

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 935 743**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/192** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014** **PCT/US2014/025184**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014** **WO14159801**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014** **E 14719442 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2022** **EP 2968201**

54 Título: **Suministro mejorado de fármacos a partir de adhesivos**

30 Prioridad:

**13.03.2013 US 201361778620 P**

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

**09.03.2023**

73 Titular/es:

**AVERY DENNISON CORPORATION (100.0%)**  
**8080 Norton Parkway**  
**Mentor, OH 44060, US**

72 Inventor/es:

**CARTY, NEAL y**  
**WIBAUX, ANNE MARIE**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

### Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 935 743 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

Suministro mejorado de fármacos a partir de adhesivos

- 5 La presente invención se refiere a una composición adhesiva, a un artículo adaptado para adherirse a piel biológica y liberar al menos un principio activo en la piel, a un método de liberación de al menos un agente activo en una región de interés en la piel biológica, y a un método para aumentar al menos uno de (i) grado de liberación y (ii) tasa de liberación de al menos un agente activo de una composición adhesiva. La presente invención está particularmente dirigida a adhesivos medicinales que contienen uno o más agentes activos farmacéuticos, y más particularmente, la presente invención se refiere a mejorar la liberación y las características de liberación de los principios activos de las composiciones adhesivas.

- 15 Se conocen composiciones adhesivas que liberan uno o más agentes activos. Aunque satisfactorias en ciertos aspectos, algunas composiciones presentan variaciones impredecibles en la tasa de liberación del (de los) principio(s) activo(s). Además, algunas composiciones no son biológicamente compatibles y, por lo tanto, no deben dejarse en contacto con la piel o los tejidos biológicos durante un período de tiempo prolongado, tal como, por ejemplo, más de 24 horas. En el documento EP 2 110 125 A1 se hace referencia a un parche transdérmico que contiene PVP reticulada como material absorbente de agua en la capa matriz.

- 20 Por consiguiente, existe la necesidad de composiciones adhesivas mejoradas que presenten características de liberación predecibles, que sean biológicamente compatibles, y que puedan adaptarse y utilizar fácilmente en una variedad de aplicaciones diferentes.

- 25 La presente invención aborda las dificultades y los inconvenientes asociados a las composiciones previamente conocidas. En general, la presente invención se refiere a mejorar el suministro de fármacos o agentes activos, la tasa de suministro y/o las características de suministro mediante la incorporación de uno o más absorbentes en una composición adhesiva.

- 30 En un aspecto, la presente invención proporciona una composición adhesiva para su uso como un medicamento, en donde el método de liberación de al menos un agente activo en una región de interés en piel biológica comprende: proporcionar un artículo adaptado para su colocación a lo largo de piel biológica, definiendo el artículo al menos una cara; proporcionar una composición adhesiva que incluye un componente adhesivo, del 0,1 % al 50 % de al menos un absorbente, del 0,1 % al 20 % de al menos un agente activo, un vehículo, y al menos un inhibidor de la cristalización, en donde el al menos un agente activo existe en un estado amorfo, estable dentro de la composición adhesiva, el al menos un inhibidor de la cristalización es polivinilpirrolidona, y los diversos componentes se mezclan homogéneamente en una sola masa cohesiva; depositar la composición adhesiva sobre la cara del artículo; y aplicar el artículo a una región de interés en piel biológica, de modo que la composición adhesiva se dirija hacia la región de interés y la cubra. Como se describe en el presente documento, la incorporación de un absorbente en la composición adhesiva que contiene el agente activo, produce una mejora de la liberación y/o de las características de liberación del agente activo de la composición.

- 45 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición adhesiva para su uso como medicamento en donde el aumento de al menos uno de (i) grado de liberación y (ii) tasa de liberación de al menos un agente activo de una composición adhesiva que incluye un componente adhesivo, al menos un agente activo, un vehículo, y al menos un inhibidor de la cristalización, en donde el al menos un agente activo existe en un estado amorfo, estable dentro de la composición adhesiva, el al menos un inhibidor de la cristalización es polivinilpirrolidona, y los diversos componentes se mezclan homogéneamente en una sola masa cohesiva, comprendiendo el método: incorporar al menos un absorbente en la composición adhesiva, de modo que aumenta el grado y/o la tasa de liberación del al menos un agente activo. En determinadas versiones de la presente invención, el grado de liberación y/o la tasa de liberación de un agente activo de una composición que ya incluye un absorbente puede aumentarse incorporando cantidades adicionales de absorbente en la composición.

- 55 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición adhesiva que comprende del 20 % al 90 % de un adhesivo, del 0,1 % al 50 % de al menos un absorbente, del 0,1 % al 20 % de al menos un agente activo, del 0,1 % al 30 % de al menos un inhibidor soluble de la cristalización y del 0,1 % al 30 % de un vehículo, en donde el al menos un agente activo existe en un estado amorfo, estable dentro de la composición adhesiva, el al menos un inhibidor de la cristalización es polivinilpirrolidona, y los diversos componentes se mezclan homogéneamente en una sola masa cohesiva.

- 60 Como adhesivo, la composición adhesiva puede comprender del 30 % al 80 % de un adhesivo termofusible, del 0,5 % al 45 % del al menos un absorbente, del 0,5 % al 10 % del al menos un agente activo, del 0,5 % al 20 % de la polivinilpirrolidona como el al menos un inhibidor de la cristalización y como vehículo del 0,5 % al 20 % de al menos un alcohol polihídrico.

- 65 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un artículo adaptado para adherirse a piel biológica y liberar al menos un agente activo en la piel, definiendo el artículo una superficie y comprendiendo la composición adhesiva de la

presente invención dispuesta sobre al menos una parte de la superficie. Es decir, la composición adhesiva comprende del 20 % al 90 % de un adhesivo, del 0,1 % al 50 % de al menos un absorbente, del 0,1 % al 20 % de al menos un agente activo, del 0,1 % al 30 % de al menos un inhibidor soluble de la cristalización y del 0,1 % al 30 % de un vehículo, en donde el al menos un agente activo existe en un estado amorfo, estable dentro de la composición adhesiva, el al menos un inhibidor de la cristalización es polivinilpirrolidona, y los diversos componentes se mezclan homogéneamente en una sola masa cohesiva.

En el artículo adaptado para adherirse a piel biológica y liberar al menos un principio activo en la piel, la composición adhesiva puede comprender, como adhesivo, del 30 % al 80 % de un adhesivo termofusible, del 0,5 % al 45 % del al menos un absorbente, del 0,5 % al 10 % del al menos un agente activo, del 0,5 % al 20 % de la polivinilpirrolidona como el al menos un inhibidor de la cristalización y como vehículo del 0,5 % al 20 % de al menos un alcohol polihídrico.

La composición adhesiva de la presente invención puede obtenerse mediante un método de formación de la composición adhesiva que libera al menos un agente activo. El método comprende proporcionar un componente adhesivo que incluye el adhesivo y el vehículo. El método también comprende incorporar del 0,1 % al 50 % del al menos un absorbente, del 0,1 % a 20 % del al menos un agente activo y del 0,1 % al 30 % de la polivinilpirrolidona como al menos un inhibidor de la cristalización, en el componente adhesivo, para así formar la composición adhesiva que libera el al menos un agente activo.

## Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico de solubilidad de un agente activo en función de una proporción de dos componentes en las composiciones de acuerdo con una realización de la presente invención.

La figura 2 es un gráfico de flujo de un agente activo de diversas composiciones descritas con mayor detalle en el presente documento, varias de las cuales son de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

La figura 3 es un gráfico de recuperación de un agente activo de diversas composiciones descritas con mayor detalle en el presente documento y de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

Las figuras 4 y 5 son gráficos de elución de un agente activo de diversas composiciones descritas con mayor detalle en el presente documento y de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

En muchas aplicaciones, es deseable incorporar un fármaco u otros agentes activos en una matriz adhesiva para combinar los efectos terapéuticos del fármaco o principio(s) activo(s) con las propiedades amortiguadoras, absorbentes de humedad y protectoras del adhesivo. La presente invención se refiere a la incorporación de uno o más agentes activos en un adhesivo y particularmente en un adhesivo hidrocoloide. Como se describe en el presente documento, se ha descubierto que la incorporación de uno o más absorbentes y/o agentes absorbentes en una composición adhesiva en proporciones particulares y/o junto con otros agentes determinados, mejora la liberación y/o las características de la misma de uno o más activos, agentes activos, fármacos y/o productos farmacéuticos de la composición adhesiva.

Diversos aspectos de la presente invención, denominados regularmente en el presente documento sistemas de "fármaco en adhesivo", incluyen, pero sin limitación, lo siguiente. Los agentes activos se liberan de forma controlada de la composición adhesiva en un medio receptor, tal como, por ejemplo, tejido adyacente o subyacente. Los agentes activos existen en estado estable, amorfo, es decir, en un estado no cristalino, dentro de la composición adhesiva. La cristalización de los agentes activos puede causar variaciones impredecibles en la tasa de liberación del agente activo o en el suministro del fármaco y, por lo tanto, debe evitarse dicha inestabilidad. Las composiciones adhesivas presentan buenas propiedades adhesivas de modo que las composiciones pueden permanecer sobre la piel durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo, 24 horas o más.

En general, la presente invención proporciona determinadas combinaciones de adhesivo, absorbente, fármaco o agente activo, inhibidor de la cristalización y vehículo, para proporcionar los aspectos señalados. Las composiciones adhesivas resultantes proporcionan una característica de liberación del fármaco sin comprometer el rendimiento de absorción o adhesión. Un ejemplo representativo de un agente activo es el ibuprofeno, aunque la presente invención no se limita únicamente al uso de este principio activo. En cambio, como se describe con mayor detalle en el presente documento, en las composiciones de la presente invención, puede incorporarse una amplia gama de agentes activos o combinaciones de agentes activos.

La presente invención proporciona una amplia serie de composiciones adhesivas que pueden adaptarse para liberar de forma controlada uno o más agentes activos de la composición adhesiva. La Tabla 1 mostrada a continuación, enumera composiciones adhesivas y sus componentes de acuerdo con la presente invención. Todos los porcentajes expresados en el presente documento son porcentajes en peso, salvo que se indique lo contrario.

