



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Desarrollo y optimización de parches transdérmicos tipo "Drug in Adhesive" de ropinirol de base acrílica mediante un dispositivo laminador de vertido sobre molde (Mold-Casting) diseñado en 3D

Jesús Paterna Paterna



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0. Spain License.**

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

PROGRAMA DE DOCTORADO:
"RECERCA, DESENVOLUPAMENT I CONTROL DE MEDICAMENTS"

DESARROLLO Y OPTIMIZACIÓN DE PARCHES
TRANSDÉRMICOS TIPO "DRUG IN ADHESIVE" DE
ROPINIROL DE BASE ACRÍLICA MEDIANTE UN
DISPOSITIVO LAMINADOR DE VERTIDO SOBRE
MOLDE (MOLD-CASTING) DISEÑADO EN 3D.

JESÚS PATERNA PATERNA

2022

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

PROGRAMA DE DOCTORADO:

“RECERCA, DESENVOLUPAMENT I CONTROL DE MEDICAMENTS”

DESARROLLO Y OPTIMIZACIÓN DE PARCHES TRANSDÉRMICOS TIPO "DRUG IN ADHESIVE" DE ROPINIROL DE BASE ACRÍLICA MEDIANTE UN DISPOSITIVO LAMINADOR DE VERTIDO SOBRE MOLDE (MOLD-CASTING) DISEÑADO EN 3D.

Memoria presentada por Jesús Paterna Paterna para optar al título de Doctor por la Universidad de Barcelona

Directora de Tesis	Director de Tesis
Dra. Montserrat Miñarro Carmona	Dr. Antoni de Padua Boix i Montañés
Doctorando	Tutor
Jesús Paterna Paterna	Josep Ram3n Tic3 i Grau

JESÚS PATERNA PATERNA

2022

A mi mujer y mis tres soles.

Publicaciones derivadas de la tesis doctoral:

1.

Título: Release of Ropinirole from Acrylate-Vinylacetate Transdermal Formulations: Modulation Based on Polymer-Drug Interactions

Autores: Jesús Paterna-Paterna*, Montserrat Miñarro Carmona, Josep Ramón Ticó Grau, Antoni de Padua Boix Montañés.

Revista: Proceeding

Fecha de publicación: 1 de diciembre de 2020

2.

Título: Release of ropinirole in acrylate transdermal patches: Mutual interactions between formulation variables.

Autores: Jesús Paterna-Paterna, M^a Dolors Pujol Dilme, Montserrat Miñarro Carmona, Josep Ramón Ticó Grau, Antoni de Padua Boix Montañés.

Revista: AAPS PharmSciTech

Factor de impacto: 3,246

Fecha de publicación: 14 de marzo de 2022

Esta tesis doctoral ha dado lugar a una Solicitud de Patente Española (véase completa en el Apéndice):

Title: **“DISPOSITIVO PARA PREPARAR MANUALMENTE SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS”**.

Submission number: 119406PES

Application number: P202130878

Date of receipt: 11.11.21

Todos los diagramas, esquemas, figuras y dibujos presentes en esta memoria son propiedad del autor de esta memoria exceptuando las que están citadas.

Barcelona, 2022

Resumen

En esta tesis doctoral se realizan el desarrollo, estudio y optimización de parches transdérmicos de base acrílica de tipo "drug in adhesive" de ropinirol para su aplicación tópica en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

El uso de la vía transdérmica confiere ciertas ventajas biofarmacéuticas como la eliminación del efecto de primer paso hepático y la mejora de la adherencia al tratamiento farmacológico prescrito.

Los principios activos deben cumplir ciertos requisitos fisicoquímicos en el estudio de las posibles formulaciones. Ropinirol los cumple, en especial con el de tamaño de partícula.

La parte experimental de este estudio fue concebida en dos fases o etapas, en las que la segunda dependía directamente de los resultados obtenidos en la primera.

Previamente a estas dos etapas, se desarrolló un dispositivo para la elaboración de parches transdérmicos ante la necesidad de producción de lotes pequeños para la elaboración de esta tesis doctoral, utilizando un método conocido como laminación por vertido sobre molde ("mold-casting" en inglés). Se obtuvo un prototipo funcional haciendo posible la repetitividad y reproducibilidad del procedimiento de fabricación.

En la Fase I, cada polímero utilizado fue formulado en tres niveles de concentración de fármaco para poder examinar si existían diferencias significativas a la hora de utilizar diferentes polímeros, detectar las posibles interacciones polímero-fármaco y determinar cuál de los tres polímeros presentaba mejores parámetros de liberación.

En la Fase II, se formularon un conjunto de preparaciones con fármaco y con el polímero que proporcionó los mejores resultados de liberación in vitro en la Fase I con una serie de potenciadores y excipientes para detectar las posibles interacciones fármaco-excipiente/potenciador y determinar cuál de estos presentaban mejoras en la liberación.

Abstract

In this doctoral thesis, the development, study and optimization of acrylic-based transdermal drug-in-adhesive patches of ropinirole for topical application in the treatment of Parkinson's disease are carried out.

The use of the transdermal route confers certain biopharmaceutical advantages such as elimination of the hepatic first-pass effect and improved adherence to the prescribed drug treatment.

The active ingredients must meet certain physicochemical requirements in the study of possible formulations. Ropinirole meets them, especially about particle size.

The experimental part of this study was conceived in two phases or stages, in which the second one depended directly on the results obtained in the first one.

Prior to these two stages, a device to produce transdermal patches was developed in response to the need to produce small batches for the preparation of this doctoral thesis, using a method known as mold-casting. A functional prototype was obtained, making possible the repeatability and reproducibility of the manufacturing process.

In Phase I, each polymer used was formulated at three drug concentration levels to examine whether there were significant differences when using different polymers, to detect possible polymer-drug interactions and to determine which of the three polymers had the best release parameters.

In Phase II, a set of preparations were formulated with drug and the polymer that gave the best in vitro release results in Phase I with a series of enhancers and

excipients to detect possible drug-excipient/potentiator interactions and to determine which of these had improved release.

ÍNDICE

Prólogo	- 5 -
Objetivos.....	- 7 -
Glosario y abreviaturas	- 9 -
PARTE BIBLIOGRÁFICA.....	- 13 -
1. Administración transdérmica de fármacos.....	- 15 -
1.1. Funciones, morfología, sistemas enzimáticos y factores fisiológicos de la piel.	- 15 -
1.2. El proceso de permeación transdérmica.	- 21 -
1.3. Influencia de las propiedades fisicoquímicas en las rutas de absorción.	- 22 -
1.4. Aproximaciones matemáticas de la permeabilidad cutánea.	- 25 -
2. Ropinirol.....	- 33 -
2.1. Características fisicoquímicas.	- 34 -
2.1.1. pK_a	- 34 -
2.1.2. Solubilidad / punto de fusión.	- 35 -
2.1.3. $\log P$ – Coeficiente de reparto.	- 35 -
2.1.4. Peso molecular.	- 36 -
2.1.5. Tautomería.	- 36 -
2.2. Indicaciones terapéuticas.	- 38 -
2.2.1. Fisiopatología del Parkinson.	- 38 -
2.2.2. Terapia del Parkinson.	- 40 -
2.2.3. Aspectos farmacológicos y clínicos.....	- 40 -
2.3. Farmacocinética del ropinirol.	- 41 -
3. Formas farmacéuticas tópicas.	- 43 -
3.1 Introducción.....	- 43 -
3.1. Parches transdérmicos.	- 45 -
3.2. Componentes de los parches.	- 47 -
3.2.1. Materiales adhesivos.....	- 47 -
3.2.2. Láminas portadoras o soporte.....	- 48 -
3.2.3. Revestimiento protector (de liberación).	- 49 -

3.3. Tipos de sistemas de parches transdérmicos.	- 49 -
3.3.2 Sistemas de matriz.....	53 -
3.3.3 Sistemas de micro-depósitos.....	55 -
3.4. Laminación industrial.	- 56 -
3.5. Beneficios y limitaciones de los parches transdérmicos.	- 58 -
3.5.1. Beneficios.	59 -
3.5.2. Limitaciones.....	59 -
4. Polímeros.	- 61 -
4.1 Naturaleza e historia de los polímeros.....	61 -
4.2. Primeros desarrollos industriales.....	63 -
4.3. Procesos de polimerización.	64 -
4.4. El peso molecular y su distribución.....	65 -
4.5. La textura de los polímeros.	67 -
4.6. Polímeros ramificados y reticulados.	68 -
4.7. Adhesivos acrílicos.	69 -
PARTE EXPERIMENTAL	- 71 -
5. Materiales y métodos.	- 73 -
5.1. Materiales.	- 73 -
5.1.1. Ropinirol.	73 -
5.1.2. Polímeros acrílicos adhesivos.....	78 -
5.1.3. Disolventes.	83 -
5.1.4. Promotores de la permeabilidad cutánea y excipientes.	85 -
5.1.5. Lámina de soporte (portadora) y lámina de protección (recubrimiento).	87 -
5.1.6. Equipos.....	87 -
5.2. Métodos.	- 89 -
5.2.1. Laminación por el método de vertido sobre molde (" <i>mold-casting</i> ")......	89 -
5.2.2. Validación de la metodología analítica.	100 -
5.2.3. Procedimiento experimental.....	103 -
5.2.6. Parámetros descriptivos y explicativos.	152 -
5.2.7. Selección del modelo.....	156 -
5.2.8. Comparación de parámetros de liberación (ANOVA).....	157 -
5.2.9. Imágenes por microscopía óptica.....	159 -

6. Resultados.....	- 161 -
6.1. Relativos a la selección de polímeros (Fase I).....	- 161 -
6.1.1. Resultados de liberación a 36 h.....	- 161 -
6.1.2. Efecto del pH.....	- 179 -
6.1.3. Carga de fármaco.....	- 183 -
6.1.4. Análisis ANOVA AUC _{Q36} y Q ₂₄	- 186 -
6.1.5. Análisis ANOVA del efecto del pH.....	- 187 -
6.1.6. Análisis ANOVA del efecto de la carga de fármaco.....	- 188 -
6.1.7. Adaptación de modelos de liberación.....	- 188 -
6.2. Relativos al efecto de los potenciadores/excipientes (Fase II).....	- 189 -
6.2.1. Resultados de liberación a 24 h.....	- 189 -
6.2.2. Análisis ANOVA de AUC _%	- 213 -
6.2.3. Análisis ANOVA de AUC _{Q24}	- 214 -
6.2.4. Análisis ANOVA de AUC _{QMAX}	- 215 -
6.2.5. Comparativa/resumen ANOVA de AUC _% , AUC _{Q24} y AUC _{QMAX}	- 216 -
6.2.6. Naturaleza del promotor/excipiente.....	- 217 -
6.2.7. Adaptación de modelos de liberación.....	- 223 -
6.3. Disolventes residuales.....	- 229 -
6.4. Determinación de tamaño de partícula.....	- 231 -
6.5. Imágenes por microscopía óptica.....	- 232 -
6.5.1. Estereomicroscopía.....	- 232 -
6.5.2. Microscopía óptica.....	- 236 -
6.6. Determinación de cristales por difracción de Rayos X.....	- 246 -
7. Discusión.....	- 249 -
7.1. Fabricación de parches transdérmicos.....	- 249 -
7.2. Liberación de principio activo.....	- 249 -
7.2.1. Efecto de la carga del fármaco.....	- 250 -
7.2.2. Efecto de la interacción dependiente del pH.....	- 251 -
7.2.3. Ecuaciones descriptivas del mecanismo de liberación.....	- 253 -
7.2.4. Efecto de presencia de promotores/excipientes sobre el perfil de liberación.....	- 256 -
7.3. Análisis microscópico.....	- 263 -
8. Conclusiones.....	- 265 -

REFERENCIAS.....	- 269 -
9. Bibliografía.....	- 271 -
10. Apéndices.....	- 285 -
10.1. Publicaciones.....	- 287 -
10.2. Patente.....	- 309 -

Prólogo

La administración transdérmica de fármacos es una tecnología que contribuye significativamente al cuidado farmacéutico global desde los años 80. No obstante no es una vía de administración novedosa ni indocumentada ya que esta modalidad terapéutica se conoce y se utiliza desde la antigüedad.

El progreso alcanzado, en el uso de esta vía, se ha basado en una mayor comprensión de la función de la barrera cutánea y de los factores fisicoquímicos, farmacocinéticos y fisiológicos que sustentan la viabilidad de esta vía.

Los nuevos enfoques no invasivos para mejorar y controlar el transporte de fármacos a través de la piel se hallan bajo intensa investigación actualmente. Y por ello, como objeto de estudio para el desarrollo de una formulación tópica, se ha optado en este trabajo por los parches transdérmicos.

Los parches transdérmicos más habituales actualmente son los conocidos como "drug in adhesive" (fármaco en adhesivo) ya que han demostrado ser extremadamente eficaces siendo su elaboración simple, fáciles de manejar y en cuanto a su fabricación son más económicos y no tienen riesgo de descarga de dosis.

Durante el desarrollo de este humilde trabajo de Tesis doctoral se definirán los objetivos del estudio, los resultados obtenidos, salvando las dificultades acontecidas, obteniendo así una serie de conclusiones que si bien espero no dejen indiferente al lector.

Jesús Paterna Paterna

Objetivos

El objetivo principal de esta tesis ha sido el desarrollo y optimización de una formulación para una presentación tópica que contenga una molécula, con eficacia terapéutica comprobada clínicamente, pero de la que no existe ninguna presentación en el mercado. Con el fin de evitar el efecto de primer paso hepático, evitar posibles molestias gastrointestinales por vía oral en personas polimedicadas o con elevada sensibilidad en el estómago, disminuir posibles interacciones medicamentosas, posibilidad de administración del fármaco en persona con problemas de deglución, etc.

Para alcanzar dichos objetivos, el paso siguiente fue la elección del fármaco. Según un estudio realizado en 2010 y publicado en 2011 [Gustavsson, A. et al., 2011], se estimaba que los trastornos relacionados con el sistema nervioso central representan el 35% de la carga económica total causada por enfermedades en Europa. Por lo que el desarrollo de nuevas sustancias, así como nuevas vías de administración de éstas, serían muy frecuentes y necesarias en la actualidad.

Por todo ello, y teniendo claro que el objetivo era desarrollar un parche transdérmico, se propusieron diferentes moléculas existentes siguiendo el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC) referentes a fármacos del SNC. Finalmente se optó por el Ropinirol (ROP) dado que no existe formulación transdérmica alguna de dicho principio activo en el mercado y debido a sus diferentes características fisicoquímicas, entre ellas su peso y tamaño molecular, hacían del ROP una molécula idónea para un estudio, desarrollo, elaboración y optimización de una formulación transdérmica.

Por lo tanto, **el objetivo de este trabajo experimental es el desarrollo, optimización y análisis de la viabilidad de una fórmula transdérmica de Ropinirol.**

No obstante, se tuvieron que asumir dos nuevos objetivos no planteados inicialmente. **Un objetivo adicional fue el de desarrollar un dispositivo que permitiese la fabricación**

de parches, de manera relativamente sencilla sin hacer uso de una laminadora industrial, y que dicho proceso fuese viable y reproducible (véase Sección 5.2.1.1)

El otro objetivo adicional, una vez alcanzada una formulación básica viable polímero-fármaco, **era la de optimizar dicha formulación**. Existen diferentes técnicas para optimizar una formulación y una de ellas es la adición de cosolventes, excipientes y, en el caso de parches transdérmicos, especialmente los promotores de la permeación (véase Sección 5.1.4.).

Para optimizar la formulación se utilizaron diferentes promotores y excipientes, algunos de ellos habituales en formulaciones transdérmicas, realizándose ensayos de liberación *in vitro* de las diferentes formulaciones propuestas. Todo ello, asumiendo que si el ensayo *in vitro* de una formulación no da lugar a buenos resultados, como es lógico, siempre se podrían después realizar ensayos *ex vivo* o *in vivo*, dejando la puerta abierta a futuras investigaciones.

