterior a temperatura ambiente durante 3 días. Se obtuvieron películas de $0,20 \pm 0,04$ mm de espesor.

20

Tabla Ejemplo 8.4

Ejemplo	Eudragit RS	Eudragit RL	TEC	Kollidon CLM	Relación de hinchamiento
1	45	15	30	10	2,3
2	41,25	13,75	30	15	3,1
3	45	15	20	20	4,0
4	37,5	12,5	20	30	4,8

En el ejemplo 8.5, Cab-O-Sil M5 sirve como agente de hidrofiliación.

25

Eudragit RS/RL/TEC/Cab-O-Sil M

30

Preparación de películas. Se disolvieron las cantidades requeridas de Eudragit RS, Eudragit RL (como se indica en la Tabla 8.5) en acetato de etilo (se disolvieron 3 partes de la suma de Eudragit RS y Eudragit RL en 7 partes de acetato de etilo). Se añadió la cantidad requerida de TEC (como se indica en la Tabla 8.5) con agitación vigorosa para obtener una solución homogénea (Solución I). En un recipiente separado se suspendió la cantidad requerida de Cab-O-Sil M5 (como se indica en la Tabla 8.5) en acetato de etilo (se suspendieron 2 partes de Cab-O-Sil M5 en 5 partes de acetato de etilo) para obtener la Solución II. Cab-O-Sil M5 es un dióxido de silicón sintético suministrado por Cabot Corporation en forma de polvo finamente micronizado. Con agitación vigorosa, se añadió la Solución II a la Solución I, y la mezcla se agitó durante 20 min. Se prepararon películas de polímero mediante fusión en solución sobre un soporte de PET con secado posterior a temperatura ambiente durante 3 días. Se obtuvieron películas de $0,20 \pm 0,04$ mm de espesor.

35

Tabla Ejemplo 8.5

Ejemplo	Eudragit RS	Eudragit RL	TEC	Cab-O-Sil M5	Relación de hinchamiento
1	49,5	16,5	30	4	2,2
2	46,5	15,5	30	8	2,8
3	43,5	14,5	30	12	3,8

40

El valor de la Relación de Hinchamiento que presenta la mezcla precursora de Eudragit RL/RS - TEC es

aproximadamente 2,0. Como han mostrado los datos de las Tablas Ej. 8.3 - 8.5, la hidrofiliación de las mezclas con absorbentes de agua reticulados tales como Carbopol 974, Kollidon CLM y Cab-O-Sil M5 de a como resultado solo un aumento comparativamente insignificante en la relación de hinchamiento. Esto se debe con mayor probabilidad a la muy baja permeabilidad de agua de la película hidrófoba basada en los polímeros Eudragit RL/RS. Sin embargo, los materiales que se describen en los Ejemplos 8.3 - 8.5 pueden ser útiles como vehículos de solución de peróxido de hidrógeno en tiras blanqueadoras dentales. Para este fin, la carga hidrófila (Carbopol 974, Kollidon CLM o Cab-O-Sil M5) se debería impregnar con la solución de peróxido de hidrógeno antes de la incorporación a la película de Eudragit RL/RS. Esta película proporciona buena adherencia y adhesión frente a la superficie dental hidratada.

10 Ejemplo 9

Propiedades de rendimiento de composiciones adhesivas basadas en complejos de interpolímero en comparación con las propiedades de adhesivos sensibles a la presión convencionales y bioadhesivos

15 Las propiedades de los hidrogeles de mezcla triple de la invención (PVP-PEG- Eudragit L 100-55), se compararon con las de las mezclas binarias de PVP-PEG, que se describen en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.576.712, y con las de adhesivos sensibles a la presión convencionales ("PSA"; DURO-TAK® 34-4230, National Starch y Chemicals) y bioadhesivos clásicos (los polímeros de ácido poliacrílico reticulados covalentemente Carbopol® 974P y Noveon® AA1, ambos de B.F. Goodrich, Co.).

20

Adhesivos basados en complejos de interpolímero comparados con PSA hidrófobos y bioadhesivos

Atributo	PSA	Bioadhesivos	Soluble en agua Patente de Estados Unidos n.º 6.576.712	Hidrófilo Ejemplos 1-8	Anfifílico Ejemplos 9-12
ADHESIÓN A LA PIEL, N/m - en estado seco - en estado hidratado	300-600 Ninguna	Ninguna 10-60	370-550 50-70 300-550	10-30 100-300	140-710
SOLUBILIDAD EN AGUA	Insoluble	Insoluble, hinchable	Soluble	Insoluble, hinchable	Insoluble, hinchable
Capacidad de absorción de agua	Menos de un 1 %	98 %	No limitada	96 %	17 - 85 %
Capacidad de formación de película	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Módulo de elasticidad, Pa x 10 ⁵	1,0-5,0	0,09-0,9	1,3-5,0	0,4-40	1,0-7,3
Elongación máxima	22	Más de 30	22	2,7	1,71
Resistencia a la tracción final, MPa	16	0,01	12	30,4	5
Logaritmo de la deformación elástica, MPa	4,1	2,6	3,7-4,9	5,0	No disponible

25 Los PSA, mostrados a modo de ejemplo anteriormente mediante el adhesivo DURO-TAK® 34-4230 basado en un copolímero en bloque de SIS, representan una clase especial de polímeros viscoelásticos. Son capaces de formar una fuerte unión adhesiva con diversos sustratos después de la aplicación de una ligera presión externa durante un corto período de tiempo (1-2 segundos). Es digno de mencionar que los PSA habituales para uso humano se basan principalmente en elastómeros hidrófobos con bajas temperaturas de transición vítrea, que varían de -120 a -30 °C, que se aumentan habitualmente mediante la adición de resinas adherentes. La propiedad común de los PSA es la pérdida de adhesión a medida que se humedece la superficie de un sustrato. Por esta razón, los PSA convencionales no se pueden usar para aplicación a tejidos biológicos altamente hidratados y blandos tales como la mucosa oral. Para este fin, se usan habitualmente bioadhesivos hidrófilos, que son generalmente no adherentes en estado seco, pero que se adhieren a sustratos húmedos. Sin embargo, la fuerza adhesiva de tales bioadhesivos es mucho menor que la de los PSA.

35 Como se observa a partir de estos datos, los adhesivos de diversos equilibrios hidrófilo-hidrófobo que se perfilan en la presente invención y se obtiene mediante reticulación no covalente de polímeros hidrófilos formadores de película

comparten las propiedades tanto de los adhesivos sensibles a la presión como de los bioadhesivos. De hecho, aunque su fuerza adhesiva es la habitual de los PSA, presentan un aumento de adhesión frente a un sustrato humedecido al igual que los bioadhesivos. La variación de la composición del hidrogel y del grado de ionización de los polímeros ionogénicos puede proporcionar fácilmente el control adicional de las propiedades adhesivas, de absorción de agua y mecánicas de los productos basados en hidrogeles reticulados no covalentemente.

La Figura 24 compara la adhesión a la piel en un antebrazo humano seco y humedecido *in vivo* para un PSA acrílico convencional y tres calidades de adhesivos basados en complejos de interpolímero. De acuerdo con estos datos, las propiedades adhesivas de las composiciones de polímero que se describen en la presente solicitud y en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.576.712 comparten las propiedades de los PSA y de los bioadhesivos al combinar la elevada adhesión que caracteriza a los PSA convencionales con la capacidad de adherirse a piel y tejidos biológicos humedecidos habitual de los bioadhesivos.

Las curvas de esfuerzo-deformación obtenidas en el curso del Ensayo de Adherencia de Sonda son mucho más informativas de los mecanismos de desunión adhesiva que las trazas de fuerza de pelado presentadas en la Figura 21. En la Figura 25, los comportamientos adhesivos de adhesivos de PVP-PEG solubles en agua (descritos en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.576.712 de Feldstein *et al.*), los hidrogeles adhesivos de PVP-PEG-Eudragit L-100-55 (Ejemplos 1-4) y los adhesivos anfifílicos de Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 plastificados con TEC y llenos con el agente adherente Colofonia (Ejemplo 10) se han comparado con las propiedades de dos calidades diferentes de PSA convencionales: DURO-TAK® 34-4230 PSA basado en SIS y PSA acrílico (3M).