Tabla 1 - Composiciones adhesivas

| Porcentaje en peso | Componente |
|--------------------|------------|
| del 20 % al 90 %   | Adhesivo   |
| del 0,1 % al 50 %  | Absorbente |

(continuación)

| Porcentaje en peso | Componente                     |
|--------------------|--------------------------------|
| del 0,1 % al 20 %  | Agente(s) activo(s)            |
| del 0,1 % al 30 %  | Inhibidor de la cristalización |
| del 0,1 % al 30 %  | Vehículo                       |

## Adhesivo(s)

- 5 En las composiciones adhesivas de acuerdo con la presente invención, puede utilizarse una amplia gama de componentes adhesivos. En general, el adhesivo o componente adhesivo puede ser un adhesivo termofusible. En determinados aspectos, las composiciones de la presente invención pueden comprender un adhesivo termofusible sensible a presión.
- 10 La matriz adhesiva puede estar basada, por ejemplo, en poliisobutileno, caucho de butilo, poliácridatos, poliuretanos, goma de silicona, caucho de goma natural, caucho SBR o éter polivinílico. Pueden utilizarse elastómeros termoplásticos tales como copolímeros en bloque de estireno-isopreno-estireno y copolímeros en bloque de estireno-etileno/propileno-estireno, y estos pueden requerir agentes adherentes y plastificantes opcionales. Se pueden emplear más fácilmente combinaciones o mezclas de elastómeros.
- 15 Particularmente adecuados como bases para los adhesivos sensibles a presión de la presente invención, son los cauchos tales como copolímeros en bloque A-B-A lineales o radiales o mezclas de estos copolímeros en bloque A-B-A con copolímeros en bloque A-B sencillos. Estos copolímeros en bloque pueden estar basados en copolímeros de estirenobutadieno, estireno-isopreno y estireno-dieno hidrogenados, tales como estireno-etileno-butileno.
- 20 Los copolímeros de estireno-dieno adecuados para la práctica de la presente invención, se ilustran mediante una mezcla de copolímero tribloque lineal de estireno/isopreno/estireno y copolímero dibloque lineal de estireno/isopreno. Dicho material está disponible en Shell Chemical como Kraton D-1161 y tiene un contenido de estireno unido de aproximadamente el 15 % y un contenido de dibloque del 17 %. Un segundo ejemplo es una mezcla de copolímero tribloque lineal de estireno/isopreno/estireno y copolímero dibloque lineal de estireno/isopreno disponible en Shell Chemical como Kraton D-1117 y que tiene un contenido de estireno unido de aproximadamente el 17 % y un contenido de dibloque del 33 %.
- 25 Un ejemplo de un copolímero de estireno-dieno hidrogenado adecuado es un elastómero termoplástico que comprende una mezcla de copolímero tribloque y dibloque lineal transparente a base de estireno y etileno/butileno, con un estireno unido del 14 % en masa. Dicho material está comercialmente disponible en Shell Chemical Company como Kraton G-1657. Otro ejemplo es Kraton G-1652 de Shell Chemical Company, que es un elastómero termoplástico compuesto por un copolímero tribloque lineal transparente a base de estireno y etileno-butileno, S-E/B-S, con un contenido de estireno unido de aproximadamente el 30 % en peso. También son adecuados los
- 30 polímeros en los que existe una combinación de bloques químicamente saturados y bloques químicamente insaturados. Por ejemplo, puede ser adecuado un copolímero ramificado que conste de dos cadenas de poliisopreno unidas al bloque medio de caucho de un copolímero tribloque de estireno/etileno-butileno/estireno. Dicho material está disponible en Shell Chemical Company como Kraton Research Product RP6919. Este material tiene un contenido de estireno del 18 %, un contenido de isopreno del 36 % y un contenido de etileno-butileno del 46 % en peso. Además, un
- 35 copolímero sintético bajo en estireno de butadieno y estireno, comúnmente denominado caucho SBR, puede utilizarse como un caucho sólido.
- También son particularmente adecuados los adhesivos acrílicos sensibles a presión, ilustrados mediante un adhesivo termofusible acrílico fabricado por Schenectedy Chemicals y que recibe el nombre de Durotac 401. Otro ejemplo es un
- 40 adhesivo disolvente acrílico de Avery Chemicals denominado Polytex 7600.

## Absorbente(s)

- 45 De manera similar, en las composiciones adhesivas de acuerdo con la presente invención, puede utilizarse una amplia gama de absorbentes. En general, el absorbente incluye uno o más polímeros hidrófilos que son solubles o insolubles pero hinchables en agua, como componente absorbente de humedad. Los polímeros hinchables insolubles adecuados incluyen carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa sódica cristalina, copolímero de injerto de almidón-acrilonitrilo y dextrano reticulado. El polímero hinchable también puede ser un material denominado "súper absorbente" tal como poliácridato sódico de almidón. También pueden incluirse otros polímeros hidratables tales como
- 50 gluten y polímeros de metil vinil éter y ácido maleico y derivados de los mismos. Los polímeros solubles en agua adecuados incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, gelatina, goma guar, goma de algarrobo, colágeno, goma de tragacanto, almidones de goma karaya, goma arábica, ácido algínico y diversas sales de sodio y/o calcio del mismo. Otros absorbentes sintéticos, tales como, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, polivinilpirrolidona, ácido
- 55 poliácrico, acrilatos de polihidroxialquilo, poliácridamidas, polietilenglicoles y polipropilenglicoles de alto peso molecular, pueden ser útiles.

Si el polímero súper absorbente (PSA) se utiliza en las composiciones adhesivas, comprende un polímero absorbente

formador de hidrogel, hinchable en agua, capaz de absorber grandes cantidades de líquidos tales como agua, fluidos corporales (p. ej., orina, sangre), y similares. Además, el PSA puede retener dichos fluidos absorbidos con presiones moderadas. Normalmente, el PSA absorbe muchas veces su propio peso en agua, preferentemente al menos 50 veces, más preferentemente al menos 100 veces, lo más preferentemente al menos 150 veces su peso en agua.

5 Además, el PSA muestra una buena absorción de fluidos salinos bajo carga y una alta capacidad de absorción de fluidos salinos. Normalmente, el PSA absorbe al menos 10 veces, preferentemente al menos 30 veces, más preferiblemente al menos 50 veces su peso en fluido salino. Aunque el PSA es capaz de absorber muchas veces su propio peso en agua y/o solución salina, no se disuelve en estos fluidos.

10 La capacidad del PSA para absorber agua y/o fluido salino está relacionada con el grado de reticulación presente en el PSA. El aumento del grado de reticulación aumenta la capacidad total de retención de fluidos del PSA bajo carga. El grado de reticulación se optimiza preferentemente para obtener una composición en la que se optimizan la tasa y la cantidad de absorbencia. Los PSA preferidos están al menos un 10 %, más preferentemente del 10 % al 50 %, y lo más preferentemente del 20 % al 40 %, reticulados. Los ejemplos de PSA adecuados incluyen ácidos monocarboxílicos y dicarboxílicos  $\alpha,\beta$ -etilénicamente insaturados, reticulados y polimerizados y monómeros de ácido anhídrido, que incluyen, p. ej., ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido crotonico, anhídrido/ácido maleico, ácido itacónico, ácido fumárico, y combinaciones de los mismos.

20 Los polímeros súper absorbentes útiles en la presente invención incluyen, p. ej., polímeros de acrilato reticulados, productos reticulados de copolímeros de alcohol vinílico-acrilato, productos reticulados de alcoholes polivinílicos injertados con anhídrido maleico, productos reticulados de copolímeros de acrilato-metacrílico, productos de saponificación reticulados de copolímeros de acrilato de metilo-acetato de vinilo, productos reticulados de copolímeros de injerto de acrilato de almidón, productos de saponificación reticulados de copolímeros de injerto de acrilonitrilo de almidón, productos reticulados de polímeros de carboximetilcelulosa y productos reticulados de copolímeros de isobutileno-anhídrido maleico, y combinaciones de los mismos.

30 El(los) polímero(s) súper absorbente(s) está(n) normalmente en forma de partículas y es(son) preferentemente esférico(s) y tiene(n) un tamaño promedio de partícula de 1 micrómetro ( $\mu\text{m}$ ) a 400 ( $\mu\text{m}$ ). Preferentemente, las partículas tienen un tamaño promedio de partícula de 20  $\mu\text{m}$  a 200  $\mu\text{m}$ , y más preferentemente de 20  $\mu\text{m}$  a 150  $\mu\text{m}$ . En una realización, el tamaño de partícula de las partículas es inferior a 150  $\mu\text{m}$ , o inferior a 100  $\mu\text{m}$ . Las partículas súper absorbentes útiles, disponibles en el comercio incluyen, p. ej., partículas súper absorbentes de poliácido de sodio disponibles con la serie de nombres comerciales AQUA KEEP que incluyen, p. ej., partículas que tienen un tamaño promedio de partícula de 20  $\mu\text{m}$  a 30  $\mu\text{m}$  disponibles con el nombre comercial AQUA KEEP 1 OSH-NF, partículas que tienen un tamaño promedio de partícula de 200  $\mu\text{m}$  a 300  $\mu\text{m}$  disponibles con el nombre comercial AQUA KEEP 10SH-P, partículas que tienen un tamaño promedio de partícula de 320  $\mu\text{m}$  a 370  $\mu\text{m}$  disponibles con el nombre comercial AQUA KEEP SA60S, partículas que tienen un tamaño promedio de partícula de 350  $\mu\text{m}$  a 390  $\mu\text{m}$  disponibles con los nombres comerciales AQUA KEEP SA60SX, SA55SX  $\pi$  y SA 60SL II, y partículas que tienen un tamaño promedio de partícula de 250  $\mu\text{m}$  a 350  $\mu\text{m}$  disponibles con el nombre comercial AQUA KEEP SA60N TYPE II de Sumitomo Seika Chemicals Co., Ltd. (Japón). También están disponibles los materiales súper absorbentes Luquasorb 1010 y Luquasorb 1030 de BASF, Ludwigshafen, Alemania.

40 Por tanto, resumiendo, el(los) absorbente(s) utilizado(s) en las composiciones adhesivas de la presente invención es(son) normalmente uno o más agentes seleccionados de (i) polímeros hinchables insolubles, (ii) polímeros hidratables, (iii) polímeros solubles en agua, (iv) absorbentes sintéticos, (v) polímeros súper absorbentes y/o (vi) combinaciones de uno cualquiera o más de (i)-(v).

50 Para determinadas realizaciones, es útil utilizar uno o más tipos o grados de carboximetilcelulosa (CMC) en las composiciones y métodos de la presente invención. La CMC es un éter de celulosa compuesto por unidades repetidas de celobiosa. Estas están compuestas por dos unidades de anhidroglucosa (residuos de beta-glucopiranos). Un parámetro utilizado para referirse a los grados de CMC es el grado de polimerización. Este es el número de unidades de anhidroglucosa que se unen a través de enlaces 1,4-glucosídicos. Cada unidad de anhidroglucosa contiene tres grupos hidroxilo. Al sustituir los grupos carboximetilo por algunos de los hidrógenos de los grupos hidroxilo, se obtiene carboximetilcelulosa sódica. El número promedio de grupos hidroxilo sustituidos por unidad de anhidroglucosa se conoce como "grado de sustitución". Si se reemplazan los tres hidroxilos, el grado máximo teórico de sustitución es de 3,0 (imposible de llevar a la práctica).

60 Otro parámetro utilizado en referencia a la CMC es la longitud de cadena promedio o el grado de polimerización. La longitud de cadena promedio (o el grado de polimerización) y el grado de sustitución indicado anteriormente, determinan el peso molecular del polímero de CMC.

Para muchas realizaciones, la CMC utilizada en la presente invención tiene un grado de sustitución de 0,2 a 1,5, y en otras realizaciones, de 0,7 a 1,2. En realizaciones particulares, el grado de sustitución de la CMC es de 0,65 a 0,90. El peso molecular de la CMC está normalmente dentro de un intervalo de 17.000 a 700.000. La presente invención incluye grados de CMC que tienen pesos moleculares inferiores a 17.000 y superiores a 700.000.

En determinadas versiones de la presente invención, un absorbente particularmente útil es la carboximetilcelulosa

sódica comercialmente disponible en diversas fuentes tales como Ashland Chemical con el nombre AQUASORB A500. También se contempla que, en lugar de, o además de, carboximetilcelulosa; en la presente invención, pueda utilizarse hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y sus variantes.