Glosario y abreviaturas

A

AcEt

Abreviatura de Acetato de etilo., - 79 -

Adhesivos acrílicos, - 69 -

AIC

Criterio de Información de Akaike (siglas en inglés de Akaike Information Criteria)., - 156 -

ANOVA

Técnicas estadística para comparar grupos de medidas., - 157 -

ATC

El código ATC es el código de clasificación anatómica-terapéutica-química asignado por el Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de la OMS., - 38 -

AUC_%

Valor del área bajo la curva de la cantidad de fármaco liberado respecto a la cantidad total en un determinado tiempo., - 213 -

AUC_{Q24}

Valor del área bajo la curva de la cantidad de fármaco liberado en 24 h., - 214 -

AUC_{Q36}

Valor del área bajo la curva de la cantidad de fármaco liberado en 36 h., - 186 -

C

c.s.p.

Siglas de "Cantidad Suficiente Para", - 266 -

capa de grasa subcutánea, - 16 -

CDCl₃

Cloroformo deuterado., - 76 -

Ch

CHOL

Colesterol., - 86 -

C

coeficiente de partición, - 23 -

D

dermis, - 16 -

DMF

Dimetilformamida., - 86 -

DMSO

Dimetilsulfóxido., - 86 -

DT51

Abreviatura del polímero acrílico DURO-TAK® 87-2051., - 78 -

DT53

Abreviatura del polímero acrílico DURO-TAK® 87-2053., - 78 -

DT87

Abreviatura del polímero acrílico DURO-TAK® 87-2051., - 78 -

E

efecto Peltier. Véase *placas de Peltier*

EP

Abreviatura de Enfermedad de Parkinson., - 38 -

epidermis, - 17 -

espectrofotometría UV

Procedimiento analítico para medir la cantidad de luz absorbida por una sustancia con respecto a una longitud de onda., - 100 -

estrato basal, - 18 -

estrato córneo, - 18 -

estrato espinoso, - 18 -

estrato granuloso, - 18 -

estrato lúcido, - 19 -

ETH

Etanol., - 86 -

ETO

Oleato de etilo., - 86 -

ex vivo

Experimentos o medidas realizados en o sobre tejidos biológicos de un organismo en un ambiente artificial fuera del organismo., - 8 -

excipientes, - 85 -

F

FDM

Modelado por Deposición Fundida (Siglas en inglés de Fused Deposition Modeling)., - 90 -

H

histológicas

De la histología o relacionado con ella., - 16 -

HPMC

Hipromelosa 2910., - 86 -

I

ICH

Siglas en inglés de International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use., - 138 -

in vitro

Técnica para realizar un determinado experimento en un ambiente controlado fuera de un organismo vivo., - 26 -

in vivo

Técnica de experimentación hecha dentro o en el tejido vivo de un organismo vivo., - 26 -

inmunológicas

De la inmunología o relacionado con esta parte de la medicina., - 16 -

L

lámina de protección, - 87 -

Lámina de soporte, - 87 -

Laminación por el método de vertido sobre molde, - 89 -

LIM

D-Limoneno., - 86 -

LIN

Linalol., - 86 -

M

MC

Metilcelulosa., - 86 -

MCL

Methocel E4M., - 86 -

MCT

Ácidos grasos de cadena media., - 86 -

MNT

Mentol., - 86 -

mold-casting. Véase *Laminación por el método de vertido sobre molde*

MSC

Criterios de Selección de Modelo (Siglas de inglés de Model Selection Criteria)., - 223 -

N

NMP

N-metil-2-pirrolidona., - 86 -

O

OLE

Ácido oleico., - 86 -

P

Patente

Título que reconoce el derecho de explotar en exclusiva la invención patentada, impidiendo a otros su fabricación, venta o utilización sin consentimiento del titular., - 309 -

PCB

Placa de Circuito Impreso (Siglas en inglés de Printed Circuit Board)., - 324 -

PEG

Polietilenglicol 400., - 86 -

Peltier. Véase *placas de Peltier permeante*

Principio activo que difunde a través de un medio
o tejido., - 26 -

PGL

Propilenglicol., - 86 -

Pharm. Eur.

Farmacopea Europea., - 84 -

PHC

Pharmacoat HPMC 606., - 86 -

PLA

Acido Poli Láctico (siglas en inglés de Poli Lactic
Acid)., - 91 -

placas de Peltier, - 92 -

POD

Paleta Sobre Disco (Siglas en inglés de Paddle
Over Disk)., - 143 -

polimerización de adición. Véase Procesos de
polimerización

polimerización de condensación. Véase Procesos de
polimerización

Polímeros, - 61 -

polímeros naturales. Véase Polímeros

polímeros sintéticos. Véase Polímeros

Procesos de polimerización, - 64 -

Promotores

Promotores de la permeabilidad cutánea, - 85 -

PSA

Acrílico Sensible a la Presión (Siglas en inglés de
Pressure Sensible Acrylic), - 79 -

punto de fusión, - 24 -

PVP

Polivinilpirrolidona, - 86 -

Q

Q₂₄

Cantidad de fármaco liberado en 24 h., - 152 -

R

región corporal, - 21 -

ROP

Ropinirol. Véase Ropinirol

Ropinirol, - 24 -

rpm

Revoluciones Por Minuto., - 79 -

ruta intercelular. Véase rutas de derivación

ruta transcelular. Véase rutas de derivación

rutas de derivación, - 22 -

S

SDM

Servicio de Desarrollo del Medicamento., - 141 -

Sensibilización Buehler

Método de prueba donde se exponen
directamente los lomos afeitados de los
cobayas al material de prueba bajo ciertas
condiciones., - 80 -

SEP4

SEPITRAP™ 4000., - 86 -

SEP8

SEPITRAP™ 80., - 86 -

SOL

Soluplus., - 86 -

solubilidad, - 24 -

SSDA

Ensamblaje en Disco de Acero Inoxidable (Siglas
en inglés de Stainless Steel Disc Assembly)., -
143 -

T

TCP

Transcutol P., - 86 -

TEC

Citrato de trietilo., - 86 -

T_g. Véase TTV

TTV

Temperatura de transición vítrea., - 78 -

TW80

Tween 80., - 86 -

V

VA

Vinil acetato., - 251 -

PARTE BIBLIOGRÁFICA

1. Administración transdérmica de fármacos.

2. Ropinirol.

3. Formas farmacéuticas tópicas.

4. Polímeros.

1. Administración transdérmica de fármacos.

El órgano más grande del cuerpo humano es la piel. Es la responsable de la homeostasis, controla parámetros como la temperatura o la pérdida de agua y nos protege de la entrada de sustancias químicas nocivas o microorganismos.

En algunos casos extremos puede ser que la administración transdérmica de fármacos esté limitada por la actividad metabólica en alguna de sus estructuras, o que las respuestas inmunológicas influyan en el uso clínico de una formulación que ha demostrado ser óptima durante los estudios *in vitro*.

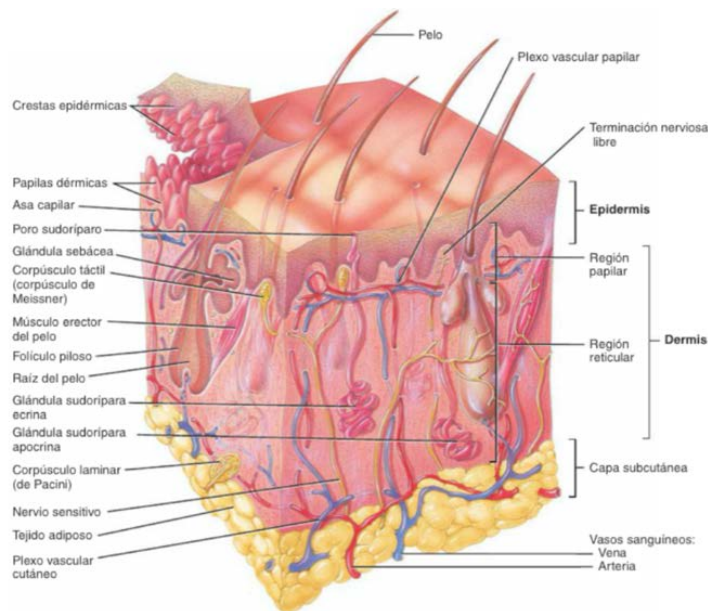


Imagen 1-A. Corte de piel y capa subcutánea. [Tortora, G. et al., 2018].

1.1. Funciones, morfología, sistemas enzimáticos y factores fisiológicos de la piel.

La piel humana es altamente compleja, aunque en muchos estudios transdérmicos de administración de medicamentos a menudo se considera como simplemente una barrera física [Williams, A. 2003]. Pero en realidad es un órgano en proceso de

regeneración continua, tiene respuestas inmunológicas e histológicas a las agresiones y es metabólicamente activa.

La mayoría de los estudios *in vitro* de administración transdérmica de fármacos tienden a utilizar piel de donantes para estudios *ex vivo*, o sustitutos sintéticos de forma que se reduce inherentemente la complejidad de la piel en un sujeto vivo debido a que se detiene la regeneración, y cesan las respuestas inmunitarias y metabólicas.

La piel es un órgano de morfología compleja diferenciada por diferentes capas de características histológicas distintas. Analizando estas capas desde la parte más interna hasta la superficie nos encontramos tres grandes capas que a su vez se diferencian en capas más pequeñas. Las principales capas son: la capa de grasa subcutánea, la dermis y la epidermis.

La capa más interna o profunda es la **capa de grasa subcutánea**, que en la mayoría de las áreas del cuerpo es relativamente gruesa, del orden de varios milímetros. Sin embargo, hay áreas del cuerpo en las que la capa de grasa está ausente, como en los párpados. Principalmente sirve para aislar el cuerpo, proporciona protección contra el shock físico y puede funcionar como suministro disponible de moléculas de alta energía. Los vasos sanguíneos principales y los nervios se distribuyen a largo de la piel por esta capa.

Sobre la capa de grasa, se encuentra la **dermis**. Ésta, suele tener un espesor de 3 a 5 mm y es el principal componente de la piel humana. Está compuesto por una red de tejido conectivo, fibras de colágeno predominantemente, que proporcionan soporte y tejido elástico, embebido en un gel de mucopolisacárido [Wilkes, G. L., et al, 1973]. Tiene numerosas estructuras incrustadas dentro de ella; vasos sanguíneos y linfáticos, terminaciones nerviosas, unidades pilosebáceas (folículos pilosos y glándulas sebáceas), y las glándulas sudoríparas (ecrinas y apocrinas).

La extensa vascularización de la piel es esencial para la regulación de la temperatura corporal, mientras que también entrega oxígeno y nutrientes a los tejidos y ayuda a la

eliminación de toxinas y productos de desecho. La vascularización también es importante en la reparación de heridas y tiene un flujo sanguíneo que es de alrededor de 0,05 mL/min por mg de piel.

El suministro de sangre mantiene un gradiente de concentración entre la formulación aplicada en la superficie de la piel y la vascularización, a través de la piel. Este gradiente de concentración es el que proporciona la fuerza impulsora necesaria para la permeación de principios activos a través del tejido.

Katz y Poulsen describieron en detalle tres apéndices principales que se encuentran en la superficie de la piel humana. En términos de administración transdérmica de principios activos, los apéndices pueden ofrecer una ruta potencial por la cual las moléculas podrían llegar a las capas inferiores de la piel. Éstas llamadas "rutas de derivación" pueden tener un papel fundamental en la administración transdérmica de fármacos. (véase sección 1.4.) [Katz, M. et al 1971].

Y, por último, sobre la dermis, encontramos **la epidermis**. Que es en sí misma una membrana compleja de múltiples capas, aunque varía en espesor desde alrededor de 0,06 mm en los párpados hasta alrededor de 0,80 mm en las plantas de las manos y los pies.

No hay vasos sanguíneos y, por tanto, los nutrientes y los productos de desecho deben difundirse a través de la capa dermoepidérmica para mantener la integridad del tejido. Asimismo, las moléculas que penetran a través de la epidermis deben atravesar la capa dermoepidérmica para ser transportadas en la circulación sistémica.

La epidermis contiene cuatro capas histológicamente distintas que, de dentro hacia afuera son: el estrato basal, estrato espinoso, estrato granuloso y el estrato córneo. Existe una quinta capa, el estrato lucídico, pero generalmente se considera que son las capas inferiores del estrato córneo.

Las células del **estrato basal** son similares a las de otros tejidos dentro del cuerpo; contienen orgánulos como mitocondrias y ribosomas, y las células son metabólicamente activas. Esta capa contiene las únicas células (queratinocitos) dentro de la epidermis que tienen división celular (a través de la mitosis), y esta división se produce en un tiempo que oscila entre las 200 h y las 400 h.

Después de cada replicación, una célula hija permanece en la capa basal mientras que la otra migra a través de la epidermis hacia la superficie de la piel.

Las células de Langerhans también se encuentran dentro del estrato basal. Derivan de la médula ósea y son reconocidas como las principales células presentadoras de antígeno de la piel. Las células de Langerhans juegan un papel importante en condiciones de alergia por dermatitis de contacto.

El **estrato espinoso**, se encuentra en la parte superior de la capa basal, y juntas forman la denominada capa malpighiana. Esta capa espinosa consta de dos a seis filas de queratinocitos que van cambiando su morfología de células en columnas a las células poligonales.

A medida que los queratinocitos pasan del estrato espinoso al **estrato granuloso**, se continúan diferenciando, sintetizando queratina y comienzan a aplanarse con un espesor de una a tres capas de células. El estrato granuloso contiene enzimas que comienzan la degradación de los componentes celulares viables como los núcleos y orgánulos.

Y, por último, el **estrato córneo**, que comprende células anucleadas (muertas). Proporciona la principal barrera para el suministro transdérmico de fármacos y, por lo tanto, a menudo se trata como una membrana separada.

Típicamente, el estrato córneo comprende sólo 10 a 15 capas de células y tiene alrededor de 10 μm de espesor cuando está seca. Al igual que la epidermis viable, el

estrato córneo es más grueso en las palmas y las plantas de los pies y es más delgado en los labios.

Sirve para regular la pérdida de agua del cuerpo evitando la entrada de productos nocivos, incluyendo los microorganismos. El estrato córneo ha sido representado como un modelo de "ladrillo y mortero" [Elias, P. M. et al., 1981] [Michaels, A. S. et al., 1975].

Contiene una mezcla única de lípidos y es clave para regular el flujo de fármacos a través del tejido. Los lípidos del estrato córneo están dispuestos en multitud de bicapas, pero en contraste con las otras bicapas lipídicas del cuerpo, los fosfolípidos tienen poca presencia. Sin embargo, contienen ocho clases de ceramidas de estructura única presentes en la matriz lipídica que, junto con los ácidos grasos, colesterol y sulfato de colesterol, proporcionan la capacidad de formar bicapas lipídicas [Naik, A. et al., 2000].

El agua juega un papel clave en el mantenimiento de la integridad de la barrera del estrato córneo. Puede mediar la actividad de algunas enzimas hidrolíticas dentro del estrato córneo ya que la humedad ambiental afecta las actividades de las enzimas. También actúa como un plastificante evitando el agrietamiento del estrato córneo debido procesos mecánicos.

El **estrato lúcido** es la capa en la que el núcleo celular se desintegra, provocando un aumento en la queratinización de las células concomitantes, así como otros cambios morfológicos como el aplanamiento celular. El estrato lúcido se observa más claramente en muestras de piel relativamente gruesas, como las plantas de los pies y las palmas de las manos.

Además del componente celular, el tejido contiene muchas enzimas metabolizadoras de fármacos. Diversos estudios histoquímicos e inmunohistoquímicos sugieren que la mayoría de éstas son localizadas en la epidermis, glándulas sebáceas y folículos pilosos. Aunque presente en cantidades relativamente pequeñas en comparación con el hígado, permiten cierta actividad metabólica que puede reducir la biodisponibilidad de los fármacos aplicados.

De hecho, la mayoría de las reacciones de fase 1 (por ejemplo, oxidación, reducción, lisis) y las reacciones de fase 2 (por ejemplo, metilación, glucuronidación) pueden suceder dentro de la piel, aunque solo son un 10% comparadas con las actividades encontradas en el hígado [Hotchkiss, S., 1998].

Sin embargo, las esterases tienden a tener actividades relativamente altas dentro de la piel y, considerando que hay una gran área de superficie de la piel, el metabolismo de algunos medicamentos puede ser significativo. Por ejemplo, el peróxido de benzoilo aplicado tópicamente es completamente hidrolizado a ácido benzoico por la piel [Natch, T. et al., 1981].