Expresándose en términos de esfuerzo máximo bajo desunión, la adherencia de los adhesivos basados en complejos de interpolímero es comparable con la habitual de los PSA convencionales. Sin embargo, un rasgo distintivo de las mezclas adhesivas que se describen en la presente solicitud es los menores valores de elongación máxima que resultan de la reticulación no covalente de las cadenas del polímero formador de película. Debido a que la reticulación de tipo carcasa es significativamente más débil que la reticulación de tipo escalera, no es de extrañar que el adhesivo de PVP-PEG soluble en agua demuestre un mayor estiramiento en la separación de la sonda que los adhesivos que implican el tipo escalera de reticulación. A este respecto, es pertinente indicar que las principales herramientas para aumentar la fluidez y la elongación máxima de los adhesivos proporcionados por la reticulación de tipo escalera es la dilución de la densidad de la red debido a la mezcla con plastificantes, en el curso del hinchamiento en agua y también la disminución de la concentración del reticulador de tipo escalera.

Ejemplo 10

Preparación de películas adhesivas por mezcla directa de componentes poliméricos seguido de extrusión

El comportamiento de los adhesivos hidrófilos y anfifílicos que se describen en la presente invención es habitual de polímeros reticulados covalentemente. Sin embargo, a diferencia de los sistemas reticulados covalentemente, los adhesivos basados en complejos de interpolímero se pueden preparar fácilmente usando un proceso de mezcla más sencillo y, además, proporcionan propiedades formadoras de película que no se pueden conseguir usando polímeros reticulados.

Aunque las formulaciones presentadas anteriormente se prepararon por fusión de las soluciones seguido de secado, las películas adhesivas de la presente invención también se pueden producir por mezcla directa de los componentes en estado seco seguido de extrusión. La mezcla se proporcionó usando una mezcladora Thermo Haake, mientras que la extrusión se llevó a cabo con una extrusora de husillo individual Skania. A continuación se presentan los procedimientos de mezcla y extrusión de las formulaciones principales descritas en la presente invención.

I. Preparación de las composiciones indicadas en el Ejemplo 1

Se preparó la siguiente mezcla:

Eudragit E 100	68,2 % en peso
Eudragit L 100-55	6,8 %
TEC	25,0 %

Los procedimientos de mezcla y extrusión se indican en las Tablas 10.1 y 10.2:

Tabla Ejemplo 10.1

Tiempo, min.	T _{mezcla} , °C	N, rpm	Torsión N.m	Operación
0-2	100	30	0-25	Carga de Eudragit E-100

Tiempo, min.	T _{mezcla} , °C	N, rpm	Torsión N.m	Operación
11	110	30	3	Comienzo de la carga de la premezcla "G" con una velocidad de ~1 ml/min
26	10-5	30	0-0,8	Disminución de temperatura
38	91	30	0,7-0,8	Finalización de la carga de la premezcla "G"
47	74	30	3,0	Cierre de la cámara de la mezcladora
62	66	60	3,0-4,5	Aumento de la velocidad de agitación
68	61	30	3-4	Elevación de la temperatura a 120 °C
80	120	0	-	Parada

*) La premezcla "G" es Eudragit L-100-55 plastificado con TEC.

Tabla Ejemplo 10.2

T _{zonas}	T _{rodillo}	N, rpm	Velocidad de extrusión, mm/c	Etapas de reducción	Presión, Bar
90/90/95	100	18	7,3	14	31-35

5 Los siguientes ejemplos ilustran la aplicabilidad de los adhesivos de complejo de interpolímero a una diversidad de productos farmacéuticos.

Ejemplo 11

Vendaje de heridas

10 Las siguientes muestras ilustran la forma en la que se pueden usar las composiciones de hidrogel de la presente invención para vendajes de herida con antimicrobiano que contiene plata. Los vendajes de herida se prepararon a partir de los siguientes ingredientes usando un proceso de extrusión en estado fundido o fusión/secado:

Muestra	Composición, % en peso			
	Polímero formador de película	Reticulador de tipo escalera	Reticulador de tipo carcasa	Sal de plata (1 %)
11a	Eudragit E-100, 67,2	Eudragit L 100-55, 6,7	Citrato de trietilo, 25,0	Sulfato de plata
11b	Eudragit L 100-5, 49,5	PVP, 9,9	PEG-400, 39,6	Sulfato de plata
11c	Eudragit E-100, 66,9	Eudragit S-100, 6,7	Citrato de trietilo, 24,9	Sulfato de plata
11d	Eudragit E-100, 67,2	Eudragit L 100-55, 6,7	Citrato de trietilo, 25,0	Sulfato de plata

15 Todas las muestras de hidrogel fueron insolubles en agua y exudato, pero fueron hinchables, absorbiendo de ese modo una gran cantidad de exudato. La Muestra 11b fue inicialmente adherente y mantuvo una buena adhesión frente a heridas secas y con un exudato moderado, pero se pudo retirar de la piel sin dolor por lavado con una gran cantidad de agua. Las Muestras 11a y 11c poseyeron una ligera adherencia inicial pero se volvieron no adherentes en estado hinchado. Por lo tanto, la Muestra 11b es útil para el tratamiento de úlceras de presión, diabéticas, arteriales y venosas, mientras que las Muestras 6a y 6c son más adecuadas para cubrir heridas y quemaduras grandes, húmedas e infectadas.

20

Se usó un método potenciométrico con electrodo selectivo de ion Ag para estudiar la liberación de plata de los vendajes antimicrobianos. Se usaron soluciones acuosas de nitrato de plata en el intervalo de concentración $2,5 \times 10^{-6}$ - 10^{-3} M para calibrar el electrodo selectivo de ion Ag. Se cortaron muestras circulares (con un diámetro de 1 pulgada (2,54 cm), área = 5 cm^2) y se laminaron en placas de vidrio por medio de una cinta Scotch de doble cara. La placa de vidrio con el lado de liberación de Ag hacia arriba se puso en un vaso de precipitados. Se vertieron 50 ml de agua destilada en el vaso de precipitados. El sistema obtenido se cubrió con una placa de Petri y se colocó en un horno con termostato a $25 \pm 0,2 \text{ }^\circ\text{C}$. Después de los puntos temporales especificados, la solución de receptor del vaso de precipitados sobre la muestra se agitó y se midió la concentración de plata con el electrodo selectivo de ion Ag. Después de la medición, la solución de receptor se retiró y se reemplazó con 50 ml de agua destilada. Se calculó la liberación acumulada de Ag y se expresó en μg por cm^2 del vendaje antimicrobiano.

La Figura 26 demuestra la forma en la que se vio afectada la cinética de liberación de sulfato de plata, como agente activo, de las matrices *in vivo* por el cambio en la composición de la matriz. Las tres composiciones de hidrogel proporcionaron diferentes perfiles de liberación de fármaco: la Muestra 11a suministró la mayor cantidad de sulfato de plata; la Muestra 11b proporcionó una liberación rápida del agente activo durante el período inicial, seguido de una rápida disminución de la velocidad de liberación en estado estacionario; y la Muestra 11c proporcionó una cinética de liberación de orden cero. Dado que las diversas sales de plata se caracterizan por diversos valores del producto de solubilidad, se debería esperar que diferentes sales de plata, al incorporarse a la misma matriz de hidrogel, puedan demostrar diferentes cinéticas de liberación.

La Figura 27 ilustra el efecto de las sales de plata en el perfil de liberación del ion Ag de la formulación indicada en el Ejemplo 11d. En este caso, la matriz basada en el complejo de tipo escalera de Eudragit E-100 - Eudragit L-100-55 se cargó con fosfato de plata en lugar de sulfato de plata. Dado que la solubilidad del fosfato de plata en la matriz es aproximadamente tres órdenes de magnitud menor que la del sulfato de plata, la matriz adhesiva cargada con fosfato de plata proporciona una cinética de liberación prolongada del agente antimicrobiano.

Ejemplo 12

Matrices de disolución lenta con agentes terapéuticos

Las siguientes composiciones se prepararon por disolución en etanol de los componentes enumerados en la Tabla que se presenta a continuación, fusión de la solución, y secado a una temperatura de $50 \text{ }^\circ\text{C}$.

Las muestras usan un polímero de acrilato (Eudragit E-100) como el polímero formador de película. La Muestra 12a usa dos reticuladores de tipo escalera, un polímero de acrilato (Eudragit L-100-55) y una poli(N-vinil lactama) (PVP 90), mientras que la Muestra 12b solo incluye un reticulador de tipo escalera, Eudragit L-100-55. De forma análoga, la Muestra 12a usa dos reticuladores de tipo carcasa, un citrato de alquilo (citrato de trietilo) y un polialquilenglicol (PEG 400), mientras que la Muestra 12b solo incluye un reticulador de tipo carcasa, citrato de trietilo.