## 5 Agente(s) activo(s)

Adicionalmente, en las composiciones de la presente invención, puede utilizarse una amplia gama de agente(s) activo(s). En general, cualquier activo, agente activo, o combinación de activos y/o agentes activos que sean biológicamente activos y que puedan incorporarse dentro de la composición adhesiva de una manera o forma estable, puede utilizarse. En determinadas versiones de la presente invención, el agente activo es soluble en el vehículo y particularmente en alcohol(es) polihídrico(s) cuando se utilizan como vehículos en las composiciones. En determinadas versiones de la presente invención, el agente activo forma un complejo con el(los) inhibidor(es) de la cristalización, descrito con mayor detalle en el presente documento, que es polivinilpirrolidona de acuerdo con la presente invención. El complejo es normalmente el resultado de un enlace de hidrógeno entre el(los) activo(s) y el(los) inhibidor(es).

En determinados aspectos, el(los) activo(s) puede(n) ser, por ejemplo, analgésicos o analgésicos de fentanilo, butorfanol, morfina, buprenorfina, naloxona, codeína, mentol, salicilato de metilo, alcanfor, capsaicina, ácido acetilsalicílico; anestésicos locales como la lidocaína; fármacos antiacneicos como el ácido retinoico; fármacos antianginosos como la nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, nifedipino, nicardipina; antiarrítmicos como timolol; antibacterianos como amikacina, cefalosporinas, macrólidos, tetraciclinas, quinolonas, nitrofurantoína; anticonvulsivos como carbamazepina, fenobarbital, nitrazepam; antidepresivos como los tricíclicos, bupropión, sertralina, pergolida, fluoxetina; antirreumáticos como diclofenaco, ibuprofeno, piroxicam, ketoprofeno, tiocolchicósido, metotrexato; hormonas sexuales como progesterona, testosterona, estradiol, levonorgestrel; antifúngicos como clotrimazol, ketoconazol, miconazol; antihipertensivos como sotalol, alprenolol, captopril, enalapril, felodipino, nicardipina, reserpina; fármacos anti-hipotiroideos como la tiroxina; antipalúdicos como la artemesina, cinchonidina, primaquina; fármacos antimigrañosos como la ergotamina, sumatriptán, rizatriptán; fármacos antieméticos como la domperidona, clorpromazina, metoclopramida, escopolamina, tetrahidrocannabinoides; aclaradores de la piel como la hidroquinona, hidroquinina; antagonistas de los receptores de dopamina como la pergolida, bromocriptina; relajantes musculares como tiocolchicósido, diazepam; agentes esclerosantes como etanolamina, ricinoleato de sodio; vitaminas como A, B, C, E y precursores o diversos agentes como oxibutinina, finasterida, eritropoyetina. También se contemplan combinaciones de uno o más de estos activos, incluidas combinaciones de estos agentes con otros principios.

## 35 Inhibidor(es) de la cristalización

La presente invención hace uso de uno o más inhibidores de la cristalización en las composiciones. Los inhibidores de la cristalización se usan para mejorar la solubilidad y la estabilidad de los activos en las composiciones. Los inhibidores de la cristalización permiten disolver mayores concentraciones/carga de agentes activos y, una vez disueltos, inhibir la precipitación subsiguiente de los activos fuera de la solución. Mediante el uso de estas estrategias, los inhibidores de la cristalización aumentan así la disponibilidad de los activos para su aplicación a la piel humana durante el suministro transdérmico de fármacos. Aunque sin pretender quedar ligado a teoría alguna en particular, se cree que, dado que en la matriz adhesiva hay más activos solubles disponibles, los inhibidores de la cristalización aumentan indirectamente la cantidad de activos suministrados a la piel. Las altas concentraciones de los principios activos disueltos en la matriz de los sistemas terapéuticos transdérmicos, generalmente posibilitan un alto flujo de principios activos hacia la piel, y a través de la misma, para ayudar en el tratamiento.

Aunque para mejorar la disponibilidad de los activos solvatados para el tratamiento, se puede incorporar una amplia gama de inhibidores de la cristalización, tales como, por ejemplo, polivinilpirrolidona, poliácridamidas, alcoholes polivinílicos, ácidos poliácridílicos, caseínas, gelatinas, poliaminas/poliétileniminas, poliétilenglicoles, celulosa, derivados de celulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, espesantes asociados no de uretano, alginatos de amonio cuaternario, xantano, pectina, goma guar, derivados de goma guar, carragenano, carboxipolimetileno, agar, sorbitoles polietoxilados, metacrilato de butilo, derivados de metacrilato de butilo, metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, metacrilato de metilo, poliaminoamidas, poliaminoimidazolininas, poliéteruretanoaminas, poli(óxido de etileno), ácido poliácridílico, sílice, dióxido de silicio, almidón, derivados de almidón, dextrina, ciclodextrinas, dextrano, ésteres de colofonia, esteroides, ácidos biliares, poliglucosaminas, monoacilgliceroides, monooleato de glicerol, monolinoleato de glicerol, monopalmitato de glicerol, monoestearato de glicerol, monolaurato de glicerol, monocaprilato de glicerol, monocaprato de glicerol, y combinaciones o mezclas de los mismos, el al menos un inhibidor de la cristalización es polivinilpirrolidona (PVP) de acuerdo con la presente invención.

En la presente invención, el inhibidor de la cristalización incluye la polivinilpirrolidona sola o junto con otros inhibidores de la cristalización. La PVP es un polímero higroscópico de color blanco con un débil olor característico. La PVP suele estar en forma de polvo, aunque puede estar en solución, y comprende como unidad base el monómero de N-vinilpirrolidona. Seleccionando condiciones de polimerización adecuadas, puede obtenerse una amplia gama de pesos moleculares, que se extiende desde valores bajos de unos pocos miles de daltons hasta aproximadamente 2,2 millones de dalton, es decir, 2.200 kDa.

- La PVP puede ser un homopolímero o un copolímero, normalmente sintetizado mediante polimerización por radicales libres en agua o alcoholes con un iniciador adecuado de vinilpirrolidona (también conocida como N-vinilpirrolidona, N-vinil-2-pirrolidona y N-vinil-2-pirrolidinona) como unidad monomérica. Los polímeros de PVP incluyen PVP homopoliméricas solubles e insolubles, y copolímeros tales como vinilpirrolidona/acetato de vinilo y vinilpirrolidona/dimetilamino-etilmetacrilato. Los homopolímeros de PVP sustancialmente reticulados son insolubles y generalmente se conocen en la industria farmacéutica con las denominaciones polivinilpirrolidona, crospovidona y PVP. El copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo se conoce generalmente en la industria farmacéutica con las denominaciones copolividon(a), copolividonum o VP-VAc.
- La PVP incluida en la composición adhesiva de la presente invención es soluble. El término "soluble", cuando se usa con referencia a la PVP, significa que el polímero es soluble en agua y generalmente no está sustancialmente reticulado, y tiene un peso molecular promedio en peso de menos de 2.200.000. A diferencia de la mayoría de los polímeros, la PVP soluble se disuelve fácilmente en agua y también en una gran cantidad de disolventes orgánicos, tales como alcoholes, aminas, ácidos, hidrocarburos clorados, amidas y lactamas. Los polímeros de PVP solubles se han identificado en la industria farmacéutica con una variedad de nombres, los más habitualmente utilizados incluyen povidona, polividon(a), polividonum, polividonum, poli(N-vinil-2-pirrolidinona, poli(N-vinilbutirolactama), poli(1-vinil-2-pirrolidona), poli[1-(2-oxo-1-pirrolidinil)etileno]. El homopolímero de PVP es generalmente insoluble en los ésteres, éteres, hidrocarburos y cetonas comunes. Cuando se seca, el homopolímero de PVP soluble es un polvo escamoso ligero, que absorbe hasta un 40 % de su peso en agua.
- La cantidad y el tipo de PVP que se requiere en las realizaciones, normalmente depende de la cantidad y del tipo de fármaco presente en la composición adhesiva, así como del tipo de adhesivos. Normalmente, la PVP está presente en una cantidad del 0,1 % al 30 % en peso del peso de la composición adhesiva total. La PVP soluble para determinadas versiones de la presente invención, tiene un peso molecular promedio en peso de menos de 2.200 kilodalton (kDa), más particularmente de menos de 100 kDa, y más particularmente de menos de 54 kDa. En determinadas versiones, es útil emplear PVP que tenga un peso molecular promedio en peso de 2.000 a 2.200.000 (es decir, de 2 kDa a 2.200 kDa), más particularmente de 5.000 a 100.000 (es decir, de 5 kDa a 100 kDa), y más particularmente de 7.000 a 54.000 (es decir, de 7 kDa a 54 kDa). En determinadas versiones de la presente invención, es útil emplear PVP que tenga determinadas características y/o propiedades. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la PVP tiene un peso molecular promedio en peso (Mw) de 9 a 850 kilodalton (kDa) y un peso molecular promedio en número (Mn) de 2 a 200 kDa. En determinados aspectos, la PVP tiene una temperatura de transición vítrea de 110 °C a 180 °C. Y, en determinadas realizaciones, la PVP tiene un valor K de 15 a 82. También se contempla utilizar PVP que presente todas estas características.
- Como se ha señalado, el al menos un inhibidor de la cristalización es polivinilpirrolidona (PVP). A diferencia de la mayoría de los polímeros, la PVP se disuelve fácilmente en agua y en una gran cantidad de disolventes orgánicos, tales como alcoholes, aminas, ácidos, hidrocarburos clorados, amidas y lactamas. El homopolímero es generalmente insoluble en los ésteres, éteres, hidrocarburos y cetonas comunes.
- La PVP normalmente se sintetiza mediante polimerización por radicales libres de N-vinilpirrolidona en agua o alcoholes con un iniciador adecuado. Seleccionando condiciones de polimerización adecuadas, puede obtenerse una amplia gama de pesos moleculares, extendiéndose desde valores bajos de unos pocos miles de dalton hasta aproximadamente 2,2 millones de dalton.
- En determinadas versiones de la presente invención, es ventajoso utilizar uno o más grados de PVP disponibles comercialmente, como los de la marca comercial LUVITEC<sup>®</sup> de BASF Corporation. BASF ofrece una amplia gama de homopolímeros de vinilpirrolidona con diferentes pesos moleculares (valores K) con el nombre LUVITEC<sup>®</sup> K. Los productos están disponibles en forma de polvo o soluciones acuosas. En la Tabla 2 se enumeran parámetros característicos de grados de LUVITEC<sup>®</sup> K.