Esta actividad metabólica también puede ser valiosa, por ejemplo, con los profármacos, en particular los ésteres de esteroides como betametasona-17-valerato, están diseñados para mejorar la absorción (por ejemplo, lipofilicidad aumentada) y aprovechar la actividad de la esterasa para liberar el fármaco libre dentro de la piel.

Por otra parte, es axiomático que los trastornos de la piel afecten a la naturaleza de la piel/barrera y, por tanto, influirán en la administración de fármacos tópicos y transdérmicos. Sin embargo, también hay factores fisiológicos que pueden influir en la tasa de absorción hacia y/o a través de una piel sana, como son la edad, región corporal y raza.

El factor fisiológico más ampliamente investigado, que afecta a la administración transdérmica de fármacos, es la del envejecimiento cutáneo con la **edad**. Hay estructuras y funciones que se deterioran en la membrana a medida que se envejece [Fenske, N. A. et al., 1986], aunque es difícil atribuir algunos de los factores relacionados con la edad o al ambiente. Por ejemplo, el daño puede resultar de la repetición de contacto con productos químicos o de una vida de exposición a radiación ultravioleta en forma de luz solar.

Está demostrado que el contenido de humedad de la piel humana disminuye con los años. Dado que la administración transdérmica está influenciada por la hidratación de los tejidos, este factor altera la permeación del fármaco.

Existe evidencia científica para seleccionar la **región corporal** basada en la permeabilidad. El tejido escrotal es el más permeable y, por tanto, ofrece la mayor posibilidad de administración de fármacos a niveles clínicos. Por ejemplo, la administración transdérmica de testosterona es muy eficaz a través de la piel escrotal. Sin embargo, por conveniencia, facilidad de retirada y aplicación y, por lo tanto, mejor cumplimiento del paciente, a menudo se selecciona el tronco como un sitio de permeabilidad relativa intermedia para su administración.

Los estudios publicados hasta la fecha no muestran diferencias de **raza** en la pérdida de agua transepidérmica, así como en la administración de algunos fármacos como el ácido benzoico, nicotina o el ácido acetilsalicílico entre pieles africanas, asiáticas y europeas [Berardesca, E. et al., 1990]. Sin embargo, hay diferencias significativas en el contenido de agua del estrato córneo entre razas; este hecho puede anticipar que se presenten de diferencias en la absorción de fármacos.

1.2. El proceso de permeación transdérmica.

Hay varios pasos potenciales entre la primera aplicación de una molécula en la superficie de la piel hasta que aparece en la circulación sistémica, y por lo tanto el proceso de permeación es complejo. Los fármacos pueden unirse con varios elementos de la piel. Por ejemplo, la unión del fármaco a la queratina dentro del estrato córneo puede, en algunos casos, proporcionar un efecto de reservorio; la formación de reservorios dentro de la piel es un fenómeno bien conocido para los esteroides.

Aunque para algunos fármacos altamente lipofílicos la principal barrera para la permeación puede residir en la membrana de la epidermis, que es esencialmente

acuosa, para la mayoría de las moléculas, el estrato córneo es el factor limitante que actúa como barrera.

Básicamente, hay tres vías por las que una molécula puede atravesar el estrato córneo: a través de los apéndices y dominios lipídicos intercelulares (**rutas de derivación**), la **ruta intercelular**; o por una **ruta transcelular** (véase Figura 1-B).

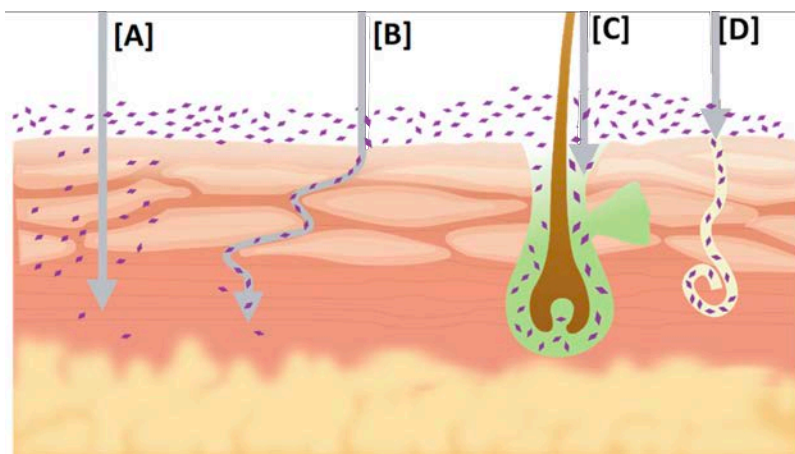


Figura 1-B. Vías de permeación en la piel en el estrato córneo. (A) La ruta transcelular asociada a las proteínas del interior de los corneocitos. (B) La ruta intercelular y la ruta apendicular a través de (C) los folículos pilosos con las glándulas sebáceas asociadas (D) a través de los conductos sudoríparos [Shaker, D. S. et al., 2019].

Estas vías no son excluyentes entre sí, y es probable que la mayoría de las moléculas atraviesen el estrato córneo por una combinación de estas rutas.

1.3. Influencia de las propiedades fisicoquímicas en las rutas de absorción.

De lo anterior descrito se desprende que la contribución relativa de las tres vías potenciales a través del estrato córneo variará dependiendo de la naturaleza del permeante. Las principales propiedades que influyen en el proceso de permeación son: el coeficiente de partición, el tamaño molecular, la solubilidad, punto de fusión y grado de ionización.

Para cruzar el estrato córneo, un fármaco debe repartirse primero por la membrana. De hecho, la división en la piel podría ser el paso limitante de la velocidad en el proceso de permeación. El **coeficiente de partición** de un fármaco suele ser el factor determinante para determinar qué camino seguirá a través de la piel. De manera simplificada, se puede esperar que una molécula hidrófila se reparta preferentemente en los queratinocitos hidratados llenos de queratina en lugar de en las bicapas lipídicas, mientras que los fármacos lipofílicos se dividirán preferentemente en las zonas lipoidales. En consecuencia, se espera que las moléculas hidrófilas penetren en gran medida a través de la ruta intracelular, mientras que en las moléculas lipófilas dominará la ruta intercelular.

Para moléculas con coeficientes de partición intermedios, que muestran cierta solubilidad tanto en la fase oleosa como en la acuosa, probablemente predomina la ruta intercelular. Normalmente, esto abarcaría la mayoría de las moléculas con un log P (octanol / agua) de 1 a 3. Para moléculas altamente lipofílicas (log P > 3), la ruta intercelular será casi exclusivamente utilizada para atravesar el estrato córneo.

Para moléculas más hidrófilas (log P < 1), la ruta transcelular se vuelve cada vez más importante, aunque todavía existen bicapas lipídicas para cruzar entre los queratinocitos. Para moléculas altamente hidrófilas con carga, la ruta a través de los apéndices (ruta de derivación) se volvería significativa, como lo demuestra la localización alrededor de las unidades pilosebáceas de los tintes aplicados tópicamente.

Un segundo factor importante para determinar el flujo de un material a través de la piel humana es el tamaño y la forma de la molécula. Cuando se considera la influencia del **tamaño molecular** en la permeación, el volumen molecular es la medida más apropiada. Por simplicidad, el peso molecular se toma generalmente como una aproximación del volumen molecular.

En la década de los 70 se sugirió que existía una relación inversa entre el flujo transdérmico y el peso molecular del principio activo [Lotte, C. et al., 1993]. De manera similar, al examinar la penetración de los esteroides, se demostró que las moléculas

pequeñas atraviesan la piel humana más rápido que las moléculas grandes. La mayoría de los agentes terapéuticos convencionales (moléculas orgánicas pequeñas) que se seleccionan como candidatos para la administración transdérmica tienden a encontrarse dentro de un intervalo relativamente estrecho de pesos moleculares (100-500 Dalton) [Idson, B., 1975].

Existe una relación clara entre el **punto de fusión** y la **solubilidad**, y hay varios modelos teóricos disponibles que predicen las solubilidades a partir de los datos del punto de fusión.

Aunque la lipofilia es generalmente una característica deseada de los candidatos transdérmicos, también es necesario que la molécula muestre cierta solubilidad en agua, ya que los medicamentos tópicos se aplican generalmente a partir de una formulación acuosa. De hecho, el flujo en estado estacionario de un fármaco que atraviesa el tejido es el producto del coeficiente de permeabilidad y la concentración aplicada. Mientras que los fármacos lipofílicos pueden proporcionar un coeficiente de permeabilidad relativamente alto, su lipofilidad dictará normalmente que la solubilidad acuosa (y por tanto la concentración en una formulación acuosa) será relativamente baja, con el consiguiente impacto sobre el flujo del fármaco a través del tejido.

Teniendo en cuenta la naturaleza de la barrera del estrato córneo para la administración transdérmica, que reside en gran medida dentro de los dominios de la bicapa lipídica, se cree que los fármacos ionizables son malos permeantes transdérmicos. De hecho, muchos de los argumentos en contra del uso de ácidos y bases débiles que se disociarán en diversos grados dependiendo del *pH* de la formulación (y del *pH* del estrato córneo) se basan en la hipótesis de la partición del *pH* [Scheuplein, R. J. et al., 1969].

Según esta hipótesis, que se desarrolló para la absorción de fármacos a través del tracto gastrointestinal, sólo la **forma ionizada** del fármaco puede atravesar la barrera lipídica en cantidades significativas. Sin embargo, con la compleja estructura de la piel humana, esta hipótesis no se puede aplicar rígidamente.

1.4. Aproximaciones matemáticas de la permeabilidad cutánea.

A primera vista, puede parecer poco realista intentar describir el comportamiento de tal sistema con modelos matemáticos ideales ya que la piel humana es un tejido biológico heterogéneo, complejo y de múltiples capas. Sin embargo, a pesar de estas complejidades, se pueden aplicar tratamientos matemáticos relativamente simples, como la segunda ley de difusión de Fick, a los datos obtenidos de experimentos con piel humana.

La absorción de los fármacos a través de la piel humana es pasiva y, por tanto, puede describirse en términos físicos, pudiéndose considerar dos supuestos o situaciones:

- a) Cuando se aplica una pequeña dosis finita y, por lo tanto, no se produce una permeación en estado pseudoestacionario (por ejemplo, con una crema para una acción local).
- b) Cuando el medicamento se aplica como una dosis infinita, no se agota durante el tiempo de aplicación (por ejemplo, con un parche transdérmico).

Este segundo supuesto o situación es la que nos interesa. Cuando hablamos de dosificación infinita, la cantidad de fármaco no se agota con el tiempo y a esa cantidad de material que pasa a través de una unidad de área por unidad de tiempo se denomina flujo (J). Las moléculas se mueven en respuesta a una fuerza termodinámica que surge de un gradiente de concentración. La primera ley de difusión de Fick establece que la velocidad de transferencia de la sustancia en difusión a través del área unitaria de una sección es proporcional al gradiente de concentración medido normal a la sección. Podemos escribir:

$$J = -D \frac{dc}{dx} \qquad \text{Ecuación 1}$$

Donde J es el flujo del permeante, D se corresponde con el coeficiente de difusión del permeante y dC / dx es el gradiente de concentración.

La segunda ley de difusión de Fick se puede derivar de la ecuación 1. Cuando un permeante aplicado tópicamente penetra en la piel, generalmente se asume que la difusión es unidireccional; es decir, el gradiente de concentración es desde la superficie exterior hacia el tejido. La difusión unidireccional en un medio isotrópico se expresa matemáticamente mediante la segunda ley de difusión de Fick:

$$\frac{\delta c}{\delta t} = D \frac{\delta^2 c}{\delta x^2} \quad \text{Ecuación 2}$$

donde t es el tiempo. Por tanto, la tasa de cambio en la concentración con el tiempo en un punto dentro de un campo de difusión es proporcional a la tasa de cambio en el gradiente de concentración en ese punto.

Los tratamientos matemáticos de los datos de permeación utilizan la segunda ley de difusión de Fick y la resuelven con las condiciones apropiadas para el protocolo experimental; teniendo en cuenta la geometría, las condiciones de contorno, las condiciones iniciales, etc. Sin embargo, la membrana de la piel es muy compleja y, por lo tanto, no son posibles soluciones matemáticas precisas para los datos de permeación. Por lo tanto, las siguientes soluciones a la segunda ley de Fick deben tratarse como aproximaciones útiles que permitan comparaciones y estandarización de los datos de permeación.

La mayoría de los diseños experimentales *in vitro* tienen como objetivo reproducir la situación *in vivo* lo máximo posible. El diseño *in vitro* más común es aquel en el que una membrana separa dos compartimentos. Un compartimento contiene el permeante en un vehículo, posiblemente una simple solución acuosa o solución reguladora (denominada solución donante), y el otro compartimento contiene una solución receptora (es decir, concentración esencialmente cero). Después de un tiempo suficiente, se logra la penetración en estado estable a través de la membrana cuando el

gradiente de concentración del permeante a través de la membrana es constante. En estas condiciones, la ecuación 2 se puede simplificar:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DC_0}{h} \quad \text{Ecuación 3}$$

donde M es la masa acumulada de fármaco que atraviesa por unidad de área de la membrana en el tiempo t, C_0 es la concentración del permeante en la primera capa de la membrana (en la superficie de la piel, en contacto con la solución donante) y h es el espesor de la membrana.

En términos prácticos, es muy difícil medir el C_0 , la concentración de permeante en la primera capa de la membrana. Sin embargo, la concentración del permeante en el vehículo (solución donante) que baña la membrana cutánea (C_v) se conoce habitualmente o se puede determinar con relativa facilidad. Dado que C_0 y C_v , simplemente están relacionados por:

$$P = \frac{C_0}{C_v} \quad \text{entonces.} \quad C_0 = PC_v \quad \text{Ecuación 4}$$

donde P es el coeficiente de reparto del permeante entre la membrana y el vehículo. Con la sustitución de la ecuación 4 en la ecuación 3 se obtiene:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DC_v}{h} \quad \text{Ecuación 5}$$

Ésta es la ecuación más ampliamente aplicada al examinar los datos de administración de fármacos a través de la dermis. Un gráfico de M, la cantidad acumulada de fármaco que pasa a través de una unidad de área de membrana (por ejemplo, $\mu\text{g} / \text{cm}^2$) frente al tiempo da el perfil de permeabilidad típico informado en la mayoría de las investigaciones. El tiempo de retardo puede obtenerse de la extrapolación de la porción de pseudoestado estacionario del perfil de permeación a la intersección en el eje del tiempo. Como aproximación, la permeación en estado pseudoestacionario para la mayoría de los fármacos se logra después de aproximadamente 2,7 veces el tiempo de

retardo [Schanker, L. S. et al., 1957]. Crank mostró que el tiempo de retardo (L) puede relacionarse con el coeficiente de difusión [Barry, D. W., 1983] por:

$$L = \frac{h^2}{6D} \quad \text{Ecuación 6}$$

Mediante la ecuación 6 el coeficiente de difusión de una molécula en la membrana se puede obtener simplemente midiendo el tiempo de retardo. De hecho, este enfoque se ha utilizado para estudios con membranas físicas isotrópicas simples como los polímeros. Sin embargo, la piel no es una simple membrana isotrópica. Como el espesor es un factor al cuadrado en la ecuación 6, cualquier error menor en este parámetro tiende a magnificarse rápidamente. Además, los tiempos de retardo obtenidos de experimentos de permeación con piel humana tienden a ser muy variables y pueden estar fuertemente influenciados por la unión de la piel permeable. Un enfoque alternativo para extraer el coeficiente de difusión aparente de un permeante a partir de un perfil de permeación en estado pseudoestable requiere la reordenación de la ecuación 5:

$$D = \frac{\frac{dM}{dt}h}{PC_v} = \frac{Jh}{PC_v} \quad \text{Ecuación 7}$$

donde dM / dt es la tasa de cambio de la masa acumulada de permeante que pasa por unidad de área a través de la membrana, generalmente denominado flujo (J) del fármaco. Esta expresión permite el cálculo del coeficiente de difusión aparente sin requerir un valor de tiempo de retardo preciso, pero aún necesita alguna aproximación para el espesor de la membrana (aunque no al cuadrado). El coeficiente de reparto (estrato córneo / vehículo) para el permeante puede obtenerse mediante experimentación separada.