Componente	Muestra 17a (% en peso)	Muestra 17b (% en peso)
Eudragit E-100	58,29 %	60,30 %
Citrato de trietilo	26,10 %	27,00 %
Eudragit L-100-55	2,61 %	2,70 %
PVP90	2,00 %	0
PEG 400	1 %	0
Base de lidocaína	10 %	10 %
Total	100 %	100 %

Ejemplo 13

Vendas de formación de película líquidos

Las Muestras 13a-13d representan composiciones líquidas adecuadas para aplicación a la piel en forma de vendas líquidas. La Muestra 13a es una formulación líquida para blanqueamiento dental que contiene el polímero formador de película insoluble (Eudragit RS) y el plastificante citrato de tributilo (TBC) para este polímero. Eudragit RS es un copolímero de cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo (0,1) con acrilato de etilo (1) y metacrilato de metilo (2), disponible en Rohm Pharma Polymers. Las Muestras 13b-13d no contienen ningún reticulador de tipo escalera para el polímero hidrófilo, Eudragit L 100-55. En realidad, el reticulador de tipo escalera hace insoluble la película de polímero. Sin embargo, para las composiciones que contienen Eudragit RS como polímero formador de película, el reticulador de tipo escalera de PVP no fue un componente necesario, debido a que la mezcla no es soluble.

La Muestra 13e es una formulación líquida formadora de película adecuada para el tratamiento de úlceras bucales y úlceras aftosas. Contiene Eudragit E-100 como polímero formador de película soluble en lugar de PVP. De forma correspondiente, se omite PEG-400 de la formulación, debido a que TBC es un buen plastificante tanto para Eudragit RS como para E-100.

5 Las vendas líquidas y las composiciones para úlceras bucales para aplicaciones para la piel (Muestras 10a-10e) también pueden contener agentes activos tales como anestésicos locales. Tales anestésicos locales incluyen clorhidrato de dibucaína; dibucaína; clorhidrato de lidocaína; lidocaína; benzocaína; clorhidrato de éster de 2-
10 (dietilamino)etilo del ácido p-butilaminobenzoico; clorhidrato de procaína; clorhidrato de tetracaína; clorhidrato de cloroprocaína; clorhidrato de oxiprocaína; mepivacaína; clorhidrato de cocaína; y clorhidrato de piperocaína.

Las Muestras 13c y 13e también contienen un agente ablandador de la piel tal como monooleato de glicerol (Peceol, Gattefosse, Francia).

Muestra	Composición, % en peso						
	Polímero formador de película insoluble (A)	Plastificante para (A)	Polímero formador de película soluble (B)	Reticulador de tipo escalera para (B)	Reticulador de tipo carcasa para (B)	Aditivos	Disolvente
13a (Venda líquida)	Eudragit RS, 29,00	TBC, 2,50	PVP K-90, 3,00	Eudragit L-100-55, 2,20	PEG, 3,00	Citrato sódico, 2,50	Etanol, 38,20
13b (Venda líquida)	Eudragit RS, 35,11	TBC, 11,70	PVP K-90, 0,36	-	PEG, 0,18	-	Etanol, 52,65
13c (Venda líquida)	Eudragit RS, 20,06	TBC, 6,69	PVP K-90, 0,21	-	PEG, 3,00; 1,2-propilenglicol, 28,57	GMO, 14,29	Etanol, 30,09
13d (Venda líquida)	Eudragit RS, 7,95	TBC, 4,55	PVP K-17, 1,14	-	PEG, 1,14	-	Etanol, 35,00
13e (Úlcera bucal)	Eudragit RS, 33,00,	TBC, 11,00	Eudragit E-100, 11,00	-	-	GMO, 10,00	Etanol, 44,00

15

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una composición adhesiva absorbente de agua, insoluble en agua, que comprende combinar, en condiciones eficaces para formar una mezcla homogénea:

- 5 a) un polímero hidrófilo formador de película que comprende al menos un segmento lineal que contiene una pluralidad de grupos polares recurrentes;
- 10 b) un polímero multifuncional complementario que contiene una pluralidad de grupos funcionales recurrentes a lo largo de la cadena principal de polímero, siendo capaces dichos grupos funcionales recurrentes de unirse no covalentemente a los grupos polares recurrentes de un modo tal que se forme un complejo de interpolímero de tipo escalera entre el al menos un segmento lineal y el polímero multifuncional complementario; y
- 15 c) un plastificante capaz de plastificar el polímero formador de película, en la que la fracción en peso del polímero formador de película en la mezcla es mayor que la fracción en peso del polímero multifuncional complementario o el plastificante;

caracterizado por que:

- 20 i) el polímero hidrófilo formador de película se selecciona entre poli(acrilatos de dialquilaminoalquilo), poli(metacrilatos de dialquilaminoalquilo), poli(N,N-dialquilacrilamidas), poli(metacrilato de trimetilamonioetilo), poli(N-vinil lactamas), copolímeros de los mismos, y combinaciones de cualquiera de los anteriores; y
- ii) el polímero multifuncional complementario se selecciona entre poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poli(ácido maleico), poli(metacrilatos de hidroxialquilo), derivados de celulosa, copolímeros de los mismos, y combinaciones de cualquiera de los anteriores;

o

- 25 i) el polímero hidrófilo formador de película se selecciona entre poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poli(ácido maleico), poli(metacrilatos de hidroxialquilo), derivados de celulosa, copolímeros de los mismos, y combinaciones de cualquiera de los anteriores; y
- 30 ii) el polímero multifuncional complementario se selecciona entre poli(acrilatos de dialquilaminoalquilo), poli(metacrilatos de dialquilaminoalquilo), poli(N,N-dialquilacrilamidas), poli(metacrilato de trimetilamonioetilo), poli(N-vinil lactamas), copolímeros de los mismos, y combinaciones de cualquiera de los anteriores

2. El método de la reivindicación 1, en el que

- 35 i) el polímero hidrófilo formador de película se selecciona entre poli(acrilatos de dialquilaminoalquilo), poli(metacrilatos de dialquilaminoalquilo), poli(N,N-dialquilacrilamidas), poli(metacrilato de trimetilamonioetilo), poli(N-vinil lactamas), copolímeros de los mismos, y combinaciones de cualquiera de los anteriores; y
- 40 ii) el polímero multifuncional complementario se selecciona entre poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poli(ácido maleico), poli(metacrilatos de hidroxialquilo), derivados de celulosa, copolímeros de los mismos, y combinaciones de cualquiera de los anteriores.

3. El método de la reivindicación 1, en el que la fracción en peso del polímero formador de película en la mezcla es mayor que la fracción en peso del polímero multifuncional complementario, y en el que el polímero formador de película es una poli(N-vinil lactama) y el polímero multifuncional complementario es un polímero o copolímero de acrilato que porta grupos funcionales carboxilo donadores de protones.

4. El método de la reivindicación 3, en el que la composición que se forma es básicamente no adherente antes del contacto con agua, pero se vuelve adherente después del contacto con una superficie húmeda.

5. El método de la reivindicación 1, en el que la fracción en peso del polímero formador de película en la mezcla es mayor que la fracción en peso del polímero multifuncional complementario, y en el que el polímero hidrófilo formador de película representa de un 20 % en peso a un 95 % en peso de la mezcla y el polímero multifuncional complementario representa de un 0,5 % en peso a un 40 % en peso de la mezcla.

6. El método de la reivindicación 1, en el que el polímero formador de película tiene un exceso de grupos polares con respecto a los grupos funcionales correspondientes en el polímero multifuncional complementario, en el que los grupos polares y los grupos funcionales son ionogénicos, y en el que el método comprende además opcionalmente añadir un agente ionizante en una cantidad eficaz para ionizar de cero a un 30 % de los grupos ionogénicos en el polímero formador de película.

7. El método de la reivindicación 6, en el que el agente ionizante es un ácido o base seleccionado entre ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato de amonio, ácido acético, ácido maleico, trietilamina o etanolamina.

8. El método de la reivindicación 1, en el que el polímero formador de película es poli(N-vinil-2-pirrolidona) y el plastificante es polietilenglicol.