Tabla 2 - Grados representativos de PVP

|                                    | Valor K | Contenido de sólidos en % | Valor de pH (solución al 10 %) | Contenido residual de NVP en ppm | Viscosidad Brookfield-RVT en mPa·s a 23 °C |
|------------------------------------|---------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------|
| LUVITEC <sup>®</sup> K 17 en polvo | 15-19   | 95,0-100,0                | 3,0-7,0                        | ≤ 100                            | 80-180 (40/2/100)                          |
| LUVITEC <sup>®</sup> K 30 en polvo | 27-33   | 95,0-100,0                | 3,0-7,0                        | ≤ 100                            | 80-140 (30/1/50)                           |
| LUVITEC <sup>®</sup> K 80 en polvo | 74-82   | 95,0-100,0                | 5,0-8,0                        | ≤ 100                            | 2500-7000 (20/6/100)                       |
| LUVITEC <sup>®</sup> K 85 en polvo | 84-88   | 95,0-100,0                | 5,0-9,0                        | ≤ 100                            | 5000-20000 (20/6/50)                       |

(continuación)

|                                           | Valor K | Contenido de sólidos en % | Valor de pH (solución al 10 %) | Contenido residual de NVP en ppm | Viscosidad Brookfield-RVT en mPa·s a 23 °C |
|-------------------------------------------|---------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------|
| LUVITEC® K 90 en polvo                    | 88-92   | 95,0-100,0                | 5,0-9,0                        | ≤ 100                            | 10000-25000 (20/7/100)                     |
| LUVITEC® K 90 HM en polvo                 | 92-96   | 95,0-100,0                | 5,0-9,0                        | ≤ 100                            | 15000-30000 (20/7/100)                     |
| LUVITEC® K 30 solución de aprox. 30 %     | 27-33   | 29,0-31,0                 | 4,0-8,0                        | ≤ 100                            | 80-140 (30/1/50)                           |
| LUVITEC® K 60 solución de aprox. 35 %     | 52-62   | 34,0-36,0                 | 7,0-9,0                        | ≤ 300                            | 2000-20000 (35/6/50)                       |
| LUVITEC® K 85 CQ solución de aprox. 20 %  | 83-88   | 19,0-21,0                 | 7,0-9,0                        | ≤ 100                            | 5000-15000 (20/6/50)                       |
| LUVITEC® K 90 CQ solución de aprox. 10 %  | 90-98   | 9,5-10,5                  | 7,0-9,0                        | ≤ 50                             | 300-1500 (10/4/100)                        |
| LUVITEC® K 90 solución de aprox. 20 %     | 90-98   | 19,0-21,0                 | 7,0-9,0                        | ≤ 100                            | 10000-40000 (20/7/100)                     |
| LUVITEC® K 115 CQ solución de aprox. 10 % | 114-130 | 10,5-11,5                 | 7,0-9,0                        | ≤ 50                             | 2000-5000 (11/6/100)                       |

La Tabla 3 mostrada a continuación, presenta las propiedades habituales de diversos grados de PVP comercialmente disponibles con el nombre comercial LUVITEC.

5

Tabla 3 - Propiedades habituales de PVP

| LUVITEC®                                                                | K 17             | K 30 | K 60                                                                 | K 80   | K (85) | K (90) | K 90 HM | K 115                         |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------|------|----------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|---------|-------------------------------|
| Peso molecular (CPG, Cromatografía por Permeación de Gel):<br>Mw en kDa | 9                | 50   | 450                                                                  | 850    | 1100   | 1400   | 1800    | 2200                          |
| Mn en kDa                                                               | 2                | 14   | 140                                                                  | 200    | 250    | 325    | 375     | 400                           |
| Contenido de cenizas en %*                                              |                  |      |                                                                      | ≤ 0,02 |        |        |         |                               |
| Viscosidad Rel. (1 % en agua, viscosímetro capilar a 23 °C)             | 1,09 (5 %: 1,53) | 1,25 | 1,93                                                                 | 3,09   | 3,74   | 5,09   | 5,69    | 12,1 (0,1 %: 1,33)            |
| Temperatura de transición vítrea en °C (DSC)                            | 110              | 175  | 175                                                                  | 180    | 180    | 180    | 180     | 180                           |
| Tamaño de partícula en µm (Sympatec-Helos Rodos)                        |                  |      |                                                                      |        |        |        |         |                               |
| X <sub>10</sub> %                                                       | 15               | 25   | Solo disponible como solución                                        | 60     | 90     | 90     | 90      | Solo disponible como solución |
| X <sub>50</sub> %                                                       | 25               | 75   |                                                                      | 160    | 180    | 180    | 180     |                               |
| X <sub>90</sub> %                                                       | 100              | 130  |                                                                      | 320    | 350    | 350    | 350     |                               |
| Color (solución al 10 %, de acuerdo con la Farmacopea Europea)          |                  |      | Más brillante que BY5/B5/R6                                          |        |        |        |         |                               |
| Absorción de humedad a saturación en %                                  |                  |      | 20 (50 % de humedad rel., 23 °C)<br>40 (75 % de humedad rel., 23 °C) |        |        |        |         |                               |

En determinadas versiones de la presente invención, es útil emplear PVP que tenga determinadas características y/o



propiedades. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la PVP tiene un peso molecular promedio en peso (Mw) de 9 a 850 kDa, y un peso molecular promedio en número (Mn) de 2 a 200 kDa. En determinados aspectos, la PVP tiene una temperatura de transición vítrea de 110 °C a 180 °C. Y, en determinadas realizaciones, la PVP tiene un valor K de 15 a 82. También se contempla utilizar PVP que presente todas estas características.

5

Vehículo(s)

Además, en las composiciones de la presente invención, puede utilizarse una amplia gama de vehículos, transportadores y/o disolventes. En general, en las composiciones de la presente invención pueden utilizarse uno o más alcoholes polihídricos. Como ejemplos adecuados de alcoholes polihídricos se incluyen alcoholes dihidricos, tales como etilenglicoles, polietilenglicoles, propilenglicoles, 1,3- y 1,4-butanodiol, 1,6-hexanodiol, dietilenglicol, bis(hidroximetil)ciclohexano, bis(hidroxietil)benceno, bisfenol A hidrogenado, bisfenol F hidrogenado, politetrametilenglicoles, dioles de poliéster y polisiloxanos terminados en silanol; alcoholes trihidricos, tales como glicerol, trimetilol propano, trimetilol etano, 1,2,3-butano triol, 1,2,6-hexanotriol y trioles de poliéster; y alcoholes polihídricos que tienen de 4 a 8 o más grupos hidroxilo, tal como pentaeritritol, diglicerol,  $\alpha$ -metilglucósido, sorbitol, xilitol, manitol, glucosa, fructosa, sacarosa y similares. Sin embargo, se apreciará que la presente invención incluye el uso de otros vehículos, transportadores y/o disolventes en lugar de, o además de estos alcoholes polihídricos.

Aspectos adicionales

20

En ciertas realizaciones, la composición adhesiva es un adhesivo hidrocoloide. Una formulación de adhesivo hidrocoloide base generalmente comprende un adhesivo termofusible mezclado con un absorbente tal como carboximetilcelulosa (CMC) sódica, gelatina, pectina, alginato, súper absorbente de poliácido, o similares. Otras resinas de hidrocarburos, tal como poliisobutileno, también pueden incluirse para ajustar las propiedades del adhesivo. Cualquiera de estas formulaciones puede seleccionarse para el adhesivo base en una aplicación de suministro de fármacos de acuerdo con la presente invención.

25

Para un suministro eficaz del fármaco, es ventajoso incorporar un alcohol polihídrico que actúe principalmente como vehículo en el que se disuelve realmente el fármaco, pero también puede tener una función secundaria como potenciador de la penetración en la piel. El propilenglicol es un ejemplo de un alcohol polihídrico que sirve para ambos propósitos. Otros ejemplos de vehículos de alcohol polihídrico incluyen glicerol y polietilenglicoles, normalmente con pesos moleculares entre 200 y 1.000 Da, o cualquier mezcla de los mismos.

30

De acuerdo con la presente invención, para estabilizar el fármaco o el(los) agente(s) activo(s), se incluye polivinilpirrolidona como un inhibidor de la cristalización particular. La polivinilpirrolidona (PVP) puede incluir homopolímeros de PVP solubles de bajo peso molecular. La PVP también puede aumentar la viscosidad de la fase de poliol, en algunos casos creando un gel, para impedir que la fase de poliol migre y se separe de la matriz adhesiva.

35

Una vez mezclados, estos principios, p. ej., ciertos alcoholes polihídricos y ciertos agentes de PVP, forman un sistema multifásico complejo en el que los diversos componentes normalmente forman dominios separados pero, sin embargo, se mezclan homogéneamente en una sola masa cohesiva.

40

Ante estos aspectos, la presente invención proporciona una formulación de adhesivo hidrocoloide como se muestra a continuación en la Tabla 4. El agente activo puede ser, por ejemplo, ibuprofeno.

45

Tabla 4- Composiciones adhesivas representativas

| Porcentaje en peso | Componente                                                  |
|--------------------|-------------------------------------------------------------|
| del 30 % al 80 %   | Adhesivo termofusible                                       |
| del 0,5 % al 45 %  | Absorbente                                                  |
| del 0,5 % al 10 %  | Agente(s) activo(s)                                         |
| del 0,5 % al 20 %  | Polivinilpirrolidona (PVP) (inhibidor de la cristalización) |
| del 0,5 % al 20 %  | Alcohol Polihídrico (Vehículo)                              |

En ciertas realizaciones, el adhesivo termofusible incluye copolímeros de estireno-isopreno, el alcohol polihídrico es propilenglicol, la PVP es un homopolímero soluble con un peso molecular inferior a 60 kDa y el absorbente es carboximetilcelulosa (CMC) sódica.

50

Perceptiblemente, estas mezclas se pueden combinar y extrudir a temperaturas inferiores a 75 °C, que es la temperatura crítica de descomposición térmica de muchos activos como el ibuprofeno. Esta es una característica única que no puede conseguirse con adhesivos acrílicos a base de disolventes debido a las altas temperaturas de secado que suelen requerir dichos adhesivos. En ciertas aplicaciones, los adhesivos pueden prepararse incorporando los diversos componentes a temperaturas en un intervalo de 60 °C a 70 °C.

55

La PVP mejora la solubilidad de ciertos activos como el ibuprofeno en propilenglicol, como se muestra en la Figura 1.

En ausencia de PVP, la concentración de saturación a temperatura ambiente es del 17,3 % en peso de ibuprofeno en propilenglicol. La solubilidad del ibuprofeno aumenta al 27,7 % en peso cuando el vehículo se cambia a una mezcla de propilenglicol al 75 % y PVP al 25 % (BASF LUVITEC K17, Mw habitual de aproximadamente 9.000 Da). La solubilidad mejorada permite aumentar la carga de fármaco u otro(s) activo(s) sin riesgo de cristalización.

Una mezcla de propilenglicol y PVP también mejora la cinética de liberación de ibuprofeno, como se muestra en la Figura 2. En comparación con una mezcla de ibuprofeno con adhesivo termofusible solo, o en comparación con una mezcla de ibuprofeno con adhesivo termofusible y absorbente; las mezclas que incorporan combinaciones de PVP/propilenglicol tienen tasas de liberación aproximadamente 50 % más altas. Específicamente, la Figura 2 ilustra el flujo de ibuprofeno liberado de diversas formulaciones adhesivas, medido usando celdas de difusión de Franz que emplean una membrana limitadora de velocidad de silicona y etanol al 40 %/solución salina como solución receptora. En la Figura 2, la composición A es ibuprofeno al 5 % en un adhesivo termofusible. La composición B es ibuprofeno al 5 % en un adhesivo termofusible que contiene CMC. La composición C es ibuprofeno al 5 % en un adhesivo termofusible que contiene CMC y una mezcla de PVP al 17 % en propilenglicol. Además, la composición D es ibuprofeno al 5 % en un adhesivo termofusible que contiene CMC y una mezcla de PVP al 43 % en propilenglicol. Las composiciones C y D representan realizaciones de la presente invención.

Las formulaciones que contienen PVP son más estables en términos de cristalización de ibuprofeno en comparación con sus homólogas que no contienen PVP. La calorimetría diferencial de barrido de una formulación de ibuprofeno al 5 % que contiene propilenglicol al 10 % y CMC al 34 % revela una transición térmica que no existe en una formulación equivalente que contiene PVP. La transición se atribuye a la fusión de los cristales contenidos en este material no presentes en los materiales que contienen PVP.