El coeficiente de permeabilidad k_p de un permeante a través de una membrana se puede definir por:

$$K_p = \frac{PD}{h} \quad \text{Ecuación 8}$$

que se puede sustituir en la ecuación 5 para dar:

$$\frac{dM}{dt} = J = K_p C_v \quad \text{Ecuación 9}$$

El flujo en estado pseudoestable se obtiene simplemente como el gradiente de la porción lineal del perfil de permeación (véase Gráfico 1-A), y si se conoce la concentración del permeante en el vehículo aplicado, entonces se puede determinar el coeficiente de permeabilidad. Es este parámetro, el coeficiente de permeabilidad, el que se utiliza a menudo para caracterizar la penetración de fármacos a través de la piel. Se pueden usar otros parámetros como el coeficiente de difusión, pero son más difíciles de calcular con precisión debido a las dificultades para estimar, por ejemplo, el espesor de la membrana.

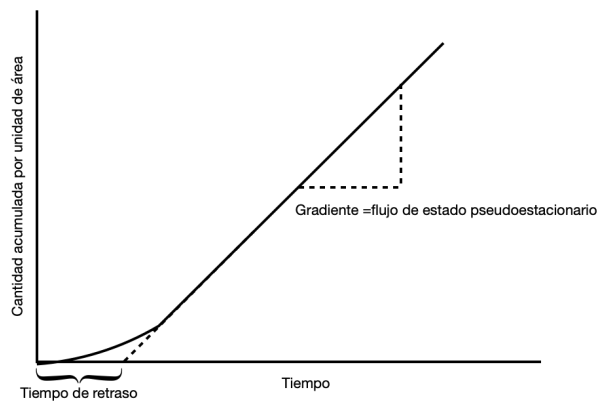


Gráfico 1-A. Perfil de permeación típico para una aplicación de dosis infinita a las membranas de la piel humana (realizado por J. Paterna).

Aunque las ecuaciones anteriores son relativamente simples, existen algunas suposiciones importantes en sus derivaciones. La validez de algunos de los supuestos es cuestionable y, para algunos diseños experimentales, las ecuaciones se vuelven inválidas.

Por tanto, se supone que:

- a) El estrato córneo es la principal barrera limitante de la velocidad y el paso principal que determina la velocidad es la permeación a través del estrato córneo y no la partición dentro o fuera de la membrana. Esta suposición parece ser válida para la mayoría de los permeantes, aunque para moléculas muy lipofílicas o hidrofílicas, el comportamiento de partición puede llegar a ser un factor limitante.
- b) La permeación a través de los apéndices (rutas de derivación) es insignificante en comparación con la permeación a través de la mayor parte del estrato córneo. Éste será el caso de la mayoría de los permeantes, pero para iones y moléculas grandes, las rutas de derivación pueden ser muy significativas. Claramente, las ecuaciones anteriores sólo se aplican en un estado pseudoestacionario y no son válidas para la permeación durante el inicio del proceso.
- c) La penetración a través del estrato córneo se produce únicamente por difusión pasiva. Hasta la fecha, no se han descrito mecanismos de transporte activos.
- d) La naturaleza del estrato córneo no se ve alterada por la aplicación del vehículo. Claramente, éste no es el caso si se usa estrato córneo seco (o parcialmente hidratado) como membrana y se aplica una solución donante acuosa. De manera similar, se ha demostrado que algunos vehículos (como el propilenglicol o transcutol P) se reparten en el estrato córneo, alterando así la naturaleza disolvente del tejido y afectando la distribución del permeante en la membrana.
- e) El fármaco se disuelve en el estrato córneo. Dada la naturaleza variada del tejido, esto parece una suposición razonable para la mayoría de los fármacos.
- f) El coeficiente de difusión del permeante es independiente de la concentración, el tiempo o la distancia. Ésta es una suposición cuestionable, ya que se esperaría que muchos permeantes se unieran en cierta medida al tejido, haciendo que los

coeficientes de difusión dependieran de la concentración. Además, los permeantes pueden existir en diferentes estados de auto asociación dependiendo de la concentración aplicada; el dimetilsulfóxido puede existir en muchos estados de auto ensamblaje, incluidos dímeros e hidratos, según el entorno en el que se coloque. Por tanto, los coeficientes de difusión calculados a partir de experimentos de permeación transdérmica deben considerarse como coeficientes de difusión aparentes, ya que los errores inherentes al uso de las ecuaciones anteriores impiden que se generen valores absolutos.

- g) La ecuación 6 (que relaciona el tiempo de retardo con el coeficiente de difusión) solo es aplicable a situaciones en las que no existe unión entre el permeante y el tejido.
- h) La teoría de la difusión de Fick se desarrolló para medios isotrópicos. El estrato córneo es una membrana heterogénea, pero se asume que tiene un carácter uniforme.

2. Ropinirol.

El Ropinirol (hidrocloruro) (ROP) por su estructura química pertenece al grupo de los oxindoles [Luboradzki, R. et al., 1995] Es una molécula fotosensible por lo que se ha de conservar protegida de la luz. Su fórmula molecular es $C_{16}H_{25}N_2O^+ \cdot Cl^-$ y su número de registro CAS es 91374-20-8. Desde el punto de vista estructural, corresponde al 4-[2-dipropilamino) etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, hidrocloruro (1:1) (véase Figura 2-A).

Es un agonista de dopamina no ergolínicó de segunda generación que activa selectivamente los receptores de dopamina postsinápticos [Crank, J., 1975]. Imita el papel de la dopamina en el cerebro, haciendo que las neuronas reaccionen como lo harían con la dopamina. Todos los agonistas contienen una estructura de anillo similar a la dopamina que se cree que es la parte de la molécula que realmente estimula el receptor de dopamina [Eden, R. J. et al., 1991]. Los estudios *in vitro* han demostrado que el ROP se une con alta afinidad a los receptores D_2 , D_3 y D_4 . Se cree que la actividad del ROP contra la enfermedad de Parkinson se debe a sus efectos estimulantes sobre los receptores D_2 de dopamina postsinápticos centrales dentro del candado-putamen [Tulloch, I. F., 1997].

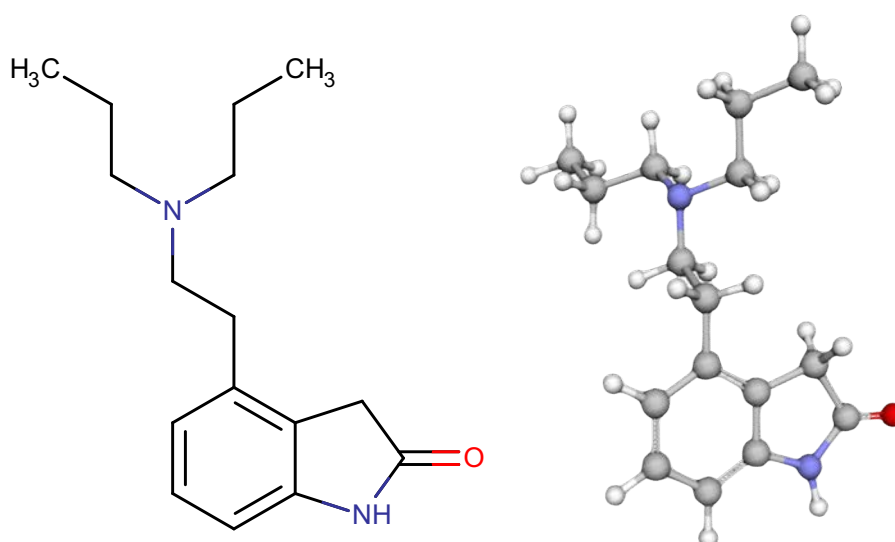


Figura 2-A. Representación molecular de ropinirol elaborada con ChemDraw 20.0 (realizado por J. Paterna).

2.1. Características fisicoquímicas.

2.1.1. pK_a .

En química farmacéutica siempre se prefieren las sales de ácidos y bases débiles de principios activos a la forma base, dado que la sal permite una rápida disolución y la forma neutra facilita su absorción.

El ROP es una base débil cuya sal, la forma clorhidrato, es muy soluble; produciéndose el equilibrio donde, debido al pK_a de la base, el equilibrio se desplaza hacia la forma neutra que tiene más facilidad para atravesar tejidos (véase Figura 2-B).

Al ser una base débil, el medio donde se encuentre jugará un papel fundamental, en el estómago la forma protonada será del 99%, hecho que juntamente con el efecto de primer paso hepático justifica su biodisponibilidad de alrededor del 50%.

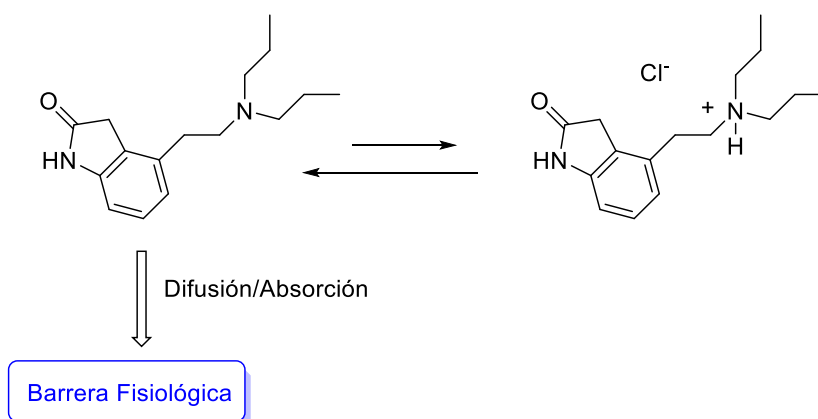


Figura 2-B. Representación del equilibrio de la base débil y la sal de ROP elaborada con ChemDraw 20.0
(realizado en colaboración con la Dra. M.^a Dolors Pujol Dilme).

ROP tiene dos valores de pK_a que son 6,64 y 10,28. El valor de pK_a de 10,28 es un pK_a básico y corresponde a la amina terciaria del nitrógeno externo, este nitrógeno es el que estará al 99% protonado en el medio ácido del estómago. Mientras que el valor de 6,64 corresponde a un pK_a ácido y concretamente al grupo NH del anillo indol. Este grupo NH-indol no estará ionizado en el estómago, pero sí en el intestino que tiene un pH más básico.

2.1.2. Solubilidad / punto de fusión.

Se presenta como un polvo sólido cristalino de color blanco, con una solubilidad en agua, cuando se fórmula como clorhidrato, de 133 mg/ml; también es soluble en etanol y presenta un punto de fusión de 241-243 °C.

2.1.3. log P – Coeficiente de reparto.

El coeficiente de reparto (K) de una sustancia, también conocido como coeficiente de partición (P), es la relación del cociente entre las concentraciones de una sustancia en las dos fases de una mezcla de dos disolventes inmiscibles, usualmente octanol y agua.

$$K = \frac{[ROP]_{octanol}}{[ROP]_{H_2O}}$$

Log P es el logaritmo del cociente entre las concentraciones del soluto en los disolventes inmiscibles.

$$\log P_{\frac{octanol}{H_2O}} = \log \left(\frac{[ROP]_{octanol}}{[ROP]_{H_2O}^{no\ ionizado}} \right)$$

La molécula de ROP tiene un logP de 3,16.

El coeficiente de distribución es el cociente de todas las formas del compuesto (ionizadas y no-ionizadas) en cada una de las dos fases. El logaritmo del cociente entre la suma de las concentraciones de todas las formas del compuesto (ionizadas y no-ionizadas) en un disolvente, y la suma de las concentraciones de todas sus formas en el otro disolvente se llama LogD.

$$\log D_{\frac{octanol}{H_2O}} = \log \left(\frac{[ROP]_{octanol}}{[ROP]_{H_2O}^{no\ ionizado} + [ROP]_{H_2O}^{ionizado}} \right)$$

El logD por tanto dependerá del pH. A pH de la piel logD=-0,59

2.1.4. Peso molecular.

Tiene un peso molecular de 260,375 g/mol por lo que es una molécula de un peso molecular relativamente bajo, dato que la hace viable para su estudio en presentaciones de liberación transdérmica.

2.1.5. Tautomería.

Durante las primeras pruebas de laminación y puesta en marcha del método analítico, se observó que al cabo de cierto tiempo, las preparaciones adquirirían una tonalidad amarillenta; por lo que se procedió a preparar una serie de diluciones y almacenarlas en diferentes condiciones para estudiar el fenómeno (véase Tabla 2-A), y observándose que el cambio de coloración se produce en todas las condiciones ensayadas.

Exposicion UV	Temperatura					
	4 °C			25 °C		
	1 día	2 días	3 días	1 día	2 días	3 días
SI	-	-	+	-	-	+
NO	-	-	+	-	-	+

Tabla 2-A. Diferentes condiciones de almacenaje donde se puede observar el cambio de coloración.

Dado que un cambio de coloración en una preparación puede indicar una degradación del principio activo, o de alguno de sus componentes, se debía averiguar el origen de dicho cambio, ya que podía afectar en la lectura de los resultados posteriores a nivel analítico, así como presentar una pérdida de actividad farmacológica, en el caso de encontrarnos ante un producto de degradación.

En este caso nos encontramos con un caso claro de tautomería. Los oxindoles son compuestos ampliamente distribuidos y forman parte de compuestos de origen natural y sintético. Por sus características estructurales pueden presentar tautomería. Los distintos tautómeros del oxindol se consideran metabolitos naturales endógenos y cabe

considerar que podrían ejercer alguna función fisiológica o bien presentar efectos terapéuticos [Kuzel, M. D., 1999].

La molécula de ROP contiene el núcleo oxindólico que como se ha comentado tiene la posibilidad de presentar tres formas tautoméricas distintas representadas en la Figura 4. Cuando tenemos diferentes isómeros que difieren en la posición un grupo funcional, podemos hablar de tautómeros o tautomería. Entre las distintas formas existe un equilibrio químico. En un equilibrio tautomérico hay migración de un grupo o átomo, en este caso de un protón (véase Figura 2-C).

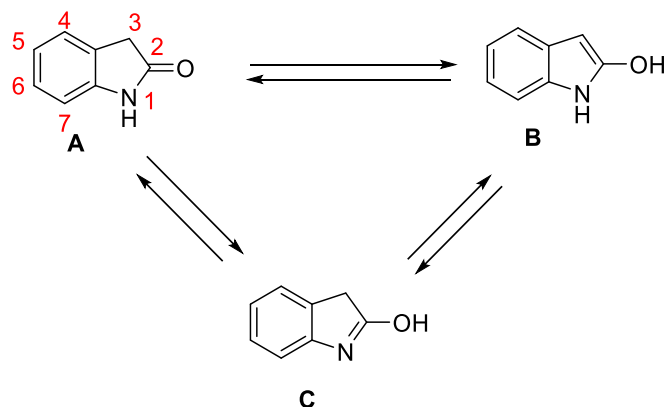


Figura 2-C. Representación de las diferentes formas tautoméricas del núcleo de oxindol elaborada con ChemDraw 20.0 (realizado en colaboración con la Dra. M.^a Dolors Pujol Dilme).

La importancia de este núcleo heterocíclico se debe a que se considera un inmediato precursor del núcleo indólico y a que forma parte de un elevado número de compuestos bioactivos. La importancia biológica radica en que este núcleo forma parte de la estructura de fármacos comercializados como la ziprasidona [Cane, A. et al., 2000], además del ROP que nos ocupa [Howard, H. R. et al., 1994] y de otros derivados con aplicación en distintos ámbitos terapéuticos.

Tal como se describe en la bibliografía, los fármacos con este núcleo presentan un grupo carbonilo (C=O) en el C-2 y un Csp³ en el C-3 cuando se hallan en solución [Hieble, R. M. D. et al., 1989]. Las distintas formas tautoméricas se ponen de manifiesto mediante las técnicas de RMN de protón y de RMN de C-13, como se describe más adelante.

2.2. Indicaciones terapéuticas.

El ROP pertenece al grupo N04 en la clasificación ATC que corresponde a los anti parkinsonianos. Actualmente ningún tratamiento es capaz de interrumpir la degradación neuronal en los ganglios basales, que es una característica de la enfermedad de Parkinson.