9. El método de la reivindicación 8, en el que el polietilenglicol tiene un peso molecular de 300 a 600.
10. El método de la reivindicación 8, en el que el polímero multifuncional complementario se selecciona entre ácidos poliacrílicos, ácidos polimetacrílicos, y copolímeros de los mismos.
- 5 11. El método de la reivindicación 10, en el que el polímero multifuncional complementario es un copolímero de ácido metacrílico.
- 10 12. El método de la reivindicación 11, en el que el polímero multifuncional complementario es una forma secada por pulverización de un copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo que se puede reconstituir con agua, que tiene un peso molecular de aproximadamente 135.000 Da, con una relación de grupos carboxílico libres con respecto a grupos éster de aproximadamente 1:1 (Eudragit L-100-55).
- 15 13. El método de la reivindicación 1, que comprende además combinar (d) un agente farmacológicamente o cosmeceúticamente activo.
14. El método de la reivindicación 1, que comprende además mezclar y extruir la mezcla homogénea.
- 20 15. El método de la reivindicación 14, en el que la mezcla se extruye sobre un sustrato o miembro de soporte adecuado.
16. Composición adhesiva absorbente de agua, insoluble en agua, que comprende una mezcla de:
- 25 a) un polímero hidrófilo formador de película que comprende al menos un segmento lineal que contiene una pluralidad de grupos polares recurrentes;
- b) un polímero multifuncional complementario que contiene una pluralidad de grupos funcionales recurrentes a lo largo de la cadena principal de polímero, siendo capaces dichos grupos funcionales recurrentes de unirse no covalentemente a los grupos polares recurrentes de un modo tal que se forme un complejo de interpolímero de tipo escalera entre el al menos un segmento lineal y el polímero multifuncional complementario; y
- 30 c) un plastificante capaz de plastificar el polímero formador de película, en la que la fracción en peso del polímero formador de película en la mezcla es mayor que la fracción en peso del polímero multifuncional complementario o el plastificante; caracterizado por que:
- 35 i) el polímero hidrófilo formador de película se selecciona entre poli(acrilatos de dialquilaminoalquilo), poli(metacrilatos de dialquilaminoalquilo), poli(N,N-dialquilacrilamidas), poli(metacrilato de trimetilamónioetilo), poli(N-vinil lactamas), copolímeros de los mismos, y combinaciones de cualquiera de los anteriores; y
- 40 ii) el polímero multifuncional complementario se selecciona entre poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poli(ácido maleico), poli(metacrilatos de hidroxialquilo), derivados de celulosa, copolímeros de los mismos, y combinaciones de cualquiera de los anteriores;
- o
- 45 i) el polímero hidrófilo formador de película se selecciona entre poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poli(ácido maleico), poli(metacrilatos de hidroxialquilo), derivados de celulosa, copolímeros de los mismos, y combinaciones de cualquiera de los anteriores; y
- 50 ii) el polímero multifuncional complementario se selecciona entre poli(acrilatos de dialquilaminoalquilo), poli(metacrilatos de dialquilaminoalquilo), poli(N,N-dialquilacrilamidas), poli(metacrilato de trimetilamónioetilo), poli(N-vinil lactamas), copolímeros de los mismos, y combinaciones de cualquiera de los anteriores.
- 55 17. La composición de la reivindicación 16, en la que
- i) el polímero hidrófilo formador de película se selecciona entre poli(acrilatos de dialquilaminoalquilo), poli(metacrilatos de dialquilaminoalquilo), poli(N,N-dialquilacrilamidas), poli(metacrilato de trimetilamónioetilo), poli(N-vinil lactamas), copolímeros de los mismos, y combinaciones de cualquiera de los anteriores; y
- 60 ii) el polímero multifuncional complementario se selecciona entre poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poli(ácido maleico), poli(metacrilatos de hidroxialquilo), derivados de celulosa, copolímeros de los mismos, y combinaciones de cualquiera de los anteriores.
18. La composición de la reivindicación 16, en la que la fracción en peso del polímero formador de película en la mezcla es mayor que la fracción en peso del polímero multifuncional complementario, y
- 60 en la que el polímero formador de película es una poli(N-vinil lactama) y el polímero multifuncional complementario es un polímero o copolímero de acrilato que porta grupos funcionales carboxilo donadores de protones.
19. La composición de la reivindicación 18, en la que la composición es básicamente no adherente antes del contacto con agua, pero se vuelve adherente después del contacto con una superficie húmeda.
- 65

- 5 20. La composición de la reivindicación 16, en la que la fracción en peso del polímero formador de película en la mezcla es mayor que la fracción en peso del polímero multifuncional complementario, y en la que el polímero hidrófilo formador de película representa de un 20 % en peso a un 95 % en peso de la composición y el polímero multifuncional complementario representa de un 0,5 % en peso a un 40 % en peso de la composición.
- 10 21. La composición de la reivindicación 16, en la que el polímero formador de película tiene un exceso de grupos polares con respecto a los grupos funcionales correspondientes en el polímero multifuncional complementario, en la que los grupos polares y los grupos funcionales son ionogénicos, y en la que el método comprende además opcionalmente añadir un agente ionizante en una cantidad eficaz para ionizar de cero a un 30 % de los grupos ionogénicos en el polímero formador de película.
- 15 22. La composición de la reivindicación 21, en la que el agente ionizante es un ácido o base seleccionado entre ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato de amonio, ácido acético, ácido maleico, trietilamina o etanolamina.
- 20 23. La composición de la reivindicación 16, en la que el polímero formador de película es poli(N-vinil-2-pirrolidona) y el plastificante es polietilenglicol.
24. La composición de la reivindicación 23, en la que el polietilenglicol tiene un peso molecular de 300 a 600.
- 25 25. La composición de la reivindicación 23, en la que el polímero multifuncional complementario se selecciona entre ácidos poliacrílicos, ácidos polimetacrílicos, y copolímeros de los mismos.
26. La composición de la reivindicación 25, en la que el polímero multifuncional complementario es un copolímero de ácido metacrílico.
- 30 27. La composición de la reivindicación 26, en la que el polímero multifuncional complementario es Eudragit L-100-55.
28. La composición de la reivindicación 16, en la que la mezcla comprende además (d) un agente farmacológicamente o cosmeceúticamente activo.
- 35 29. La composición de la reivindicación 16, en la que la composición es extruible en estado fundido.
30. La composición de la reivindicación 29, en la que la composición se extruye sobre un sustrato o miembro de soporte adecuado.