De acuerdo con la presente invención, la adición de uno o más absorbentes confiere una ventaja inesperada más allá de simplemente permitir que la formulación absorba fluido. La liberación del fármaco también mejora gracias a la inclusión de un material absorbente. En determinadas versiones de la presente invención, el grado de liberación del uno o más agentes activos aumenta más que el aumento de la cantidad del absorbente. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el grado de liberación (o la tasa de liberación, en determinadas versiones), puede aumentarse en un 10 % al aumentar la cantidad de absorbente en la composición adhesiva en menos de un 10 %, tal como, por ejemplo, un 5 %. Este aspecto puede expresarse en términos de factores de multiplicación. Por ejemplo, en determinadas versiones de la presente invención, al aumentar la cantidad de absorbente en la composición adhesiva en un factor de 2,0 (o 200 %), el grado de liberación de un agente activo, tal como ibuprofeno, aumenta en un factor superior a 2,0 (o superior al 200 %).

Otra ventaja particular de las composiciones de la presente invención es que las composiciones pueden procesarse a bajas temperaturas. Esto es particularmente importante para un fármaco como el ibuprofeno, que se degrada a 75 °C. En determinadas versiones de la presente invención, las composiciones pueden procesarse a 65-70 °C. Para un sistema basado en disolvente, por ejemplo, la composición resultante tendría que procesarse a temperaturas mucho más altas para secarla o eliminar el vehículo o el disolvente. De manera similar, los termofusibles de caucho se procesarían a temperaturas de aproximadamente 150 °C.

Además de presentar las propiedades mencionadas anteriormente, en realizaciones particulares de la presente invención, las composiciones adhesivas también presentan una característica de capacidad de manipulación de fluidos relativamente alta. La característica de capacidad de manipulación de fluidos relativamente alta se presenta en una o más formas de la siguiente manera.

En un aspecto, la capacidad de manipulación de fluidos relativamente alta de las composiciones adhesivas de la presente invención está indicada por las composiciones que presentan una absorción estática de al menos 50 g/m<sup>2</sup>/24 horas. En determinadas versiones de la presente invención, las composiciones adhesivas presentan una absorción estática de al menos 100 g/m<sup>2</sup>/24 horas; de al menos 500 g/m<sup>2</sup>/24 horas; de al menos 1.000 g/m<sup>2</sup>/24 horas; de al menos 2.500 g/m<sup>2</sup>/24 horas; y en ciertas realizaciones de al menos 5.000 g/m<sup>2</sup>/24 horas. En determinadas versiones, los adhesivos presentan una absorción estática de 5.000 a 10.000 g/m<sup>2</sup>/24 horas.

En otro aspecto, las características de manipulación de fluidos relativamente altas de las composiciones adhesivas se indican por su tasa de transmisión de vapor de humedad (TTVH). En general, la TTVH de las composiciones adhesivas de la presente invención es de al menos 25 g/m<sup>2</sup>/24 horas. En determinadas realizaciones de la presente invención, las composiciones adhesivas presentan valores de TTVH de al menos 50 g/m<sup>2</sup>/24 horas; al menos 100 g/m<sup>2</sup>/24 horas; al menos 200 g/m<sup>2</sup>/24 horas; al menos 350 g/m<sup>2</sup>/24 horas; y en determinadas versiones, mayores de 500 g/m<sup>2</sup>/24 horas. En determinadas versiones, las composiciones adhesivas presentan una TTVH de 500 a 1000 g/m<sup>2</sup>/24 horas.

En determinadas versiones de la presente invención, las composiciones adhesivas presentan una absorción estática de al menos 500 g/m<sup>2</sup>/24 horas y un valor de TTVH de al menos 25 g/m<sup>2</sup>/24 horas. En el presente documento se proporciona una descripción para determinar la absorción estática y la TTVH.

## Métodos

En el presente documento se desvela un método para formar una composición adhesiva que libera al menos un agente activo. El método comprende proporcionar un componente adhesivo que incluye un adhesivo y un vehículo. En el presente documento se describen el adhesivo y el vehículo. El método también comprende incorporar del 0,1 % al 50 % de al menos un absorbente, del 0,1 % al 20 % de al menos un agente activo y del 0,1 % al 30 % de al menos un inhibidor de la cristalización en el componente adhesivo para formar así una composición adhesiva que libere el al menos un agente activo. El(los) absorbente(s), el(los) agente(s) activo(s) y el(los) inhibidor(es), es(son) como se describe(n) en el presente documento. Los diversos componentes pueden incorporarse entre sí, mezclarse y/o combinarse de otro modo mediante técnicas u operaciones conocidas en la materia, de modo que los diversos componentes se mezclen homogéneamente en una sola masa cohesiva.

La presente invención también proporciona una composición adhesiva para su uso como un medicamento en un método de liberación de al menos un agente activo en una región de interés, tal como, por ejemplo, sobre piel biológica. El método comprende proporcionar un artículo adaptado para su colocación a lo largo de piel biológica. El artículo generalmente define al menos una cara. El método también comprende proporcionar una composición adhesiva que incluye un componente adhesivo, del 0,1 % al 50 % de al menos un absorbente, del 0,1 % al 20 % de al menos un agente activo, un vehículo y al menos un inhibidor de la cristalización. El método comprende además depositar la composición adhesiva sobre la cara del artículo. Además, el método comprende aplicar el artículo a una región de interés en piel biológica, de modo que la composición adhesiva se dirija hacia la región de interés y la cubra. El(los) agente(s) activo(s) se libera(n) de la composición adhesiva y se transfiere(n) a la región de interés, tal como una herida u otra región en piel biológica. Los componentes de la composición adhesiva son como se describen en el presente documento.

En ciertas realizaciones, las composiciones adhesivas de la presente invención presentan valores particulares de desprendimiento en polietileno y/o valores particulares de adherencia. La medición de estas propiedades se describe con mayor detalle en el presente documento junto con diversas evaluaciones descritas en el mismo. En determinadas versiones, las composiciones adhesivas presentan un valor de desprendimiento en polietileno de al menos 0,197 N/cm (0,5 /pulgada), más particularmente de al menos 0,591 N/cm (1,5 N/pulgada), y más particularmente de al menos 0,985 N/cm (2,5 N/pulgada). En determinadas versiones, las composiciones adhesivas presentan un valor de adherencia de al menos 3,94 N/cm (10 N/pulgada), más particularmente de al menos 9,84 N/cm (25 N/pulgada), y más particularmente de al menos 15,7 N/cm (40 N/pulgada).

## Artículos medicinales

Las composiciones adhesivas descritas en el presente documento, pueden utilizarse junto con una amplia gama de artículos medicinales. Los ejemplos no limitantes de dichos artículos incluyen apósitos para heridas, apósitos quirúrgicos, vendajes medicinales, cintas deportivas, cintas quirúrgicas, sensores, electrodos, dispositivos de ostomía o componentes relacionados tales como anillos de sellado, catéteres, accesorios conectores, conos de conexión de catéter, adaptadores de catéter, tubos de suministro de líquidos, alambres y cables eléctricos, componentes de terapia de heridas por presión negativa (THPN), drenajes quirúrgicos, componentes de drenaje de heridas, apósitos para vías intravenosas, prótesis, bolsas para estomas, parches bucales, parches transdérmicos, dentadura postiza, pelucas, vendajes, pañales, relleno medicinal, por ejemplo, relleno de liposucción, almohadillas sanitarias, almohadillas para callos y callosidades, almohadillas amortiguadoras y protectoras de ampollas, almohadillas amortiguadoras para los dedos de los pies y almohadillas para proteger y amortiguar sitios de inserción de cánulas tales como cánulas de traqueotomía. Los artículos medicinales incluyen una o más regiones o superficies a las que se aplican las composiciones adhesivas de la presente invención. La formación de una capa, recubrimiento u otra región de adhesivo en un artículo, permite que el artículo se adhiera a una amplia gama de superficies, incluida la piel. Se entenderá que la presente invención no se limita a ninguno de estos artículos. En cambio, la presente invención incluye el uso de las composiciones adhesivas con otros artículos además de los mencionados en el presente documento. Los artículos medicinales también pueden incluir una o más capas que cubran la capa adhesiva o un recubrimiento, tal como un revestimiento de liberación.

## Ejemplos

Se llevaron a cabo evaluaciones para evaluar varias composiciones adhesivas de acuerdo con la presente invención. Los materiales utilizados en las composiciones adhesivas fueron los siguientes.

Adhesivo: T2650 (Avery Dennison), adhesivo termofusible de estireno-isopreno;

Absorbente: AQUASORB A500 (Ashland), carboximetilcelulosa sódica;

PVP: LUVITEC K17 (BASF), homopolímero de PVP soluble con un peso molecular promedio de 9 kDa;

Fármaco: Ibuprofeno (BASF), calidad USP (forma siglada de *United States Pharmacopeia*, Farmacopea de los Estados Unidos);

Vehículo: propilenglicol.

Se prepararon tres formulaciones adhesivas diferentes de la siguiente manera:

- 5        ibuprofeno al 5 %, propilenglicol al 10 %, PVP al 2 % (Formulación 1)
- ibuprofeno al 5 %, propilenglicol al 10 %, PVP al 5 % (Formulación 2)
- 10        ibuprofeno al 5 %, propilenglicol al 10 %, PVP al 7,5 % (Formulación 3)

10        En una primera serie de ensayos, se añadió absorbente al 17 % (siendo el resto de la mezcla adhesivo), y en una segunda serie se añadió absorbente al 34 %. Las muestras se sumergieron en una mezcla de etanol y agua durante dos horas y después se tomaron muestras del disolvente para medir la cantidad total de ibuprofeno extraída de la mezcla. En los tres casos, incluyendo absorbente al 34%, se recuperó más del doble de ibuprofeno, como se muestra en la Figura 3. Específicamente, como se muestra en la Figura 3, la recuperación de ibuprofeno para las formulaciones 1 y 3, que contenían absorbente al 17 %, fue de aproximadamente 30 % y 26 %, respectivamente; y para las mismas formulaciones, que contenían absorbente al 34 %, la recuperación de ibuprofeno aumentó a casi 70 % y a aproximadamente 66 %, respectivamente. Estas ganancias fueron mayores que el aumento relativo de la proporción de absorbente, es decir, del 17 % al 34 %.

20        Por tanto, en determinados aspectos, la presente invención proporciona métodos para aumentar el grado de liberación de uno o más activos en una composición adhesiva aumentando la cantidad o la proporción de absorbente en la composición. En determinadas versiones, el aumento de la cantidad de absorbente en la composición adhesiva en un factor de 2,0 hace que el grado de liberación de ibuprofeno aumente en un factor superior a 2,0. A sí mismo, el aumento de la cantidad o proporción de absorbente también aumenta la tasa y el grado de liberación de ibuprofeno como se detalla en la siguiente evaluación.

25        En otra evaluación, se investigó el efecto del absorbente sobre la liberación de ibuprofeno. En esta evaluación, se preparó una serie de formulaciones utilizando T2560 (adhesivo termofusible), AQUASORB A500 (absorbente de carboximetilcelulosa sódica), propilenglicol y diversos grados de polivinilpirrolidona (LUVITEC K80, LUVITEC K30 y LUVITEC K17 de BASF). En cada formulación se incluyó ibuprofeno al 5 %.