Fue aprobado inicialmente en 1997 por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y en 2005, fue el primer fármaco aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas primario de moderado a grado 3.

2.2.1. Fisiopatología del Parkinson.

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno crónico y progresivo que se manifiesta por un conjunto de signos y síntomas específicos, que se presentan de manera idiopática sin que existan datos que sugieran otra afectación neurológica más diseminada. El parkinsonismo, sin embargo, se define como un síndrome formado por una combinación variable de temblor, rigidez, bradicinesia y una alteración característica de la marcha y de la postura.

Suele comenzar en las etapas medias o avanzadas de la vida y conduce con el tiempo a una incapacidad progresiva. La edad de comienzo está en torno a los 55 años, aunque existen formas tempranas de enfermedad. Tiene la misma distribución por raza y sexo, no existiendo una clara prevalencia de la enfermedad en varones o mujeres.

La EP la encontramos descrita por primera vez por James Parkinson en 1817. La causa es desconocida, aunque probablemente es multifactorial, donde pueden estar implicados factores genéticos, ambientales, daño por estrés oxidativo, envejecimiento cerebral acelerado y apoptosis.

La EP es un trastorno neurodegenerativo progresivo debido a la pérdida de neuronas de la sustancia negra y otros núcleos grises del encéfalo, lo que conlleva una disminución en los niveles de dopamina y también en el número de neuronas no dopaminérgicas localizadas en diversas áreas del cerebro.

La anatomía y la patología bioquímica de la EP se conocen bien. Para diagnosticar la EP se observa la presencia de cuerpos de Lewy en la sustancia negra en el momento de la autopsia.

Se conocen una serie de factores de riesgo potenciales asociados con la EP:

1. La mayoría de los estudios demuestran una discreta preponderancia en varones, o ninguna diferencia en cuanto a la prevalencia en el sexo.
2. La EP es menos frecuente en la población negra, lo cual hace pensar que la melanina puede tener una función neuroprotectora.
3. Existe una predisposición genética.
4. Existen estudios que relacionan la aparición de EP con áreas rurales, con el uso de agua de pozo y exposición a herbicidas y pesticidas.
5. También, en aparente contraposición, otros estudios epidemiológicos han encontrado que la EP es más prevalente en países industriales y áreas con industrias de aleación de acero duro y molinos de pulpa de madera.

2.2.2. Terapia del Parkinson.

El mecanismo de acción del ROP en el tratamiento de la EP no se conoce con exactitud, si bien parece estar ligado a su capacidad de estimular los receptores postsinápticos D₂ de dopamina a nivel de cuerpo nigro-estriado [Thacker, E. L. et al., 1998].

2.2.3. Aspectos farmacológicos y clínicos.

Actualmente, la terapia farmacológica existente únicamente logra aliviar la sintomatología, permitiendo así, una mejora importante de la calidad de vida del paciente.

En general, los criterios clínicos de respuesta del tratamiento o variables de eficacia clínica utilizadas en ensayos clínicos con anti parkinsonianos consisten mayoritariamente en:

1. Variación de la puntuación de las subescalas III (motriz) y II (actividades cotidianas) de la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).
2. Tasa de respuesta (% de pacientes que experimentan una mejora $\geq 30\%$) en la puntuación total o en alguna subescala de la UPDRS, o en la valoración clínica global (CGI, Clinical Global Impression).
3. Incremento medio de la duración diaria de los periodos sin problemas de discinesia.

Actualmente, el tratamiento farmacológico inicial de la enfermedad de Parkinson se fundamenta en la fisioterapia para reducir el deterioro del tono y la coordinación muscular y en el tratamiento de los síntomas motores cuando estos comienzan a afectar significativamente al estilo y calidad de la vida del paciente; adicionalmente, puede ser

preciso actuar frente a otros síntomas asociados de naturaleza no motriz, mediante tratamientos específicos [Brunton L, et. al, 2012] [Deleu, D. et. Al., 2002].

No hay un consenso generalizado sobre cuál es el mejor fármaco para iniciar el tratamiento, ni tampoco cuándo el momento preciso para realizarlo. En general, la levodopa es el fármaco más eficaz en el control de los síntomas motores, no obstante, muchos autores consideran que los **agonistas dopaminérgicos** son los fármacos de elección en monoterapia en el tratamiento inicial de los pacientes menores de 70 años, ya que producen menos complicaciones motoras (fluctuaciones y discinesias) que la levodopa, reservándose ésta como terapia inicial para los mayores de 70 años.

Se recomienda la administración de agonistas dopaminérgicos de semivida larga, no ergóticos, para reducir las fluctuaciones y discinesias, ya que proporcionan una estimulación dopaminérgica más mantenida y fisiológica. No existen estudios que hayan evidenciado una mayor eficacia de un agonista dopaminérgico sobre otro en lo que se refiere al control de las fluctuaciones motoras.

2.3. Farmacocinética del ropinirol.

El ROP se absorbe rápidamente después de la administración oral, alcanzando la concentración sérica máxima en aproximadamente 1 a 2 horas, (2,5 h cuando se ingiere con alimentos). Su biodisponibilidad absoluta es del 45% al 55%, lo que sugiere aproximadamente un 50% de efecto de primer paso hepático [Pahwa, R. et al., 2009].

Los alimentos ingeridos de manera concomitante no afectan la cantidad de total de fármaco absorbido y, en cuanto a la distribución, su naturaleza lipofílica hace que tenga un elevado volumen aparente de distribución (valor medio de 6,7-7,5 L/kg). Difunde a través de la barrera hematoencefálica con un grado de unión a proteínas plasmáticas del 10-40%.

El ROP es metabolizado extensamente en el hígado a metabolitos sin prácticamente actividad farmacológica, siendo la isoenzima CYP1A2 la responsable del metabolismo oxidativo del ROP.

Tanto el ROP como sus metabolitos son eliminados mayoritariamente con la orina, menos del 10% del ROP que se excreta por la orina está inalterado. Su aclaramiento aparente es de 58,7 L/h y su semivida de eliminación es de 6 h. [BOT Plus 2.0, 2016]

3. Formas farmacéuticas tópicas.

3.1 Introducción.

Las preparaciones semisólidas para aplicación cutánea están destinadas a la aplicación tópica de medicamentos. Son de apariencia homogénea y consisten en una base simple o compuesta en la que se disuelven o dispersan habitualmente una o más sustancias activas.

Estas formas farmacéuticas pueden documentarse ya desde el siglo XIII, en el que la escuela de Plateario describe, por ejemplo, para el tratamiento de las cefaleas (*contra dolorem capitis*), la utilización del ungüento populeon aplicado sobre la frente. Con igual fin, también se recomendaban las abluciones con infusiones de adormidera, beleño y otras drogas y la aplicación directa de las mismas hierbas sobre ambos pulsos (véase Imagen 3-A):

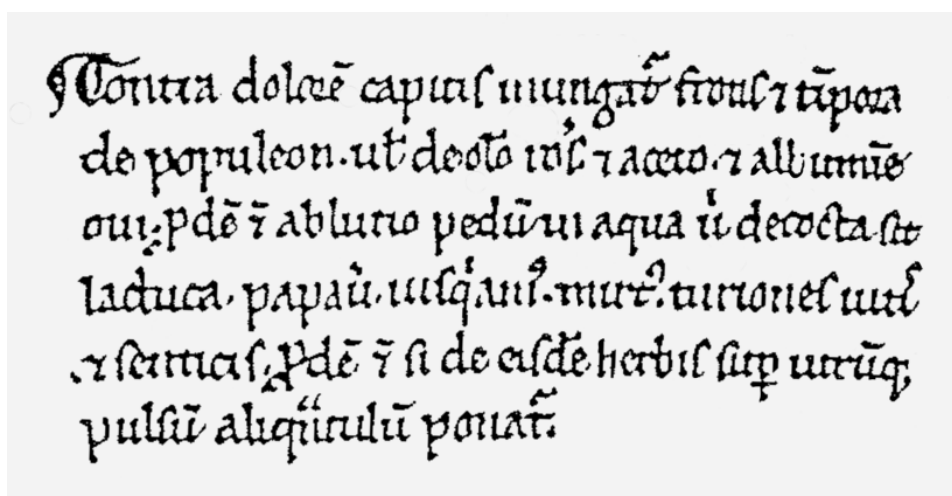


Imagen 3-A. Plateario (*Incipit herbolarius secundum magistrum Platearium ...*) Manuscrito incluido en el Códice 234 del Archivo capitular de la Catedral de Tortosa, S. XIII.

En el mismo tratado puede encontrarse descrita la preparación del aceite de mandrágora que, puesto sobre la región temporal en presencia de la droga pulverizada, se utilizaba para provocar el sueño.

Formulaciones de composición y uso muy similares pueden encontrarse también en el *Antidotarium clarificatum* de Arnau de Vilanova (véase Imagen 3-B), que recoge también las formulaciones del ungüento populeón y del aceite de mandrágora.

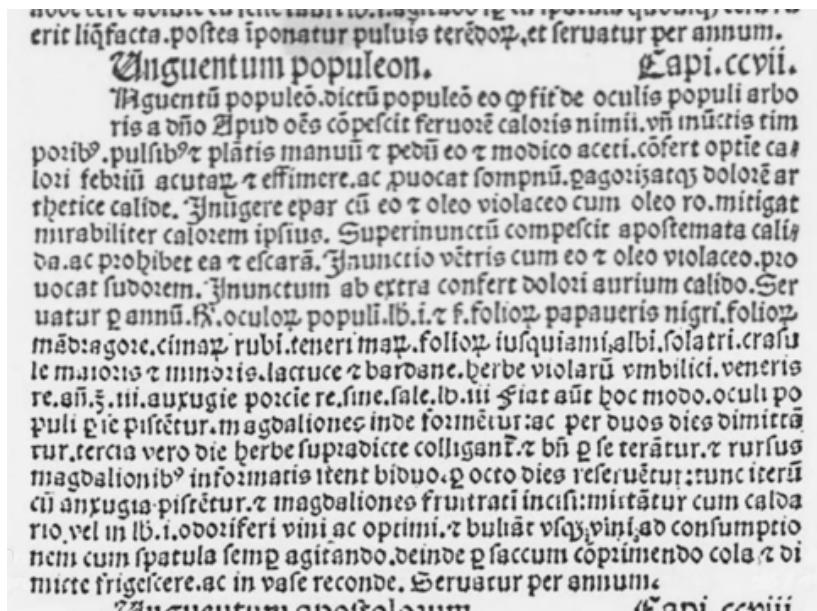


Imagen 3-B. Arnau de Vilanova (*Antidotarium clarificatum*). Sección del manuscrito que hace referencia al ungüento populeón. Archivo de la Biblioteca de la Abadía de Montserrat.

Existe una gran discrepancia cualitativa entre estos ejemplos de preparados tradicionales y los modernos sistemas de administración transdérmica con contrastadas pruebas de seguridad y eficacia. No obstante, sirven de ejemplo para dejar constancia que la vía transdérmica no puede considerarse como una nueva vía de administración.

En la actualidad, la base, que puede influir en la actividad de la preparación, suele consistir en sustancias naturales o sintéticas y puede ser monofásica o multifásica. De acuerdo con la naturaleza de la base, la preparación puede tener propiedades hidrófilas o hidrófobas. Puede contener excipientes adecuados tales como conservantes antimicrobianos, antioxidantes, estabilizadores, emulsionantes, espesantes y potenciadores de la penetración.

Aunque este trabajo trata sobre parches transdérmicos, cabe destacar que existen multitud de presentaciones semisólidas diferentes entre las que podemos destacar:

- a) Ungüentos: consiste en una base monofásica en la que se pueden dispersar sólidos o líquidos, pudiendo ser hidrófobos, emulsionantes en agua o hidrófilos.
- b) Geles: consiste en líquidos gelificados por medio de agentes gelificantes adecuados, pudiendo ser lipófilos o hidrófilos.
- c) Pastas: son preparaciones semisólidas para aplicación cutánea que contienen grandes proporciones de sólidos finamente dispersos en la base.
- d) Emplastos medicinales y parches: son preparaciones flexibles diseñadas para mantener la (s) sustancia (s) activa (s) en estrecho contacto con la piel.

3.1. Parches transdérmicos.

Los parches transdérmicos son preparaciones adhesivas flexibles diseñadas para uso externo. En inscripciones del antiguo Egipto como el papiro de Ebers y, en particular, el papiro de Edwin Smith (véase Imagen 3-C) indican que ya se estaban aplicando alrededor del año 2000 a. C. y, por lo tanto, representan la formulación médica más antigua de la historia.



Imagen 3-C. Imagen de un fragmento del papiro Edwin Smith, partes 14 y 15. Expuesto en la Academia de Medicina de Nueva York.

La preparación de parches de plomo, mediante la saponificación de triglicéridos con óxido de plomo (II), era un privilegio del farmacéutico. En numerosas farmacopeas antiguas, los emplastos de plomo se describían como la sustancia base de los parches que contienen fármacos, pero hoy en día, como es lógico, se consideran obsoletos.

La administración tópica de fármacos de acción sistémica es una práctica relativamente reciente. Al constituir la piel la barrera protectora del organismo, sólo se utilizaba para formas farmacéuticas dermatológicas de acción local. Posteriormente, debido a las intoxicaciones producidas por la absorción cutánea de sustancias de uso cotidiano, se ha puesto en evidencia su permeabilidad y la posibilidad de ser atravesada por determinados agentes [Suñé Negre, J. M., 1997].

Los parches se producen casi exclusivamente a escala industrial. Deben tener una fuerte capacidad adhesiva, pero al mismo tiempo deben poder retirarse fácilmente de la piel sin dolor y sin dejar residuos.

Los parches transdérmicos, que se describen en monografías separadas en la Real Farmacopea Española [RFE, 2015] y en la Farmacopea Europea [Pharm. Eur., 2021.], se colocan sobre la piel intacta y liberan el principio activo de manera controlada y durante períodos de tiempo prolongados para provocar un efecto sistémico.

La estructura básica de los diferentes tipos de parches implica múltiples capas características. La más importante desde el punto de vista funcional es la capa adhesiva; se coloca sobre una capa de respaldo y se protege con un forro protector fácilmente extraíble.

3.2. Componentes de los parches.

3.2.1. Materiales adhesivos.

La masa adhesiva está compuesta por componentes de matriz, que proporcionan solidez y elasticidad a la película adhesiva y una variedad de excipientes adicionales. El material adhesivo suele estar basado en caucho y acrilatos, mientras que las siliconas se utilizan con menor frecuencia.

3.2.1.1. Cauchos.

Como sustancia matriz para adhesivos de caucho, se utiliza caucho natural, modificado o sintético. La pegajosidad se adquiere mediante adiciones cuidadosamente ajustadas de varias resinas. Las resinas naturales utilizadas para este fin están siendo reemplazadas gradualmente por resinas sintéticas. Además, se añaden plastificantes como lanolina, aceites vegetales, parafina líquida o ceras naturales (cera de abejas, cera de carnauba) con el fin de lograr una masa adhesiva lisa y suave con las adecuadas propiedades adhesivas.

Para mejorar la estabilidad, se requiere la adición de antioxidantes. El producto se fabrica triturando la mezcla de componentes, que luego se funde y se amasa con éter de petróleo.

Los parches de caucho o resina tienen un alto potencial adhesivo, aunque dependiente de la temperatura. A bajas temperaturas, la adhesividad disminuye claramente y ya a la temperatura corporal la masa adhesiva se ablanda considerablemente, de modo que al eliminarse pueden quedar residuos en la piel. A temperaturas superiores a 60 °C, la masa adhesiva tiende a desintegrarse y se han observado reacciones alérgicas con este material.

3.2.1.2. Acrílicos.

Los parches de materiales acrílicos han reemplazado en gran medida a los adhesivos de poliisobutileno [Fahr A. et al., 2018]. Éstos se obtienen por copolimerización de ácido acrílico, ésteres de ácido acrílico y otros monómeros funcionales.