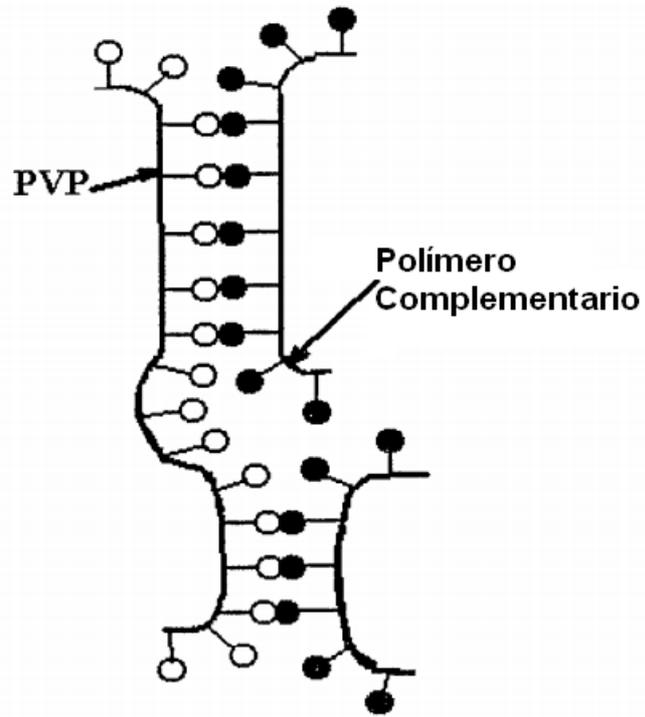


FIG. 1

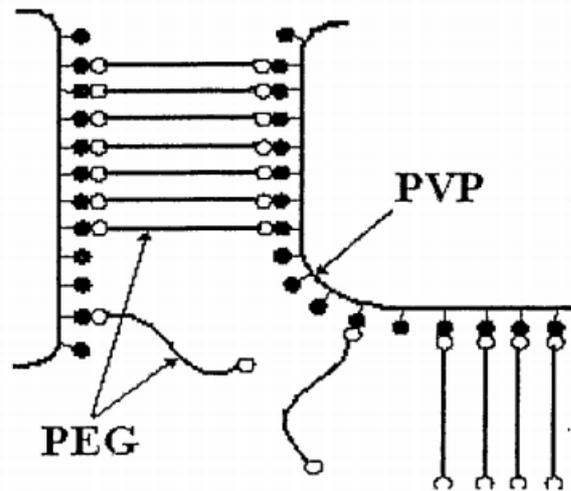


FIG. 2

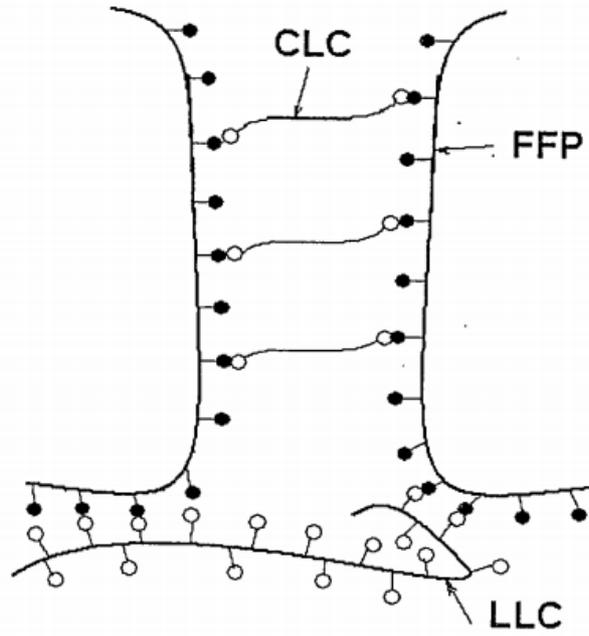


FIG. 3

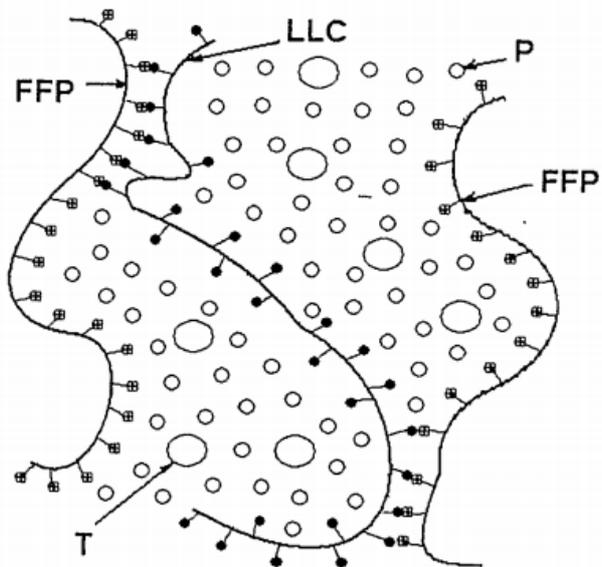


FIG. 4

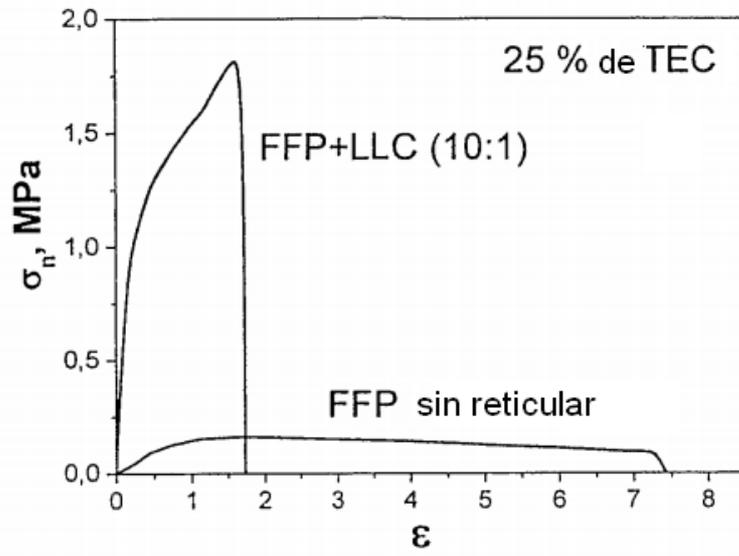


FIG. 5

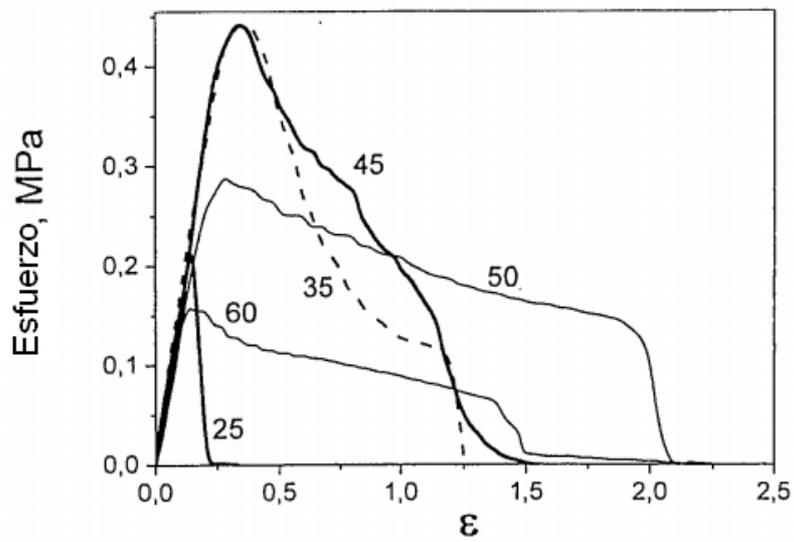


FIG. 6

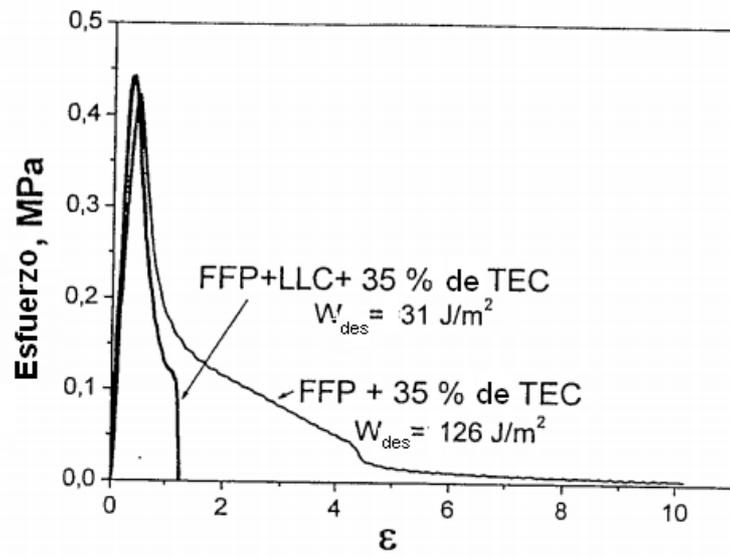