30        La elución del ibuprofeno se midió sumergiendo una cantidad o "parche" de adhesivo en una mezcla de etanol al 40 % en solución salina (NaCl al 0,8 % en agua), y tomando muestras de la fase líquida después de 2 horas y nuevamente después de 6 horas. La concentración de ibuprofeno en la solución se midió mediante HPLC (*high performance liquid chromatography*, cromatografía líquida de alta eficacia) y este valor se utilizó para calcular el ibuprofeno liberado del parche como porcentaje del ibuprofeno total contenido en el parche. En la Tabla 5 a continuación se muestra la lista de formulaciones y resultados. Se realizó un análisis de efectos principales utilizando el programa informático estadístico MINITAB® de Minitab Inc. que reveló que mayores cantidades de A500 conducían a una mayor liberación de ibuprofeno. En referencia a las Figuras 4 y 5, en promedio, duplicar la cantidad de A500 del 17 % al 34 % condujo a un aumento sustancial de la elución de ibuprofeno después de 2 y 6 horas de tiempo de inmersión.

Tabla 5 - Formulaciones representativas y resultados de elución

| Id de la formulación                      | Adhesivo termofusible T2560 | Absorbente A500 | Propilenglicol | LUVITEC K80 PVP | LUVITEC K30 PVP | LUVITEC K17 PVP | Ibuprofeno | Elución a las 2 horas [% de ibu total] | Elución a las 6 horas [% de ibu total] |
|-------------------------------------------|-----------------------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| 1                                         | 66,00 %                     | 17,00 %         | 10,0 %         | 2,0 %           | 0,00 %          | 0,00 %          | 5,00 %     | 20                                     | 30                                     |
| 2                                         | 49,00 %                     | 34,00 %         | 10,0 %         | 2,0 %           | 0,00 %          | 0,00 %          | 5,00 %     | 56                                     | 79                                     |
| 3                                         | 63,00 %                     | 17,00 %         | 10,0 %         | 5,0 %           | 0,00 %          | 0,00 %          | 5,00 %     | 32                                     | 29                                     |
| 4                                         | 46,00 %                     | 34,00 %         | 10,0 %         | 5,0 %           | 0,00 %          | 0,00 %          | 5,00 %     | 31                                     | 59                                     |
| 5                                         | 60,50 %                     | 17,00 %         | 10,0 %         | 7,5 %           | 0,00 %          | 0,00 %          | 5,00 %     | 17                                     | 25                                     |
| 6                                         | 43,50 %                     | 34,00 %         | 10,0 %         | 7,5 %           | 0,00 %          | 0,00 %          | 5,00 %     | 20                                     | 39                                     |
| 7                                         | 66,00 %                     | 17,00 %         | 10,0 %         | 0,0 %           | 0,00 %          | 2,00 %          | 5,00 %     | 31                                     | 52                                     |
| 8                                         | 49,00 %                     | 34,00 %         | 10,0 %         | 0,0 %           | 0,00 %          | 2,00 %          | 5,00 %     | 69                                     | 69                                     |
| 9                                         | 63,00 %                     | 17,00 %         | 10,0 %         | 0,0 %           | 0,00 %          | 5,00 %          | 5,00 %     | 34                                     | 63                                     |
| 10                                        | 46,00 %                     | 34,00 %         | 10,0 %         | 0,0 %           | 0,00 %          | 5,00 %          | 5,00 %     | 66                                     | 75                                     |
| 11                                        | 60,50 %                     | 17,00 %         | 10,0 %         | 0,0 %           | 0,00 %          | 7,50 %          | 5,00 %     | 26                                     | 42                                     |
| 12                                        | 43,50 %                     | 34,00 %         | 10,0 %         | 0,0 %           | 0,00 %          | 7,50 %          | 5,00 %     | 66                                     | 71                                     |
| 13*                                       | 61,00 %                     | 34,00 %         | 0,0 %          | 0,0 %           | 0,00 %          | 0,00 %          | 5,00 %     | 33                                     | 50                                     |
| 14*                                       | 51,00 %                     | 34,00 %         | 10,0 %         | 0,0 %           | 0,00 %          | 0,00 %          | 5,00 %     | 37                                     | 55                                     |
| 15                                        | 49,00 %                     | 34,00 %         | 10,0 %         | 0,0 %           | 2,00 %          | 0,00 %          | 5,00 %     | 37                                     | 62                                     |
| 16                                        | 46,00 %                     | 34,00 %         | 10,0 %         | 0,0 %           | 5,00 %          | 0,00 %          | 5,00 %     | 32                                     | 56                                     |
| 17                                        | 43,50 %                     | 34,00 %         | 10,0 %         | 0,0 %           | 7,50 %          | 0,00 %          | 5,00 %     | 30                                     | 50                                     |
| * no de acuerdo con la presente invención |                             |                 |                |                 |                 |                 |            |                                        |                                        |

En otra evaluación, se prepararon diversas composiciones. Para cada composición, se preparó una composición comparativa.

Para cada conjunto de composiciones resultantes, se realizaron las siguientes mediciones: (i) adhesión a polietileno, es decir "Desprendimiento", (ii) Adherencia, (iii) liberación de activo después de 2 horas, es decir, "Elución a las 2 h", (iv) liberación de activo después de 6 horas, es decir, "Elución a las 6 h", y (v) capacidad de manipulación de fluidos, es decir, "CMF".

Específicamente, las muestras se prepararon y evaluaron de la siguiente manera.

#### Preparación de muestras

Los componentes adhesivos se mezclaron en una mezcladora de paletas sigma calentado a aproximadamente 70 °C. Después de mezclar, todas las muestras adhesivas se prensaron en láminas de aproximadamente 0,8 mm de grosor y se laminaron por un lado con una película de poliuretano recubierta de adhesivo, de 70 micras de grosor.

#### Desprendimiento

Se aplicaron muestras que medían una pulgada de anchura por aproximadamente cinco pulgadas de longitud a la superficie de una película de polietileno utilizando un rodillo de 2,04 kg (4,5 lb) y se dejaron reposar durante aproximadamente un minuto antes de desprenderse en un ángulo de noventa grados y a una velocidad de 30,5 cm/minuto (12 pulgadas/minuto) usando un probador de tracción para registrar la fuerza promedio necesaria para la extracción.

#### Adherencia

Las muestras se montaron en un soporte con el lado adhesivo hacia arriba. Se formó un bucle con un trozo de película de poliéster de 0,127 mm (5 mil) que medía 15 cm de longitud por 2,54 cm de anchura y se puso en contacto con la superficie adhesiva, formando un área de contacto de 2,54 cm (1 pulgada) x 2,54 cm (1 pulgada). Después, el bucle de poliéster se separó del adhesivo. Se usó un probador de tracción para poner en contacto y separar el bucle del adhesivo a una velocidad de cruceta de 30,5 cm/minuto (12 pulgadas/min), y la fuerza máxima medida durante la extracción se tomó como una medición cuantitativa de adherencia.

#### Elución

Se cortó un disco de cada muestra que medía 1,91 cm (0,75 pulgadas) de diámetro y se colocó en un vial que contenía aproximadamente 20 ml de una solución de etanol y solución salina (etanol al 40 % por volumen en una solución de cloruro de sodio al 0,9 % por peso en agua). El vial se volteó en condiciones de temperatura ambiente y, después de dos y seis horas, se tomaron muestras de la solución para su análisis. La concentración de ibuprofeno en la solución se cuantificó usando absorbancia ultravioleta, lo que permitió calcular el porcentaje de liberación de ibuprofeno como un porcentaje en peso de la cantidad total presente en la muestra.

#### Capacidad de manipulación de fluidos

La capacidad de manipulación de fluidos es una medida de la capacidad combinada del compuesto para absorber humedad y evaporarla al medio ambiente. Esta prueba se realiza laminando una muestra cortada del tamaño de una taza Paddington a la taza por el lado que tiene el anillo de goma. El anillo de sellado circular se coloca en la muestra de la taza y se aseguran los tornillos. La taza se pesa (W1). Después, se da la vuelta a la taza y se llena con 20 ml de una solución salina (NaCl al 0,9 % en peso y CaCl<sub>2</sub> al 0,04 % en peso de agua desionizada). El lugar de sellado metálico se asegura en el lado superior de la taza. La taza llena se pesa (W2). La taza se coloca con la muestra hacia abajo en un horno a 37 °C durante 24 horas. Después de 24 horas, se retira la taza del horno y se deja enfriar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la taza se pesa (W3). Se retira la placa de sellado metálico y se vacía la copa. La copa se deja reposar durante 15 minutos sobre un pañuelo para retirar la solución salina y después se pesa (W4). Las condiciones de prueba son 23 °C (±2 °C) y humedad relativa del 50 % (±2 %). Las muestras probadas en el presente documento tenían un espesor de 0,8 mm. La tasa de transmisión de vapor de humedad (TTVP) es igual a (W2-W3)x1000. La Absorción Estática es igual a (W4-W1)x1000. La capacidad de manipulación de fluidos (CMF) en g/10 cm<sup>2</sup>/24 horas se determina de la siguiente manera:

$$CMF=(W2-W3)+(W4-W1)$$

Las tablas 6, 8, 10 y 12 presentan la composición comparativa A-D, respectivamente, sin absorbente. Estas tablas también presentan composiciones de acuerdo con la presente invención en las que se incluye absorbente, es decir, las Composiciones 1 y 3. Las composiciones 2 y 4 no son de acuerdo con la presente invención, sin polivinilpirrolidona. Las tablas 7, 9, 11 y 13 presentan los resultados de las pruebas en las que se evaluó el desprendimiento, la adherencia, la elución y la capacidad de manipulación de fluidos.

Tabla 6 - Formulaciones

|                       | Composición 1    | Composición comparativa A |
|-----------------------|------------------|---------------------------|
|                       | Partes [en peso] | Partes [en peso]          |
| Adhesivo termofusible | 100              | 100                       |
| Propilenglicol        | 4,4              | 4,3                       |
| Polivinilpirrolidona  | 2,9              | 2,7                       |
| Ibuprofeno            | 7,2              | 6,9                       |
| Absorbente            | 28               | 0                         |

Tabla 7 - Resultados de las pruebas

|                                      | Composición 1 | Composición comparativa A |
|--------------------------------------|---------------|---------------------------|
| Desprendimiento [N/cm] ([N/pulgada]) | 1,10 (2,8)    | 0,197 (0,5)               |
| Adherencia [N/pulgada]               | 50            | 40                        |
| Elución a las 2 h [%]                | 20            | 12                        |
| Elución a las 6 h [%]                | 35            | 23                        |
| CMF [g/m <sup>2</sup> /día]          | 6.300         | 200                       |

Tabla 8 - Formulaciones

|                       | Composición 2    | Composición comparativa B |
|-----------------------|------------------|---------------------------|
|                       | Partes [en peso] | Partes [en peso]          |
| Adhesivo termofusible | 100              | 100                       |
| Propilenglicol        | 4,3              | 4,5                       |
| Polivinilpirrolidona  | 0                | 0                         |
| Ibuprofeno            | 7,2              | 7,4                       |
| Absorbente            | 29               | 0                         |

Tabla 9 - Resultados de las pruebas

|                                      | Composición 2 | Composición comparativa B |
|--------------------------------------|---------------|---------------------------|
| Desprendimiento [N/cm] ([N/pulgada]) | 0,0           | 0,276 (0,7)               |
| Adherencia [N/pulgada]               | 10            | 35                        |
| Elución a las 2 h [%]                | 22            | 15                        |
| Elución a las 6 h [%]                | 44            | 28                        |
| CMF [g/m <sup>2</sup> /día]          | 7.500         | 200                       |

Tabla 10 - Formulaciones

|                       | Composición 3    | Composición comparativa C |
|-----------------------|------------------|---------------------------|
|                       | Partes [en peso] | Partes [en peso]          |
| Adhesivo termofusible | 100              | 100                       |
| Propilenglicol        | 6,9              | 7,3                       |
| Polivinilpirrolidona  | 8,9              | 9,4                       |
| Ibuprofeno            | 8,3              | 8,7                       |
| Absorbente            | 38               | 0                         |