Los poliacrilatos deben contener sólo pequeñas proporciones de monómeros y oligómeros, ya que pueden provocar irritaciones y alergias. El potencial adhesivo de los poliacrilatos es menor que el de los adhesivos de caucho, pero tiene la clara ventaja de que permanece estable en un amplio intervalo de temperaturas (-40 °C a 70 °C). Este tipo de parche se tolera muy bien en la piel y se puede retirar sin dolor de la piel con vello sin dejar residuos. Debido a su termoestabilidad, pueden esterilizarse con vapor y muestran una estabilidad de almacenamiento muy alta.

3.2.1.3. Adhesivos de silicona.

Otras alternativas son los adhesivos de silicona. Un ejemplo de tales adhesivos de silicona es el poli(trimetilsilil)silicato[α -hidro- ω -hidroxipolidimetilsiloxano]. A diferencia de otras sustancias adhesivas, que muestran una adhesividad cada vez mayor con el tiempo, los adhesivos de silicona ofrecen un poder adhesivo óptimo y constante durante toda la duración del uso y permiten una fácil eliminación. Debido a su mínima interacción con los tejidos, son máximamente biocompatibles y, además, ofrecen la ventaja de una permeabilidad muy alta con respecto a los principios activos.

3.2.2. Láminas portadoras o soporte.

El portador o soporte sobre el que se aplica la sustancia adhesiva se elige de acuerdo con el objetivo de la aplicación. Los materiales utilizados para este propósito incluyen algodón, rayón hilado o acetato de celulosa resistente al agua (acetato de seda), vellón de fibras de celulosa sintéticas o semisintéticas, así como mezclas de ellas. Para la producción de parches de fijación transparentes, se utilizan principalmente láminas de

polietileno, poliéster, poliuretano o tereftalato de polietileno. Más recientemente, se están considerando como materiales de soporte materiales compuestos hechos de pelusa de algodón de poros abiertos y láminas de soporte microperforadas o láminas compuestas. La lámina portadora puede perforarse para facilitar la penetración del aire y el agua. Las telas se deben poder estirar, pero sin dejar de ser densas, para evitar que el material adhesivo se rompa. La fuerza de adherencia entre el soporte y el adhesivo debe ser lo suficientemente alta para asegurar que no queden residuos al retirarse de la piel.

3.2.3. Revestimiento protector (de liberación).

Cuando sea necesario, el material adhesivo puede cubrirse con un revestimiento protector antiadherente que consiste en papel de silicona, lámina de polietileno siliconado, polipropileno, poliéster o tereftalato de polietileno. Esta lámina de revestimiento proporciona una ayuda para permitir una fácil extracción sin tocar la capa adhesiva.

3.3. Tipos de sistemas de parches transdérmicos.

Los parches transdérmicos se aplican en la piel intacta con el fin de administrar el principio activo a la circulación sistémica después de atravesar la barrera cutánea. Con este fin, los parches transdérmicos contienen un depósito de principio activo y el paciente los aplica en el área designada de la piel con la ayuda de una capa adhesiva. Allí, una cierta cantidad de fármaco por unidad de tiempo se administra en la piel durante un período prolongado de tiempo de forma controlada con suficiente capacidad de permeación del principio activo para alcanzar una concentración plasmática eficaz.

Un requisito previo adicional para el funcionamiento adecuado del mecanismo de liberación del sistema es que el fármaco ha de ser liberado desde el parche a una velocidad menor a la velocidad de penetración a través de la piel. El intervalo de

aplicación de los parches transdérmicos varía entre las 24 horas y las 72 horas, ocasionalmente 96 horas o incluso hasta 1 semana. En virtud de la liberación gradual y uniforme del principio activo dentro de este lapso, se pueden minimizar los picos en los niveles plasmáticos y mitigar los efectos secundarios concomitantes. Una ventaja adicional de los parches transdérmicos es que se evita el tracto gastrointestinal y, por tanto, el metabolismo de primer paso hepático, de modo que la dosis requerida a menudo es menor que para una formulación oral.

Además, la opción de la interrupción inmediata de la administración del fármaco en el cuerpo simplemente retirando el parche es una ventaja. Evidentemente, un agente activo que ya ha penetrado en la piel seguirá llegando a la circulación sistémica. Las desventajas que deben tenerse en cuenta son: la posible aparición de irritaciones cutáneas y reacciones alérgicas y el tiempo de retraso en el inicio de la actividad después de la aplicación. Además, el número de principios activos que se pueden aplicar para alcanzar una concentración plasmática suficientemente alta con este tipo de formulación es bastante limitado.

La construcción de los parches transdérmicos es diversa, aunque todos se caracterizan por una estructura de múltiples capas. Entre una capa de respaldo oclusiva y una lámina protectora (revestimiento de liberación) que se retira antes de la aplicación sobre la piel, se encuentran una capa que contiene fármaco, una capa adhesiva y una capa de control de liberación. A veces, una misma capa, tiene múltiples funciones, de modo que la variante más simple puede contener sólo tres capas.

3.3.1 Sistemas reservorio.

Los parches transdérmicos de primera generación eran sistemas de membranas también conocidos como sistemas de reservorio con una estructura que constaba de diferentes capas (véase Figura 3-A):

1. La *capa de protección* es una lámina que es impermeable tanto al vapor de agua como al principio activo, y sella el depósito del medicamento hacia el exterior. Consiste, por ejemplo, en tereftalato de polietileno/papel de aluminio/laminado de polietileno de polipropileno o cloruro de polivinilo. La capa de respaldo proporciona las condiciones de oclusión que conducen a la hidratación de la piel y, a menudo, a un aumento de varias veces en la tasa de permeación.
2. El fármaco, disuelto o suspendido en un medio líquido o sólido, se aloja en el depósito o *capa reservorio*.
3. El control de la liberación se realiza mediante la *capa de liberación* que consta de una membrana de polímero que puede ser no porosa, microporosa o semipermeable (hecha, por ejemplo, de polipropileno o acetato de celulosa o un copolímero de etileno / acetato de vinilo).
4. La *capa adhesiva* consiste en un adhesivo sensible a la presión adecuado, la mayoría de las veces a base de poliacrilato, que sirve para que el parche se adhiera firmemente a la piel.
5. El *revestimiento protector* impermeable a los medicamentos (revestimiento antiadherente) debe retirarse antes de la aplicación.

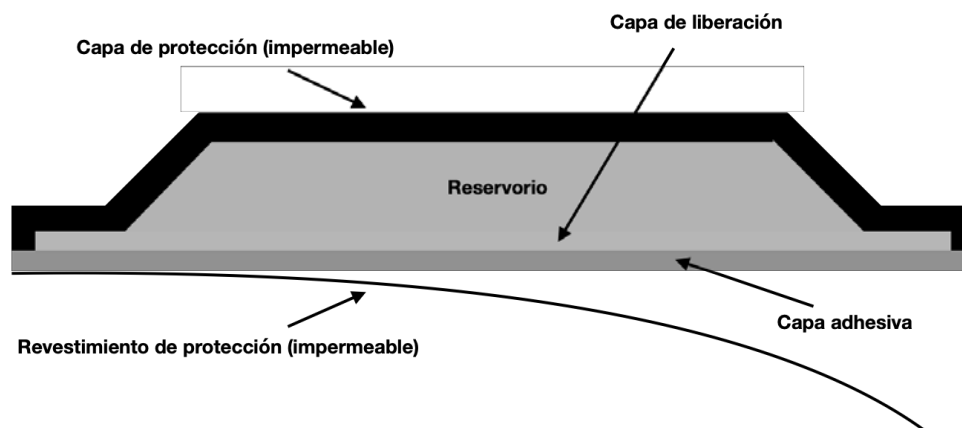


Figura 3-A. Representación esquemática de un parche con sistema reservorio (realizado por J. Paterna).

Para una membrana de liberación controlada no porosa con capa adhesiva, la tasa de liberación del reservorio, después de alcanzar el equilibrio dinámico, sigue la relación matemática:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{C_r}{1/P_m + 1/P_a} \quad \text{Ecuación 1}$$

Q = cantidad de fármaco liberado en el tiempo t por área de superficie ($\text{g}\cdot\text{cm}^2$)

C_r = concentración de fármaco en el depósito ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)

P_m = coeficiente de permeabilidad de la membrana ($\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$)

P_a = coeficiente de permeabilidad de la capa adhesiva ($\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$)

El coeficiente de permeabilidad de un fármaco depende del coeficiente de distribución entre la membrana y el entorno, el coeficiente de difusión y el espesor de la membrana:

$$P_m = \frac{K_m \cdot D_m}{\frac{r}{h_m}} \quad \gamma \quad P_a = \frac{K_m \cdot D_a}{\frac{a}{h_a}} \quad \text{Ecuación 2}$$

$K_{m/r}$ = coeficiente de partición membrana / depósito

$K_{m/a}$ = coeficiente de partición membrana / capa adhesiva

D_m = coeficiente de difusión membrana ($\text{cm}^2\cdot\text{s}^{-1}$)

D_a = coeficiente de difusión de la capa adhesiva ($\text{cm}^2\cdot\text{s}^{-1}$)

h_m = espesor de la membrana (cm)

h_a = espesor de la capa adhesiva (cm)

Si se sustituyen P_m y P_a , en la ecuación 1 por los valores de las ecuaciones en la ecuación 2, obtenemos:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{K_m \cdot K_a \cdot D_m \cdot D_a \cdot C_r}{\frac{r}{K_m \cdot D_m \cdot h_a + K_a \cdot D_a \cdot h_m}} \quad \text{Ecuación 3}$$

Para membranas porosas con una capa adhesiva, la porosidad (ϵ) se incluye en el coeficiente de difusión de la membrana y la tortuosidad (τ), que es la relación entre la longitud del poro curvo y la distancia entre los extremos del poro, en el espesor de la membrana.

Este sistema permite obtener cinéticas de liberación de orden cero, siempre que la concentración de fármaco disuelto en el reservorio permanezca constante. La ventaja de este tipo de parche transdérmico es que existe un control preciso de la cantidad de fármaco liberado por unidad de tiempo, pero tiene la desventaja de que el daño mecánico del elemento de control puede producir una liberación espontánea de fármaco (descarga de dosis).

Durante almacenamientos prolongados, particularmente a temperaturas elevadas, el fármaco se equilibra entre el depósito, la membrana de control y la capa adhesiva provocando una mayor liberación inicial (burst). La liberación de fármaco inmediatamente después de la aplicación puede ser muy útil para alcanzar más rápidamente el equilibrio dinámico y saturar los sitios de unión en la piel.

3.3.2 Sistemas de matriz.

En los parches de este tipo, el reservorio de fármaco consiste en una matriz hidrófila o lipófila que contiene la mayor parte del fármaco dispersado homogéneamente en forma de partículas sólidas, mientras que sólo una pequeña fracción se dispersa molecularmente. Cuando se alcanza el estado estacionario, la tasa de liberación está determinada por la difusión del fármaco en la matriz, expresada por la siguiente ecuación:

$$Q = \sqrt{D_p \cdot t \cdot C_p \cdot 2 \cdot (C_0 - C_p)} \quad \text{Ecuación 4}$$

Y como $C_0 \gg C_p$

$$\frac{Q}{\sqrt{t}} = \sqrt{2 \cdot D_p \cdot C_p \cdot C_0}$$

Ecuación 5

Q = cantidad de fármaco liberado en el tiempo, por área de superficie ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$)

D_p = coeficiente de difusión de la matriz de polímero ($\text{cm}^2\cdot\text{s}^{-1}$)

t = tiempo de liberación (s)

C_p = concentración de saturación en la matriz de polímero ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)

C_0 = concentración de fármaco en la matriz de polímero ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)

Aunque la ecuación indica que la liberación sigue la ecuación de la raíz cuadrada de Higuchi típica de los sistemas matriciales, se puede obtener una cinética aproximada de orden cero en caso de que sólo se libere una pequeña fracción del fármaco contenido en la matriz. Esta pequeña desventaja inherente al tipo de matriz está más que compensada por la seguridad de estos sistemas, ya que debido a que el fármaco está integrado de manera homogénea en la matriz de control de liberación, no hay riesgo de descarga de dosis como se observa con los parches con reservorio.

La gran mayoría de los parches transdérmicos disponibles comercialmente son tipo matriz. Su estructura es más delgada que los de tipo reservorio, son relativamente más simples y cómodos de usar para los pacientes. Los parches más utilizados son los sistemas de matriz monolítica, tipo fármaco en adhesivo o *drug in adhesive* (véase Figura 3-B). Se caracterizan por una estructura simple de tres capas que consta de una *capa de respaldo* impermeable (revestimiento exterior), la *matriz adhesiva* que contiene el fármaco y el *revestimiento de protección*. La matriz adhesiva que contiene fármaco funciona simultáneamente como adhesivo y como mecanismo de control de liberación.

En los sistemas de matriz con un borde adhesivo adicional, libre de fármaco, la adhesión de los parches mejora a lo largo de la circunferencia de la matriz que contiene el fármaco.

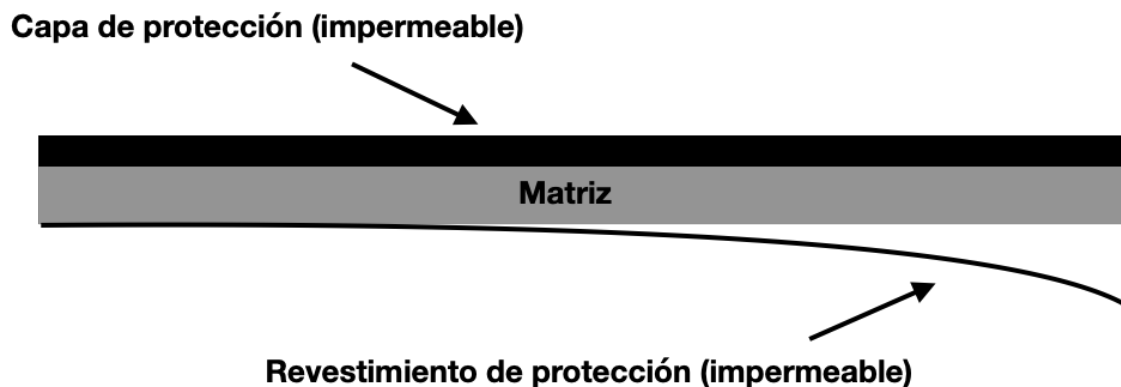


Figura 3-B. Representación esquemática de un parche matricial conocido como “*drug in adhesive*” (realizado por J. Paterna).

En los sistemas de matriz multicapa, el fármaco está presente en más de una capa, ya sea suspendido en una matriz adhesiva o unido a un portador. Las cantidades de principio activo incrustado aumentan gradualmente de capa a capa en la dirección de la capa de respaldo. De esta manera, la tasa de liberación que normalmente disminuye durante el uso prolongado se compensará parcialmente, asegurando una liberación aproximadamente constante durante todo el período de uso.

3.3.3 Sistemas de micro-depósitos.

En este tipo de parche transdérmico, una matriz de polímero sólido contiene numerosos micro-compartmentos que contienen fármaco (<100 μm) que pueden verse como micro-depósitos (sistemas de administración de fármaco micro-sellados). Este tipo de formulación se caracteriza por mecanismos de liberación basados tanto en el reservorio como en el principio de matriz; se conocen como sistemas híbridos (véase Figura 3-C).

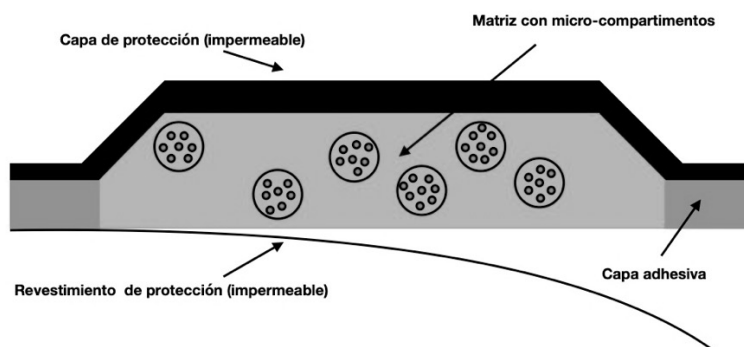


Figura 3-C. Representación esquemática de un parche con sistema de micro-depósitos (realizado por J. Paterna).