FIG. 7

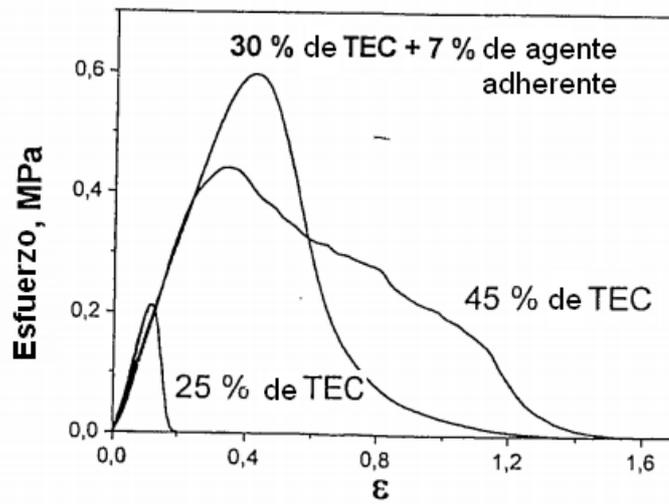


FIG. 8

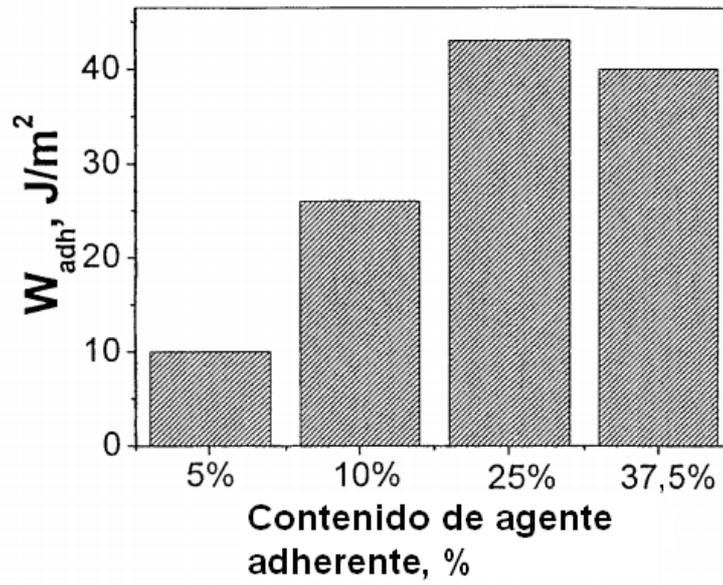


FIG. 9

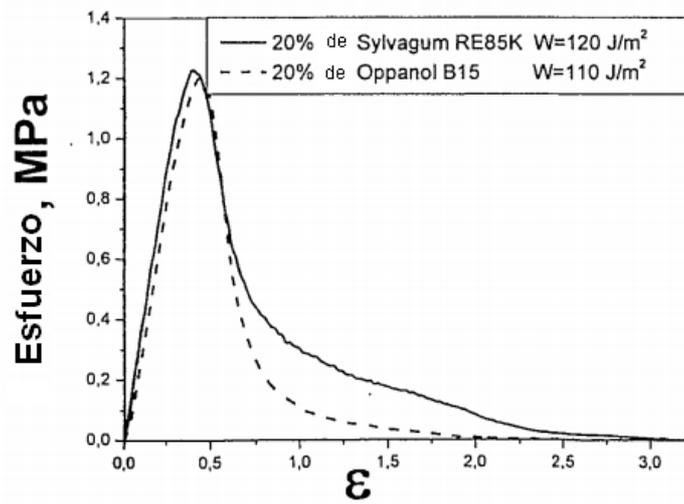


FIG. 10

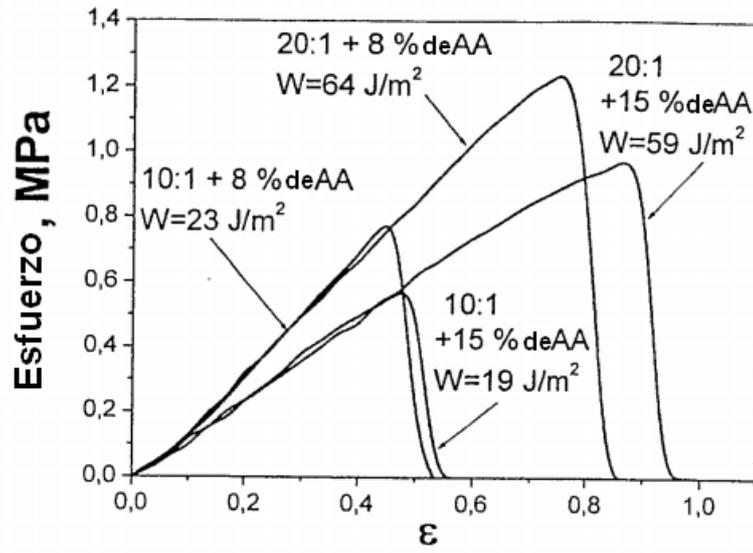


FIG. 11

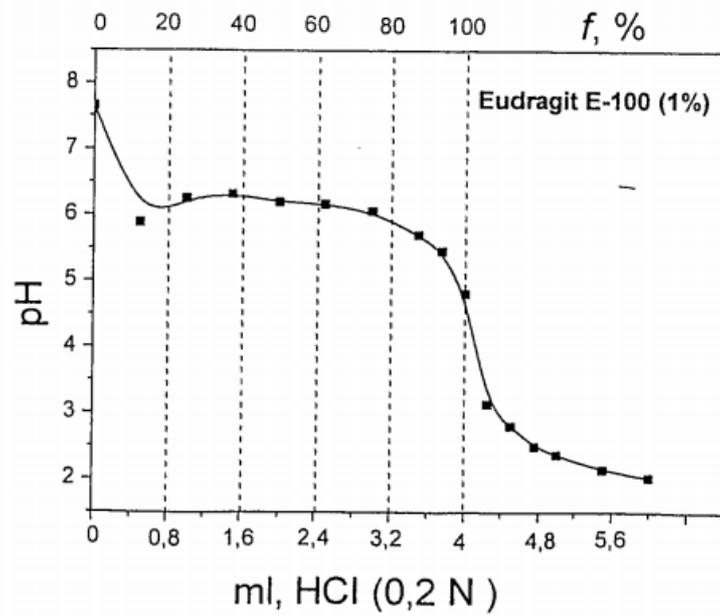


FIG. 12

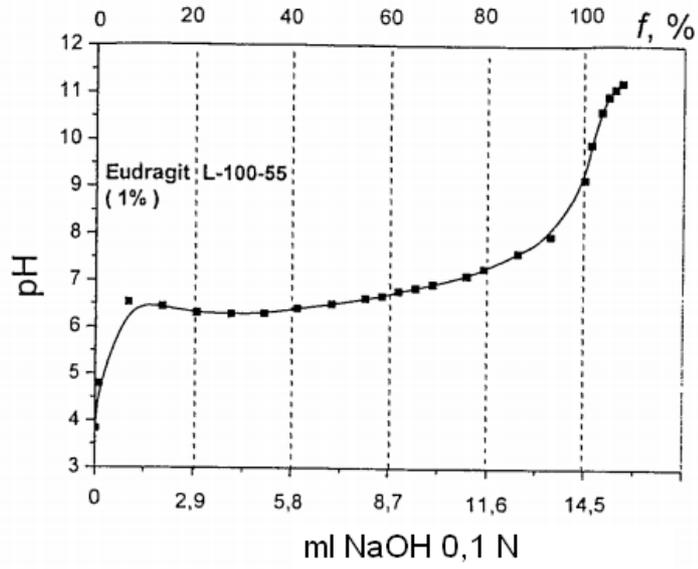


FIG. 13

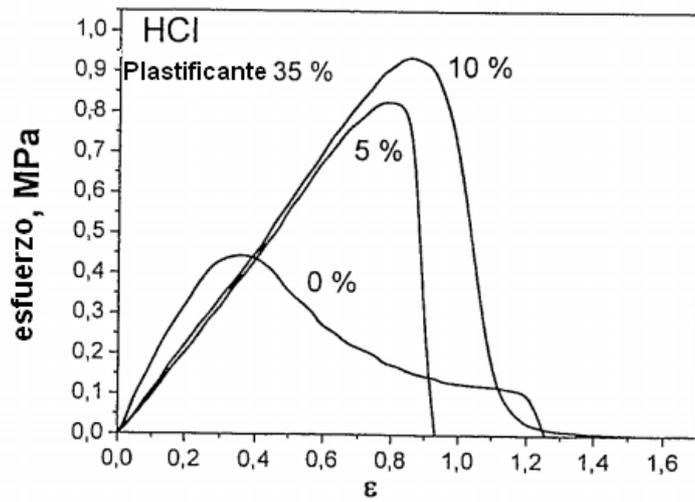