Tabla 11 - Resultados de las pruebas

|                                      | Composición 3 | Composición comparativa C |
|--------------------------------------|---------------|---------------------------|
| Desprendimiento [N/cm] ([N/pulgada]) | 1,02 (2,6)    | 0,118 (0,3)               |
| Adherencia [N/pulgada]               | 41            | 42                        |
| Elución a las 2 h [%]                | 16            | 9                         |
| Elución a las 6 h [%]                | 31            | 19                        |
| CMF [g/m <sup>2</sup> /día]          | 8.400         | 300                       |

Tabla 12 - Formulaciones

|                       | Composición 4    | Composición comparativa D |
|-----------------------|------------------|---------------------------|
|                       | Partes [en peso] | Partes [en peso]          |
| Adhesivo termofusible | 100              | 100                       |
| Propilenglicol        | 7,0              | 7,0                       |
| Polivinilpirrolidona  | 0                | 0                         |
| Ibuprofeno            | 8,2              | 8,3                       |
| Absorbente            | 38               | 0                         |

Tabla 13 - Resultados de las pruebas

|                                      | Composición 4 | Composición comparativa D |
|--------------------------------------|---------------|---------------------------|
| Desprendimiento [N/cm] ([N/pulgada]) | 0,0           | 0,0394 (0,1)              |
| Adherencia [N/pulgada]               | 8             | 38                        |
| Elución a las 2 h [%]                | 25            | 15                        |
| Elución a las 6 h [%]                | 52            | 28                        |
| CMF [g/m <sup>2</sup> /día]          | 8.300         | 200                       |

- 5 Como se desprende de las Tablas 6-13, la incorporación de absorbente en una formulación adhesiva aumenta significativamente la elución del ibuprofeno (tanto después de 2 horas como después de 6 horas). Específicamente, como se muestra en las Tablas 6 y 7, la incorporación de absorbente en una composición adhesiva produce un aumento de la elución a las 2 horas del 12 % al 20 % y un aumento de la elución a las 6 horas del 23 % al 35 %. Como se muestra en las Tablas 8 y 9, la incorporación de absorbente en una composición adhesiva produce un aumento de la elución a las 2 horas del 15 % al 22 % y un aumento de la elución a las 6 horas del 28 % al 44 %. Como se muestra en las Tablas 10 y 11, la incorporación de absorbente en una composición adhesiva produce un aumento de la elución a las 2 horas del 9 % al 16 % y un aumento de la elución a las 6 horas del 19 % al 31 %. Además, como se muestra en las Tablas 12 y 13, la incorporación de absorbente en una composición adhesiva produce un aumento de la elución a las 2 horas del 15 % al 25 % y un aumento de la elución a las 6 horas del 28 % al 52 %.

15



## REIVINDICACIONES

1. Una composición adhesiva que comprende:

- 5 del 20 % al 90 % de un adhesivo;  
del 0,1 % al 50 % de al menos un absorbente;  
del 0,1 % al 20 % de al menos un agente activo;  
del 0,1 % al 30 % de al menos un inhibidor soluble de la cristalización; y  
del 0,1 % al 30 % de un vehículo,  
10 en donde el al menos un agente activo existe en un estado amorfo, estable dentro de la composición adhesiva, el al menos un inhibidor de la cristalización es polivinilpirrolidona, y los diversos componentes se mezclan homogéneamente en una sola masa cohesiva.

15 2. La composición adhesiva de la reivindicación 1, en donde el adhesivo es un adhesivo termofusible, preferentemente en donde la concentración del adhesivo termofusible es del 30 % al 80 %.

20 3. La composición adhesiva de la reivindicación 1, en donde el al menos un absorbente se selecciona del grupo que consiste en (i) polímeros hinchables insolubles, (ii) polímeros hidratables, (iii) polímeros solubles en agua, (iv) absorbentes sintéticos, (v) polímeros súper absorbentes, y (vi) combinaciones de uno cualquiera o más de (i) - (v).

4. La composición adhesiva de la reivindicación 1, en donde el al menos un absorbente es carboximetilcelulosa.

25 5. La composición adhesiva de la reivindicación 1, en donde la concentración de al menos un absorbente es del 0,5 % al 45 %.

30 6. La composición adhesiva de la reivindicación 1, en donde el al menos un agente activo se selecciona entre el grupo que consiste en analgésicos, anestésicos locales, agentes antiacnéicos, agentes antianginosos, antiarrítmicos, antibacterianos, anticonvulsivos, antidepresivos, antirreumáticos, hormonas sexuales, antifúngicos, antihipertensores, agentes anti-hipotiroideos, antipalúdicos, agentes antimigrañosos, agentes antieméticos, blanqueadores cutáneos, antagonistas de los receptores de dopamina, relajantes musculares, agentes esclerosantes, vitaminas y combinaciones de los mismos, preferentemente en donde la concentración del al menos un agente activo es del 0,5 % al 10 %.

35 7. La composición adhesiva de la reivindicación 1, en donde la concentración de la polivinilpirrolidona es del 0,5 % al 20 %.

40 8. La composición adhesiva de la reivindicación 1, en donde el vehículo incluye un alcohol polihídrico, preferentemente en donde el alcohol polihídrico se selecciona del grupo que consiste en propilenglicoles, glicerolos, polietilenglicoles y combinaciones de los mismos, preferentemente en donde la concentración del alcohol polihídrico es del 0,5 % al 20 %.

9. La composición adhesiva de la reivindicación 1, en donde la composición adhesiva muestra un valor de desprendimiento en polietileno de al menos 0,197 N/cm (0,5 N/pulgada), preferentemente de al menos 0,591 N/cm (1,5 N/pulgada).

45 10. La composición adhesiva de la reivindicación 1, en donde la composición adhesiva muestra una absorción estática de al menos 50 g/m<sup>2</sup>/24 horas.

50 11. Un artículo adaptado para adherirse a piel biológica y liberar al menos un agente activo en la piel, definiendo el artículo una superficie y comprendiendo la composición adhesiva de la reivindicación 1 dispuesta sobre al menos una parte de la superficie.

12. Una composición adhesiva para su uso como un medicamento, en donde el método de liberación de al menos un agente activo en una región de interés en piel biológica comprende:

- 55 proporcionar un artículo adaptado para su colocación a lo largo de piel biológica, definiendo el artículo al menos una cara;  
proporcionar una composición adhesiva que incluye un componente adhesivo, del 0,1 % al 50 % de al menos un absorbente, del 0,1 % al 20 % de al menos un agente activo, un vehículo, y al menos un inhibidor de la cristalización, en donde el al menos un agente activo existe en un estado amorfo, estable dentro de la composición  
60 adhesiva, el al menos un inhibidor de la cristalización es polivinilpirrolidona, y los diversos componentes se mezclan homogéneamente en una sola masa cohesiva;  
depositar la composición adhesiva sobre la cara del artículo; y  
aplicar el artículo a una región de interés en piel biológica, de modo que la composición adhesiva se dirija hacia la  
región de interés y la cubra.

65

13. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la composición adhesiva se pone en contacto con al menos una parte de la región de interés en piel biológica.
- 5 14. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el al menos un absorbente se selecciona del grupo que consiste en (i) polímeros hinchables insolubles, (ii) polímeros hidratables, (iii) polímeros solubles en agua, (iv) absorbentes sintéticos, (v) polímeros súper absorbentes, y (vi) combinaciones de uno cualquiera o más de (i) - (v).
- 10 15. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el al menos un absorbente es carboximetilcelulosa.
- 15 16. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el al menos un agente activo se selecciona entre el grupo que consiste en analgésicos, anestésicos locales, agentes antiacnéicos, agentes antianginosos, antiarrítmicos, antibacterianos, anticonvulsivos, antidepresivos, antirreumáticos, hormonas sexuales, antifúngicos, antihipertensores, agentes anti-hipotiroides, antipalúdicos, agentes antimigrañosos, agentes antieméticos, blanqueadores cutáneos, antagonistas de los receptores de dopamina, relajantes musculares, agentes esclerosantes, vitaminas y combinaciones de los mismos.
- 20 17. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el al menos un agente activo es un antirreumático, preferentemente en donde el antirreumático es ibuprofeno.
- 25 18. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el vehículo es un alcohol polihídrico, preferentemente en donde el alcohol polihídrico se selecciona del grupo que consiste en propilenglicol, glicerol, polietilenglicol, y combinaciones de los mismos, preferentemente en donde el alcohol polihídrico es propilenglicol.
- 30 19. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la polivinilpirrolidona está presente en la composición adhesiva a una concentración del 0,1 % al 30 %.
- 35 20. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la composición adhesiva muestra un valor de desprendimiento en polietileno de al menos 0,197 N/cm (0,5 N/pulgada), preferentemente de al menos 0,591 N/cm (1,5 N/pulgada).
- 40 21. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la composición adhesiva muestra una absorción estática de al menos 50 g/m<sup>2</sup>/24 horas.
- 45 22. Una composición adhesiva para su uso como un medicamento, en donde el aumento de al menos uno de (i) grado de liberación y (ii) tasa de liberación de al menos un agente activo de la composición adhesiva que incluye un componente adhesivo, al menos un agente activo, un vehículo, y al menos un inhibidor de la cristalización, en donde el al menos un agente activo existe en un estado amorfo, estable dentro de la composición adhesiva, el al menos un inhibidor de la cristalización es polivinilpirrolidona, y los diversos componentes se mezclan homogéneamente en una sola masa cohesiva, comprendiendo el método:  
incorporar al menos un absorbente en la composición adhesiva, de modo que aumenta el grado y/o la tasa de liberación del al menos un agente activo.
- 50 23. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde al menos un agente activo es ibuprofeno.
- 55 24. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde al aumentar la cantidad de absorbente en la composición adhesiva en un factor de 2,0, el grado de liberación de ibuprofeno aumenta en un factor superior a 2,0.
25. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde la polivinilpirrolidona está presente en la composición adhesiva a una concentración del 0,1 % al 30 %.
26. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde la composición adhesiva muestra un valor de desprendimiento en polietileno de al menos 0,197 N/cm (0,5 N/pulgada), preferentemente de al menos 0,591 N/cm (1,5 N/pulgada).