3.4. Laminación industrial.

A escala industrial, la producción de parches transdérmicos engloba una gran complejidad de procesos que son automáticos y continuos (véase Figura 3-D).

Estos métodos en continuo se encuentran descritos en el estado de la técnica, por ejemplo, en las solicitudes de patente internacionales WO-A-99/52513, WO-A-2016/086095, y WO-A-2020/239738. Las etapas operativas comunes para la fabricación de los parches transdérmicos incluyen:

1. Mezcla de principio activo y coadyuvantes.

Se realiza la preparación de la dispersión del principio activo en el material que constituye el reservorio o matriz. Dependiendo del polímero del que se trate será necesaria la utilización de un tipo específico de disolventes; agua o disolventes orgánicos. A continuación, se incorpora el fármaco en solución o suspensión, mediante agitación. Para esta fase se emplea un reactor, de capacidad adecuada al tamaño de lote que se va a fabricar, provisto de sistemas de agitación y de un sistema de calefacción termostatzado.

2. Formación de los componentes del sistema

La cubierta externa, membrana de control de la liberación, capa adhesiva, lámina protectora interna, etc. Cada uno de ellos se obtiene por laminado y secado.

3. Incorporación de los componentes al sistema.

Cuando el parche transdérmico es de tipo reservorio líquido, semisólido o de microdepósitos, la dispersión obtenida de la mezcla de principio activo y coadyuvantes se combina con el resto de los elementos por medio de un sistema de inyección. En el caso de parches de reservorio sólido la dispersión de fármaco se lamina como el resto de los componentes del sistema, del modo indicado en el apartado anterior, y finalmente se combina con el resto de las láminas del sistema disponiéndolas unas sobre las otras y aplicando presión.

4. Recorte

Se realiza el recorte y, en su caso, sellado, de las láminas obtenidas, para adecuarlas al tamaño deseado.

5. Acondicionamiento.

Los parches se acondicionan en bolsas o sobres individuales. Son de aluminio y polietileno de baja densidad, lo que asegura una adecuada estanqueidad y conservación.

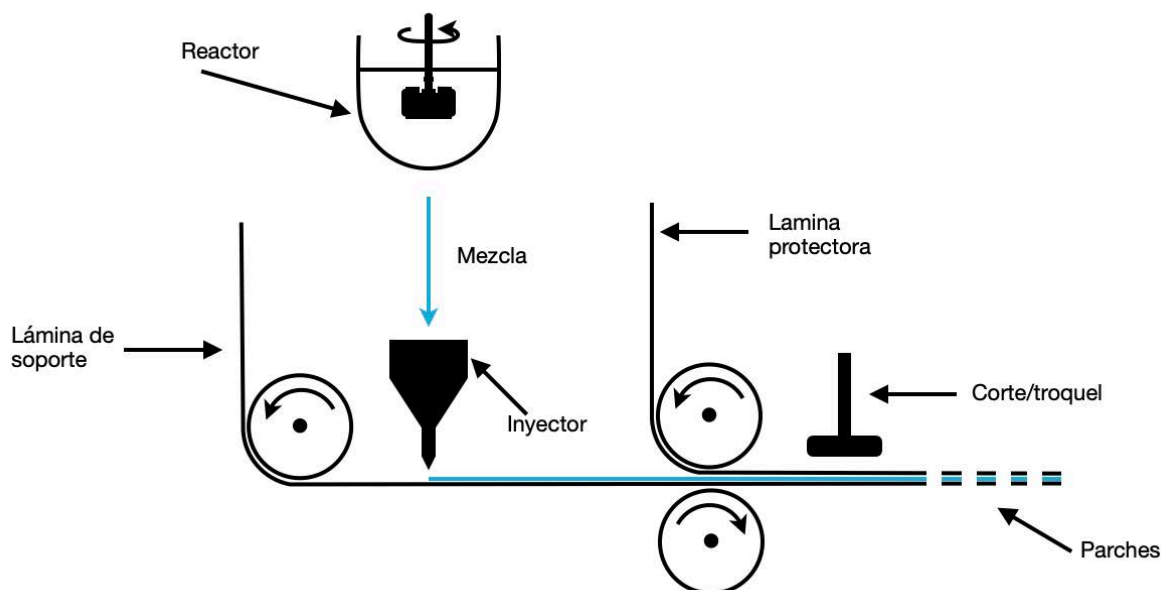


Figura 3-D. Esquema básico de la fabricación de parches "drug in adhesive" a escala industrial (realizado por J. Paterna).

3.5. Beneficios y limitaciones de los parches transdérmicos.

Los parches transdérmicos pueden parecer dispositivos bastante simples, pero en realidad son un sistema de administración de medicamentos muy complejo. Cada parche transdérmico tiene que hacer que el fármaco esté disponible para que penetre a través de la piel para proporcionar los resultados terapéuticos deseados. No obstante, dichos dispositivos cuentan con beneficios y limitaciones tanto en su diseño, como en su uso.

El mecanismo de liberación del fármaco, la adhesividad y la fabricación, así como la forma en que los productos transdérmicos han contribuido a la terapia con fármacos son conocimientos necesarios para desarrollar un diseño transdérmico óptimo. Esto incluye áreas de ciencias biológicas (fisiología y toxicología de la piel, biofísica, farmacocinética clínica y farmacodinamia), ciencias físicas y químicas (farmacéutica, ciencias de adhesivos y materiales, química analítica), ingeniería (bioingeniería, ingeniería de procesos, caracterización de productos) y reglamentación.

3.5.1. Beneficios.

El dispositivo debe adherirse a la piel y ser fácilmente despegable. La eliminación de la necesidad de acceso vascular y jeringas reduce los problemas higiénicos, no requiere hospitalización y proporciona una mejor adherencia al tratamiento por parte del paciente y, por lo tanto, mantener una terapia farmacológica eficaz.

Pueden proporcionar niveles plasmáticos aproximadamente constantes dentro de un intervalo terapéuticamente eficaz similar a la administración intravenosa, sin ser invasivos.

En comparación con las formas de dosificación oral, una gran ventaja además de los niveles plasmáticos uniformes y la reducción en la frecuencia de dosificación es evitar el efecto de primer paso para fármacos altamente metabolizados y la eliminación del entorno químico agresivo del medio gástrico (pH).

No presentan las contraindicaciones fisiológicas de la vía oral (vaciado gástrico, motilidad intestinal, interacción fármaco-alimento). Con lo que se puede disminuir la dosis e incluso mejora la biodisponibilidad a niveles plasmáticos de dichos fármacos.

También se puede lograr una reducción de los picos en los niveles plasmáticos que resultan de las formas de dosificación convencionales y así reducir los efectos secundarios [Chien YW., 1991]. En caso de sobredosis, pueden eliminarse rápidamente y el suministro de fármaco se interrumpe inmediatamente siempre que no haya ningún depósito de fármaco en la piel. El cumplimiento del régimen terapéutico prescrito se puede controlar fácilmente mediante la apariencia visible del parche.

3.5.2. Limitaciones.

Aunque existen ventajas que favorecen el uso de parches, cabe mencionar algunas desventajas. Con algunos medicamentos se realizan grandes esfuerzos para romper la

barrera cutánea con el fin de aumentar el suministro a la circulación sistémica. Los potenciadores de la permeación y también el propio parche, debido a los efectos oclusivos, pueden producir respuestas farmacológicas, patológicas y toxicológicas de la piel [Tan, H.S. et al., 1999] [Finnin, B. C. et al., 1986]. El sitio de aplicación puede alterar la velocidad y la cantidad de absorción del fármaco en la circulación sistémica [Schmidt, R. J. et al., 1989] [Feldmann, R. J. et al., 1967] [Tanojo, H. et al., 1999].

En 1985, Guy y Maibach construyeron índices de penetración para cinco sitios anatómicos [Guy, R.H. et al., 1985].

Además de las diferencias intraindividuales, también pueden producirse variaciones interindividuales de la biodisponibilidad de un fármaco debido a la condición de la piel, la raza, la edad y otros factores influyentes como intentar evitar el contacto excesivo con agua, el calor o el sudor.

El peso molecular y el tamaño son factores muy importantes a tener en cuenta a la hora de proponer una formulación transdérmica de un principio activo determinado debido a que, si éste es demasiado grande, molecularmente hablando, tendrá un peso elevado y cuanto más elevado sea más difícil será que pueda pasar a través de los diferentes estratos de la piel. Con los métodos de administración actuales, los fármacos transdérmicos exitosos tienen masas moleculares no superiores a 500 Dalton [Idson, B., 1975].

Por último, pero no menos importante, los sistemas de administración de fármacos por vía cutánea son un sistema de administración de elevado coste económico. No sólo por sus costes de fabricación, sino también por el hecho de que la mayor parte del principio activo (hasta el 90%) permanece sin usar en el parche y se desecha después de usarlo [Guy, R.H. et al., 2008].

4. Polímeros.

4.1 Naturaleza e historia de los polímeros.

Los **polímeros naturales** han sido utilizados desde tiempos remotos. Desde su comienzo el hombre ha dependido de la naturaleza para su sustento, protección, calefacción y otras necesidades. Las resinas y gomas naturales han sido utilizadas desde hace miles de años.

Hace aproximadamente un siglo fueron reconocidas las singulares propiedades de los polímeros naturales. El término coloidal se propuso para distinguir a los polímeros como una clase aparte de los materiales que podían ser obtenidos en forma cristalina. El concepto fue posteriormente ampliado al de "estado coloidal de la materia".

La hipótesis de que los materiales coloidales son de peso molecular muy alto es también bastante antigua pero no existían métodos adecuados para la evaluación de los pesos moleculares.

Por ejemplo, la fórmula empírica C_5H_8 para el caucho se descubrió ya en 1826, y el isopreno se obtuvo por destilación destructiva del polímero en 1860. La presencia de la unidad repetitiva de isopreno fue demostrada en los primeros años del siglo veinte. En aquellos tiempos se creía que el caucho consistía en breves secuencias de esta unidad ordenadas bien en cadenas o en estructuras cíclicas. Debido a las dificultades técnicas de identificación de los grupos terminales, que no podían encontrarse químicamente, condujo al concepto de que la molécula de caucho era un anillo como el dimetilciclooctadieno. Se consideraba que un gran número de éstos eran mantenidos juntos por "asociación" para dar el material coloidal.

Los **polímeros sintéticos** son fruto de la búsqueda de compuestos puros en grandes rendimientos por los primeros químicos; fueron descubiertas muchas sustancias poliméricas y rápidamente descartadas como aceites, alquitranes o residuos no destilables. Al ganar en popularidad las teorías de agregación molecular, a estos

productos se les asignó con frecuencia estructuras que comprendían pequeños anillos mantenidos juntos por fuerzas de enlace secundarias.

También se descubrieron algunos polímeros de vinilo. El estireno fue polimerizado ya en 1839, el isopreno en 1879, y el ácido metacrílico en 1880. Una vez más se les asignaron estructuras cíclicas mantenidas unidas por "valencias parciales".

En la actualidad podemos definir un polímero como una gran molécula construida por la repetición de pequeñas unidades químicas simples. En algunos casos la repetición es lineal, de forma semejante a como una cadena la forman sus eslabones. En otros casos las cadenas son ramificadas o interconectadas formando retículos tridimensionales.

La unidad repetitiva del polímero es usualmente equivalente o casi equivalente al monómero o material de partida del que se forma el polímero (véase Tabla 4-A).

Polímero	Monómero	Unidad repetitiva
Polietileno	$\text{CH}_2 = \text{CH}_2$	$-\text{CH}_2 - \text{CH}_2-$
Poli (cloruro de vinilo)	$\text{CH}_2 = \text{CHCl}$	$-\text{CH}_2 - \text{CHCl}-$
Poliisobutileno	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 = \text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2 - \text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Poliestireno	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 = \text{CH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2 - \text{CH}- \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$

Tabla 4-A. Ejemplos de diferentes polímeros y sus unidades repetitivas correspondientes.

La longitud de la cadena del polímero viene especificada por el número de unidades que se repiten en la cadena, grado de polimerización. El peso molecular del polímero es el producto del peso molecular de la unidad repetitiva por el grado de polimerización. Por ejemplo, un polímero de grado de polimerización 1000 tiene un peso molecular de

$63 \times 1\,000 = 63\,000$. La mayoría de los altos polímeros útiles para plásticos, cauchos o fibras, tienen pesos moleculares entre 10.000 y 1 000 000.

El estudio de las propiedades de los polímeros comenzó gradualmente. Casi todos ellos fueron al comienzo llamados anómalos, pues tenían propiedades muy diferentes de las de los compuestos de bajo peso molecular. Se demostró que las supuestas propiedades anómalas de los polímeros eran normales para tales materiales, al ser incluidas las consecuencias de su tamaño en los tratamientos teóricos de sus propiedades.

Los enlaces químicos primarios a lo largo de las cadenas de polímeros se satisfacen por completo. Las únicas fuerzas entre moléculas son fuerzas de enlace secundarias de atracción, que son débiles en relación con las fuerzas de enlace primarias. El alto peso molecular de los polímeros permite que estas fuerzas crezcan lo bastante para impartir a las sustancias excelente resistencia, estabilidad dimensional y otras propiedades mecánicas.

4.2. Primeros desarrollos industriales.

La industria moderna de los plásticos comenzó con la utilización del **caucho natural** para gomas de borrar y en tejidos engomados unos años antes del descubrimiento de la vulcanización por Goodyear en 1839. En la década siguiente surgió tanto en Inglaterra como en Estados Unidos la industria del caucho.

El **nitrate de celulosa** o nitrocelulosa, descubierto en 1838, fue comercializado con éxito por Hyatt en 1870. Su producto, celuloide, nitrato de celulosa plastificado con alcanfor, podía conformarse en una gran variedad de productos útiles por la aplicación de calor y presión.

El **acetato de celulosa**, descubierto en 1865, no fue utilizado comercialmente durante varias décadas por la baja solubilidad y falta de capacidad de teñido de los primeros

productos de triacetato de celulosa. Posteriormente, se desarrollaron procesos por los que la celulosa misma podía ser disuelta y reprecipitada por tratamiento químico. Estos procesos llevaron a la producción de la fibra de rayón viscosa y de película de celofán.

El más antiguo de los **polímeros sintéticos** es la familia de las resinas de fenol formaldehído, de las que la bakelita de Baekeland fue el primer producto comercial. La producción en pequeña escala de resina y barnices fenólicos comenzó en 1907.

El primer uso comercial del **estireno** fue en cauchos sintéticos hechos por copolimerización con dienos en 1900. El **poliestireno** se produjo comercialmente en Alemania hacia 1930 y con éxito en los Estados Unidos en 1937. La producción en gran escala de resinas de cloruro-acetato de vinilo comenzó también en 1920.

Así pues, el último cuarto de siglo ha visto el desarrollo de casi todos los polímeros sintéticos hoy de uso común [Purves, C. B., 1954].

4.3. Procesos de polimerización.

Los procesos de polimerización fueron divididos en dos grupos conocidos como polimerización de condensación y de adición o, en una terminología más precisa, polimerización de reacción por etapas y de reacción en cadena [Mark, H. F., 1968] [Flory, P. J., 1953].

La **polimerización de condensación o de reacción por etapas** es por completo análoga a la condensación en los compuestos de bajo peso molecular. En la formación del polímero la condensación tiene lugar entre dos moléculas polifuncionales para producir una molécula polifuncional mayor, con la posible eliminación de una molécula pequeña como el agua. La reacción continúa hasta que casi la totalidad de uno de los reactivos ha sido utilizada; se establece un equilibrio que puede desplazarse a voluntad a altas temperaturas controlando las cantidades de los reactivos y los productos.

La **polimerización de adición o de reacción en cadena** implica reacciones en cadena en las que el portador de la cadena puede ser un ion o una sustancia con un electrón desapareado llamado radical libre. Un radical libre se forma usualmente por la descomposición de un material relativamente inestable llamado iniciador. El radical libre es capaz de reaccionar para abrir el doble enlace de un monómero de vinilo y adicionarse a él, quedando un electrón desapareado. En un tiempo muy breve (comúnmente algunos segundos o menos) muchos más monómeros se suman sucesivamente a la cadena que crece. Finalmente, dos radicales libres reaccionan aniquilando recíprocamente su actividad de crecimiento y formando una o más moléculas de polímero.