FIG. 14

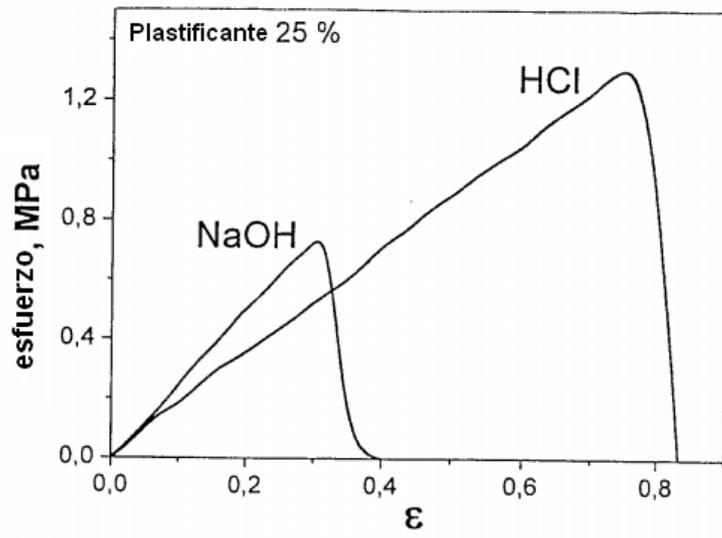


FIG. 15

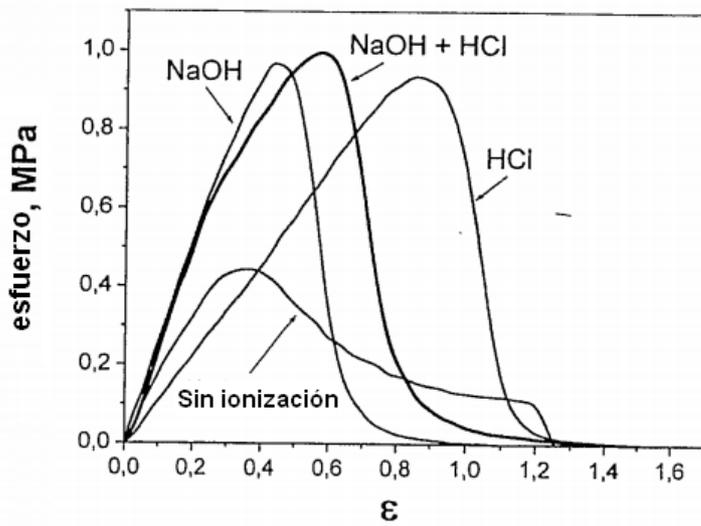


FIG. 16

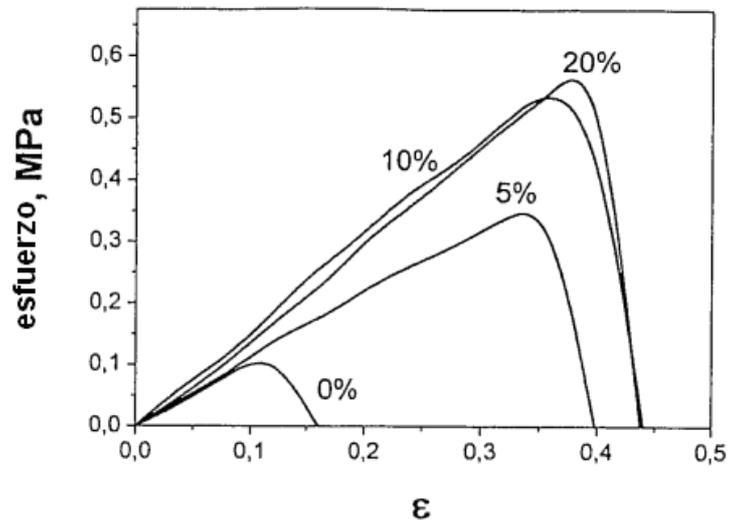


FIG. 17

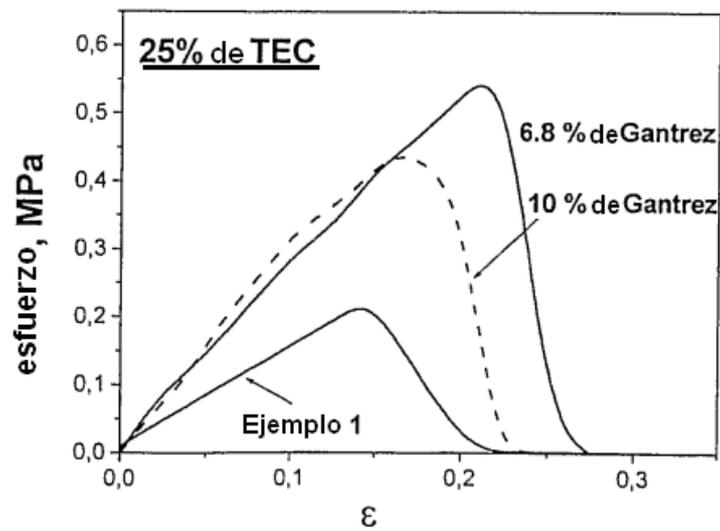


FIG. 18

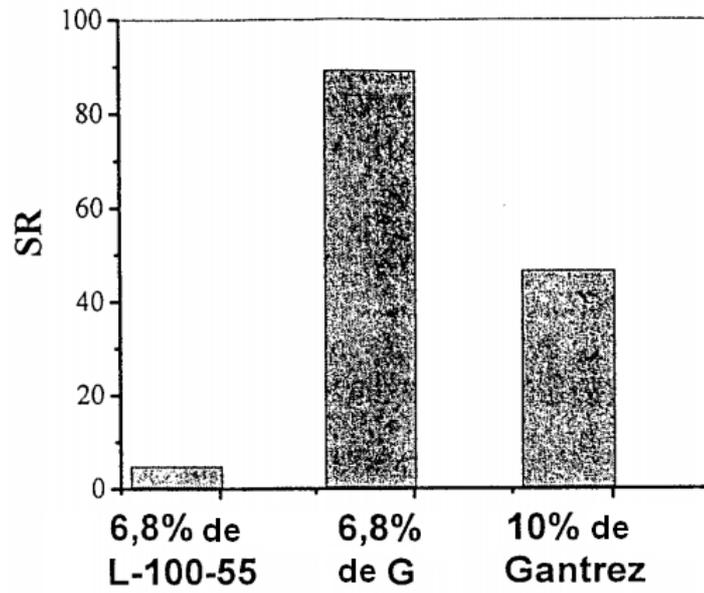


FIG. 19

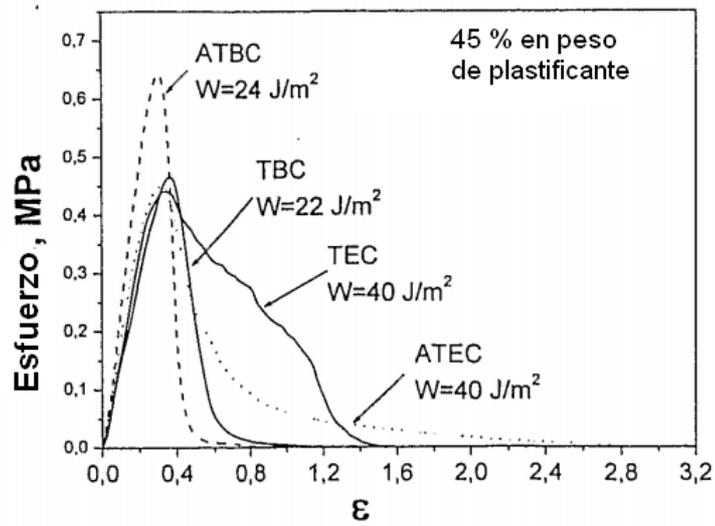


FIG. 20