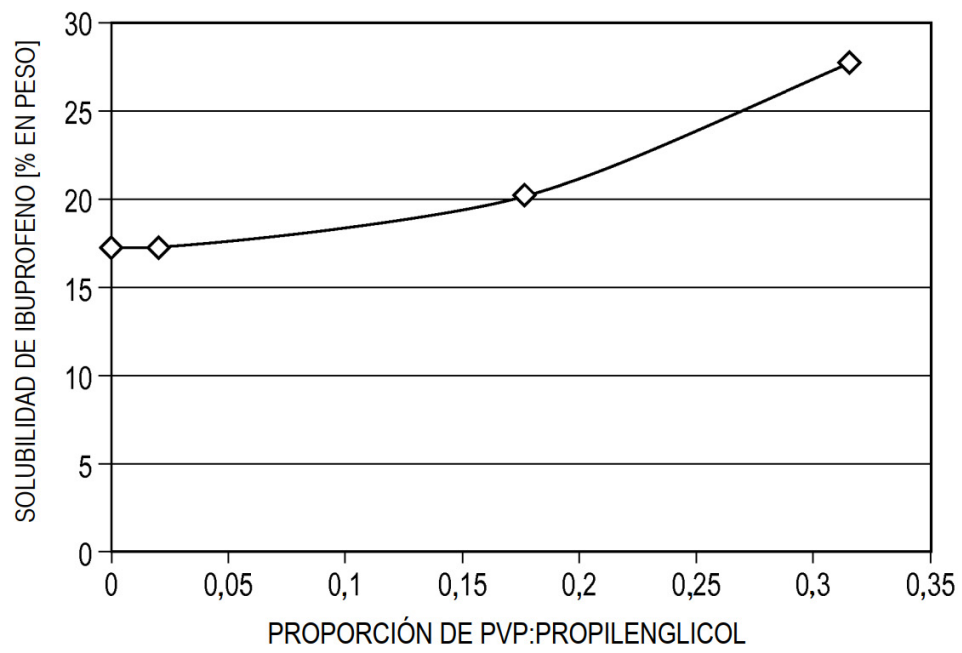


FIG. 1

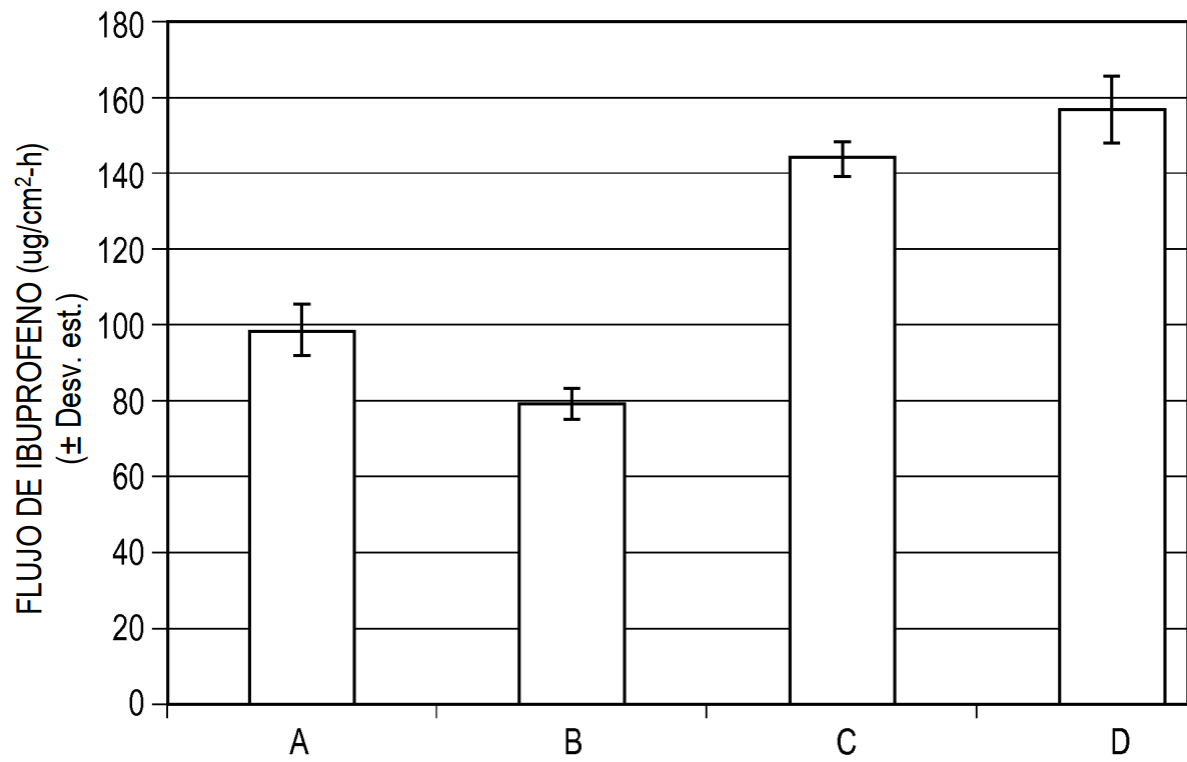


FIG. 2

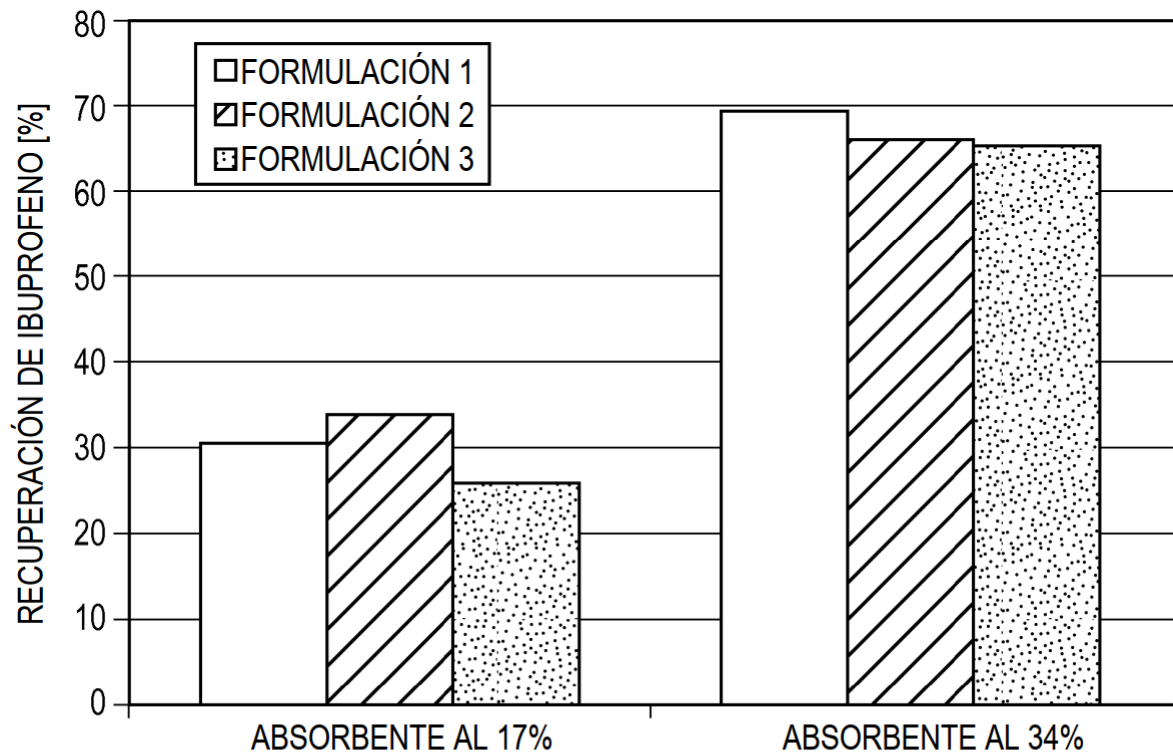
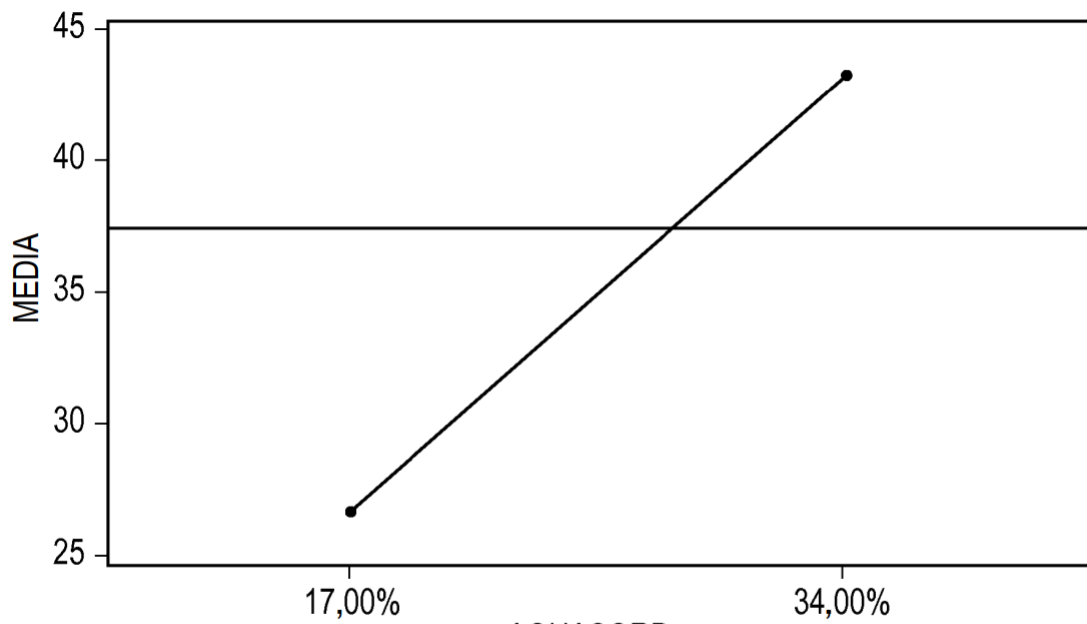


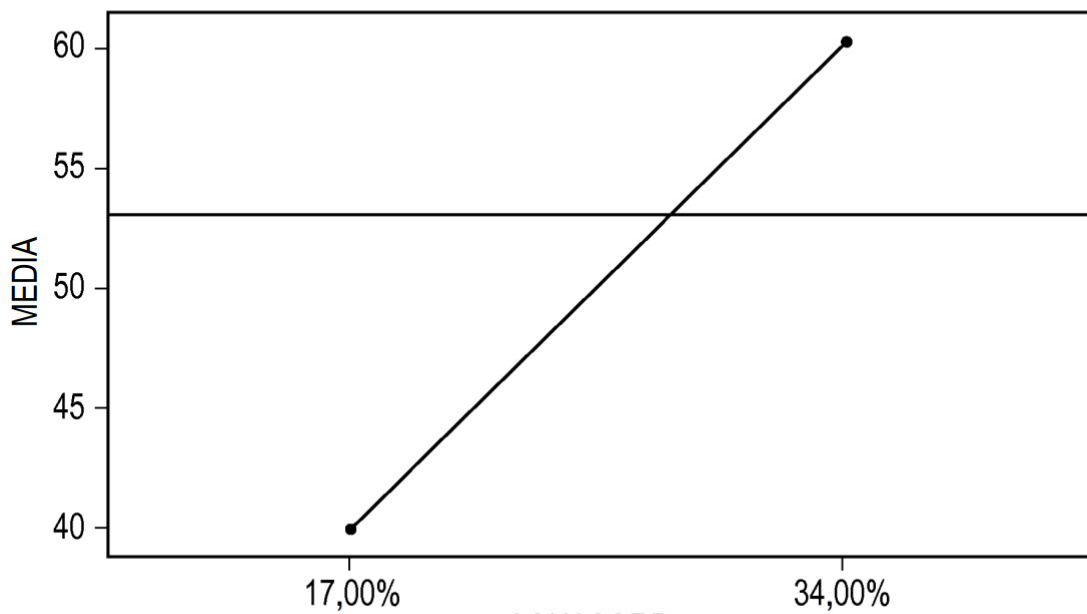
FIG. 3

GRÁFICO DE ELUCIÓN DE EFECTOS PRINCIPALES DESPUÉS DE 2 HORAS  
MEDIA DE LOS DATOS



AQUASORB  
**FIG. 4**

GRÁFICO DE ELUCIÓN DE EFECTOS PRINCIPALES DESPUÉS DE 6 HORAS  
MEDIA DE LOS DATOS



AQUASORB  
**FIG. 5**