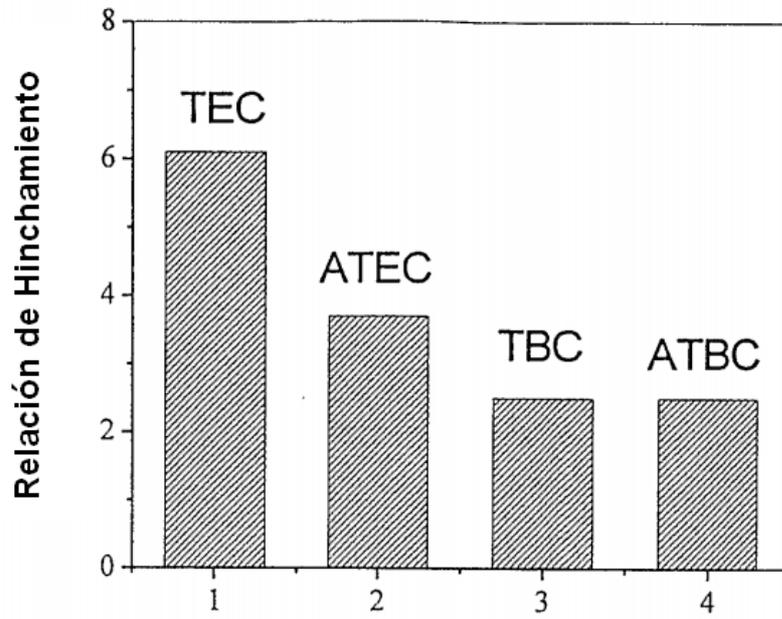


FIG. 21

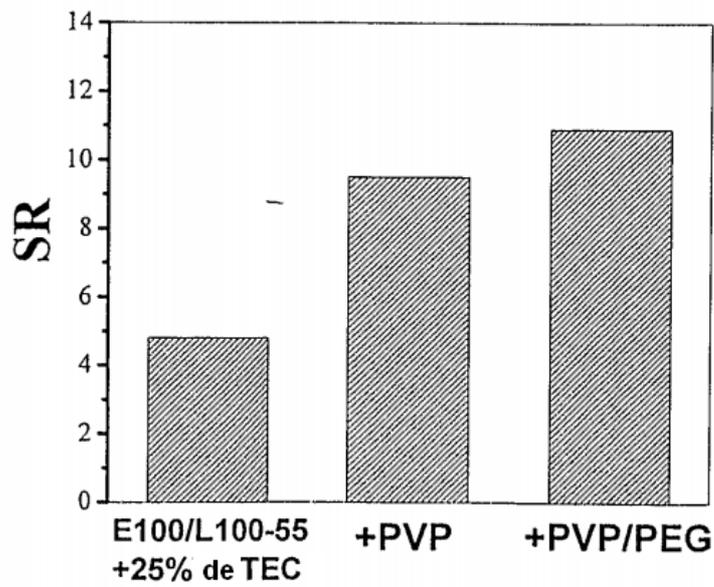


FIG. 22

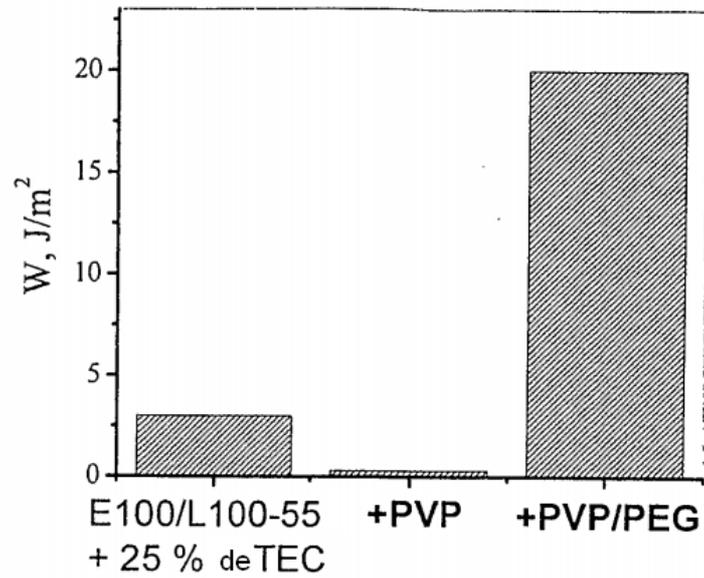


FIG. 23

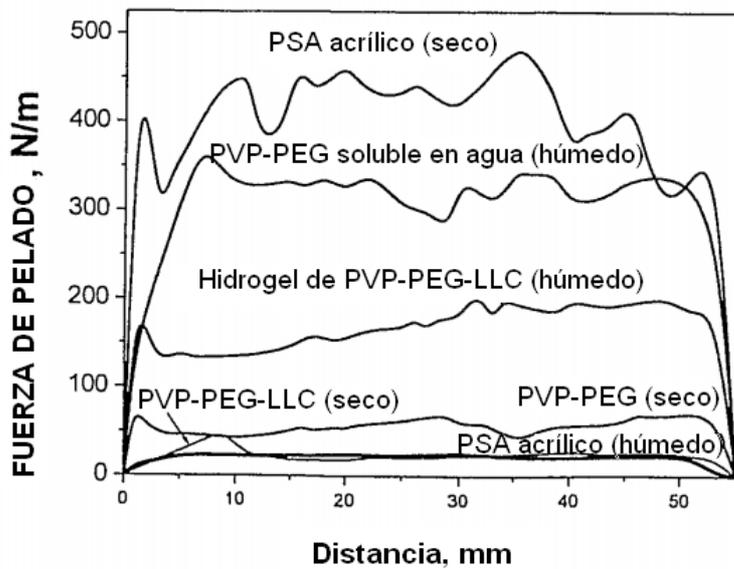


FIG. 24

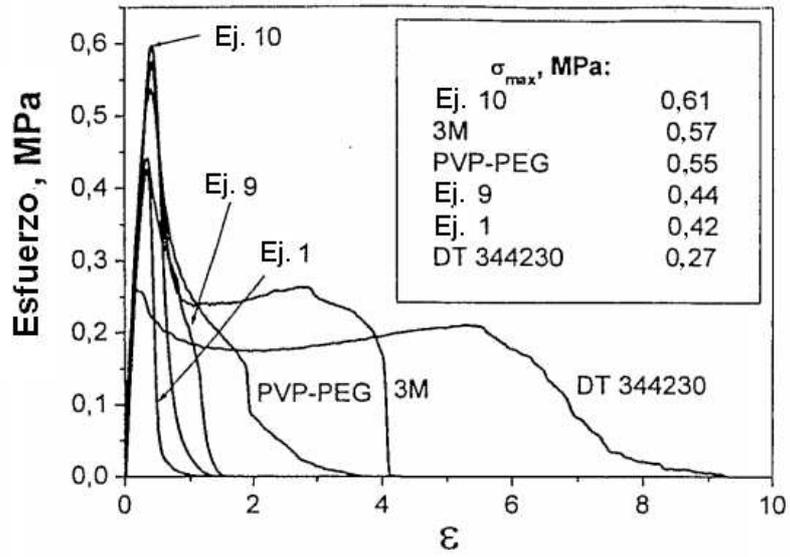


FIG. 25

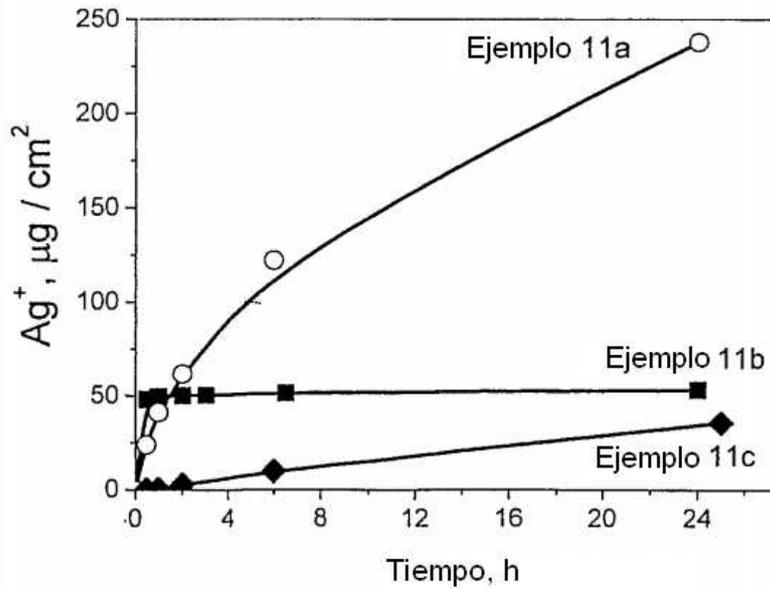


FIG. 26

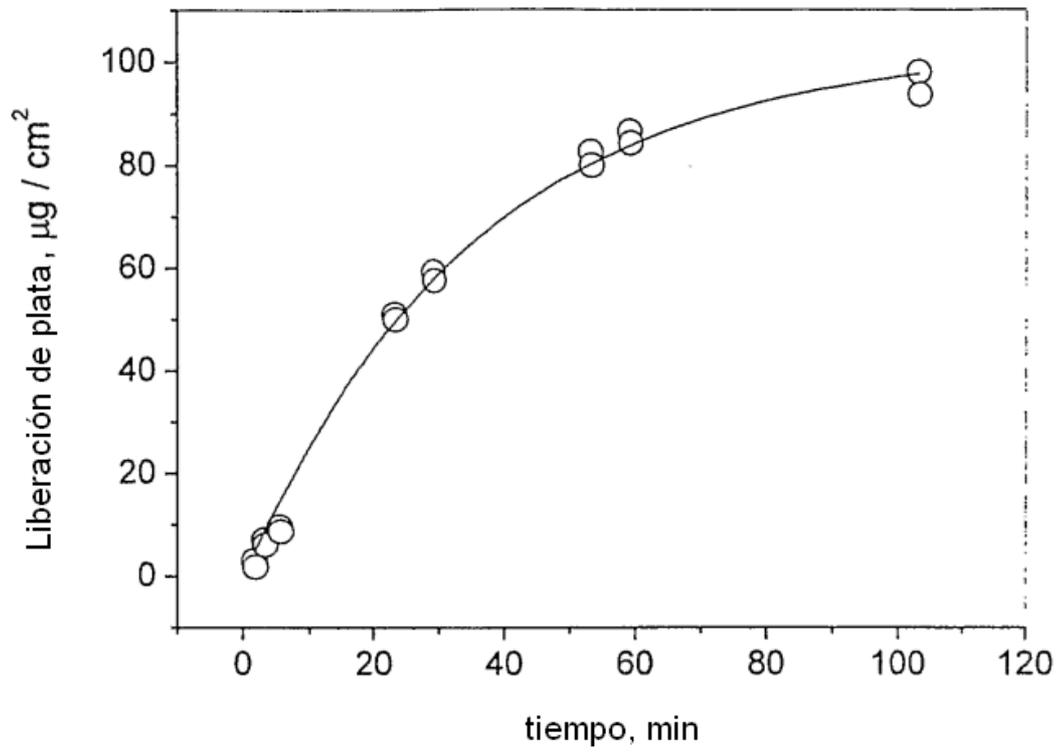


FIG. 27