Con algunas excepciones, los polímeros formados por reacciones en cadena contienen solamente átomos de carbono en la cadena principal (polímeros de homocadena), mientras que los polímeros obtenidos por reacciones escalonadas pueden tener otros átomos, cuyo origen está en los grupos funcionales del monómero, como parte de la cadena (polímeros de heterocadena).

4.4. El peso molecular y su distribución.

Tanto en los polímeros de cadena como en los escalonados, la longitud de la cadena es determinada por sucesos puramente aleatorios. En las reacciones por etapas, la longitud de cadena es determinada por la disponibilidad local de grupos reactivos en los extremos de las cadenas en crecimiento. En la polimerización de radicales, la longitud de la cadena es determinada por el tiempo durante el cual la cadena crece antes de difundirse hacia un segundo radical libre y que ambos reaccionen.

En cualquier caso, el producto polimérico contiene moléculas que poseen longitudes de cadena muy diferentes. Para algunos tipos de polimerización la distribución de pesos moleculares resultante puede calcularse estadísticamente. Puede ilustrarse

representando el peso de polímero de un tamaño dado frente a la longitud de la cadena o peso molecular (véase Figura 4-A).

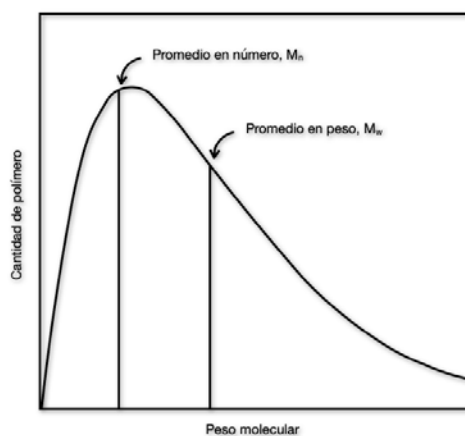


Figura 4-A. Distribución de los pesos moleculares en un polímero típico (realizado por J. Paterna).

Dado que existe una distribución de pesos moleculares en cualquier muestra finita de polímero, la medición experimental del peso molecular puede dar sólo un valor medio. Diferentes valores medios son importantes. Por ejemplo, algunos métodos de medición del peso molecular cuentan en efecto el número de moléculas de una masa conocida de material. Por medio del conocimiento del número de Avogadro esta información conduce al peso molecular medio en número M_n de la muestra. Para los polímeros típicos, el promedio en número queda cerca del máximo de la curva de distribución ponderal, o peso molecular más probable.

En otros experimentos tales como la dispersión de la luz, la contribución de una molécula al efecto observado es una función de su masa. Las moléculas pesadas se ven favorecidas en el proceso de promediar; resulta un peso molecular medio en peso M_w .

La relación M_w/M_n se utiliza algunas veces para medir la amplitud de la distribución de pesos moleculares. Los valores de M_w/M_n para polímeros típicos van de 1,5-2,0 a 20-50.

4.5. La textura de los polímeros.

La ordenación geométrica de los átomos en una cadena de un polímero puede dividirse convenientemente en dos categorías

- a) Ordenaciones fijadas por los enlaces químicos de la molécula, en configuraciones tales como los isómeros *cis* y *trans*, o las formas *d* y *l*. La configuración de la cadena de un polímero no puede ser alterada a menos que se rompan y reordenen los enlaces químicos.
- b) Ordenaciones que surgen por rotación alrededor de enlaces simples. Estas ordenaciones, incluidas las múltiples formas que la cadena del polímero puede tener en solución, se describen como conformaciones.

En solución diluida, donde la cadena de polímero está rodeada por moléculas pequeñas, donde está en un medio de cadenas similares, la molécula de polímero está en continuo movimiento debido a su energía térmica, tomando muchas conformaciones diferentes en rápida sucesión. Al enfriar un polímero fundido, o al restringir este movimiento molecular tan característico de los polímeros por la introducción de fuertes fuerzas entre las cadenas, la naturaleza de la muestra de polímero cambia sistemáticamente adoptando formas que son importantes para determinar sus propiedades físicas y sus utilidades finales.

Al descender la temperatura de un polímero fundido o goma, se alcanza un punto conocido como la *temperatura de transición vítrea* (T_g) en el que los materiales poliméricos sufren un marcado cambio de propiedades asociado con el virtual cese del movimiento molecular a escala local. Para que un segmento de una cadena de polímero se mueva con respecto a otro se requiere energía térmica; si la temperatura es lo bastante baja, no están disponibles las cantidades de energía requerida.

Por debajo de sus temperaturas de transición vítrea, los polímeros tienen muchas de las propiedades asociadas con los vidrios inorgánicos ordinarios, incluida la dureza, rigidez, fragilidad y transparencia.

4.6. Polímeros ramificados y reticulados.

Por contraste con las moléculas de cadena lineal algunos polímeros tienen cadenas ramificadas, con frecuencia como resultado de reacciones laterales durante la polimerización (véase Figura 4-B[a]).

El término ramificación significa que las moléculas individuales son todavía discretas; quedan aún otros casos en los que se forman estructuras de enlaces cruzados o reticulares (véase Figura 4-B[b]), como en la utilización de monómeros que contienen más de dos grupos reactivos en la polimerización por etapas.

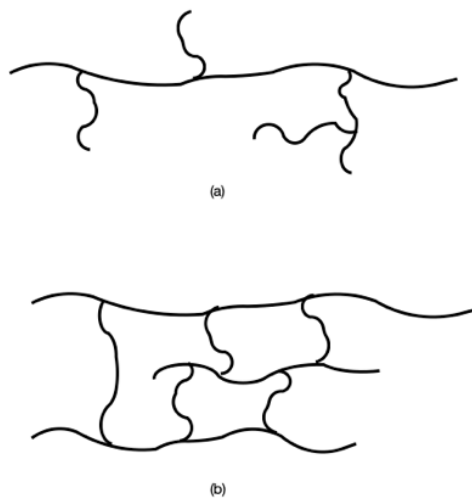


Figura 4-B. Representación esquemática de polímeros ramificados (a) y reticulados (b), (realizado por J. Paterna).

4.7. Adhesivos acrílicos.

Los adhesivos acrílicos son polímeros derivados del ácido acrílico. Son solubles en una gran variedad de disolventes orgánicos (dicloroetileno, tolueno, acetona, etc.), con los que se preparan las soluciones adhesivas, aunque también se preparan disoluciones de los polímeros con los monómeros que son líquidos.

La adherencia se debe, en principio, a la pegajosidad del polímero que se ha disuelto. Con la adición de un peróxido orgánico como catalizador se produce a continuación la polimerización del monómero [Liesa, F., 2009].

PARTE EXPERIMENTAL

5. Materiales y métodos.

6. Resultados.

7. Discusión.

8. Conclusiones.

5. Materiales y métodos.

5.1. Materiales.

5.1.1. Ropinirol.

Para la elaboración de esta tesis se ha utilizado ropinirol HCl (ROP) facilitado por Glenmark Life Sciences LTD (India). ROP es una molécula de ion híbrido con propiedades biofarmacéuticas aceptables para su administración transdérmica ($\log P = 3,16$, peso molecular 260,37 g/mol, biodisponibilidad por vía oral del 50% aproximadamente). También tiene una notable solubilidad en agua y valores de pK_a de 6,64 y 10,28 [DrugBank, 2017].

5.1.1.1 Estudio teórico acerca del tautomerismo del ropinirol¹.

Se ha realizado un estudio teórico de RMN-¹H para determinar las diferencias de los espectros de protón de cada uno de los tres tautómeros posibles. El estudio se ha realizado con el programa **ChemDraw Profesional**, Versión 20.0.

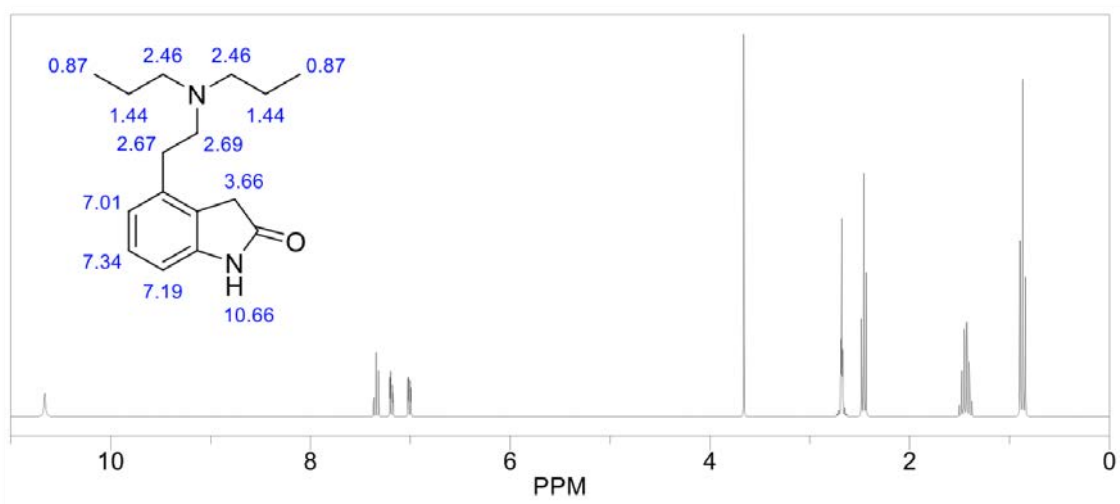


Figura 5-A. Espectro teórico de RMN-¹H del tautómero A, (realizado en colaboración con la Dra. M.^a Dolors Pujol Dilme).

¹ En colaboración con la Dra. M.^a Dolors Pujol Dilme Profesora Catedrática del Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica de la Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació de la Universitat de Barcelona.

Del **tautómero A** (véase Figura 5-A), destacar el singulete a 3,66 ppm atribuible al grupo metileno del C-3 y los protones a 7,01, 7,34 y 7,19 ppm asignables a los protones aromáticos de los carbonos C-5, C-6 y C-7.

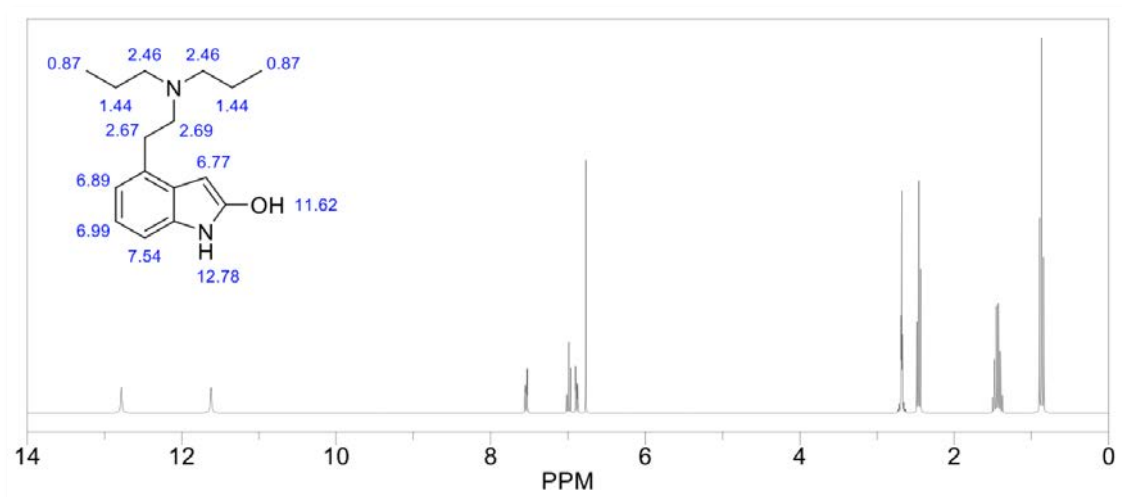


Figura 5-B. Espectro teórico de RMN-¹H del tautómero B, (realizado en colaboración con la Dra. M.^a Dolors Pujol Dilme).

Del **tautómero B** (véase Figura 5-B) resaltar la ausencia del singulete a 3,66 ppm atribuible al grupo metileno del C-3. En este caso aparece un singulete a 6,77 ppm que corresponde al protón aromático del C-3 y los protones a 6,89, 6,99 y 7,59 ppm asignables a los protones aromáticos de los carbonos C-5, C-6 y C-7 respectivamente.

Es evidente que los protones de las posiciones 5 y 6 aparecen ligeramente apantallados respecto a los protones del **tautómero A**, mientras que el protón unido al C-7 se desapantalla.

Finalmente, del **tautómero C** (véase Figura 5-C), manifestar el apantallamiento del singulete a 3,39 ppm atribuible al grupo metileno del C-3 por comparación con el **tautómero A**. Aquí los protones a 7,12, 7,35 y 6,96 ppm asignables a los protones aromáticos de los carbonos C-5, C-6 y C-7 respectivamente.

El desplazamiento de estos protones aromáticos no coincide con los desplazamientos de los protones del **tautómero A** ni del **tautómero B**.

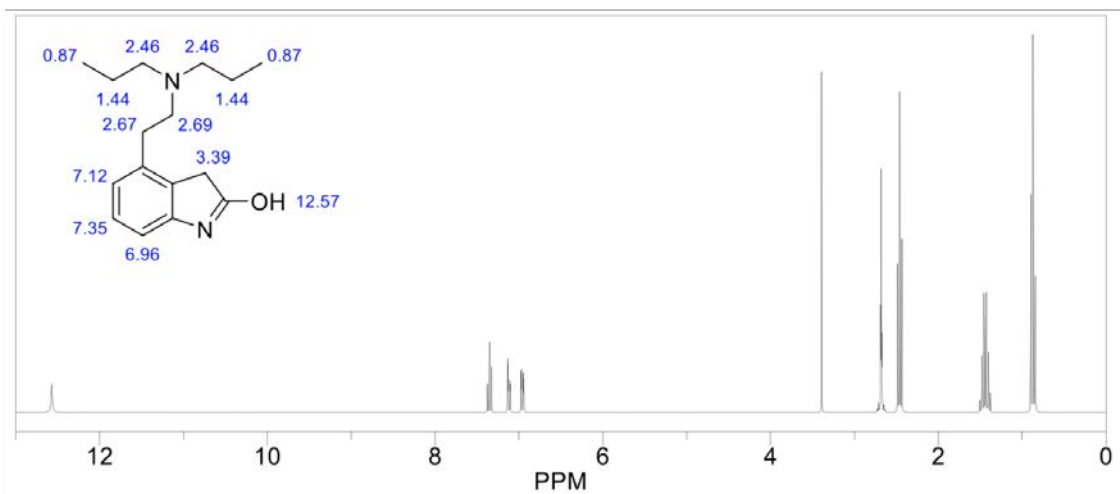


Figura 5-C. Espectro teórico de RMN-¹H del tautómero C, (realizado en colaboración con la Dra. M.^a Dolors Pujol Dilme).

Al comparar estos datos con los obtenidos de los espectros experimentales el tautómero mayoritario se corresponde con la forma **A** y el minoritario se corresponde con la forma tautomérica **B** y no se detecta el tautómero **C**.

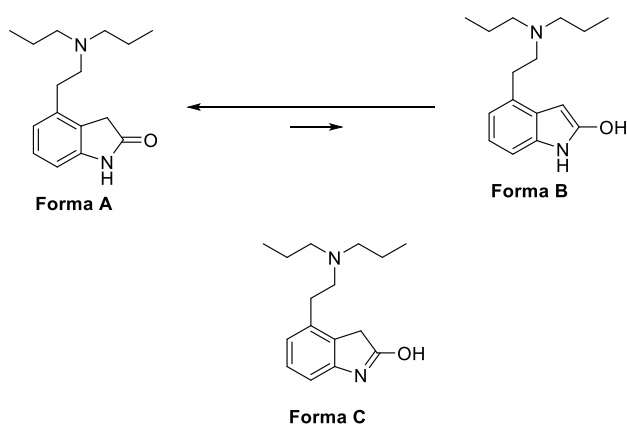


Figura 5-D. Tautómeros A, B y C de ropinirol. representados con ChemDraw 20.0 (realizado en colaboración con la Dra. M.^a Dolors Pujol Dilme).

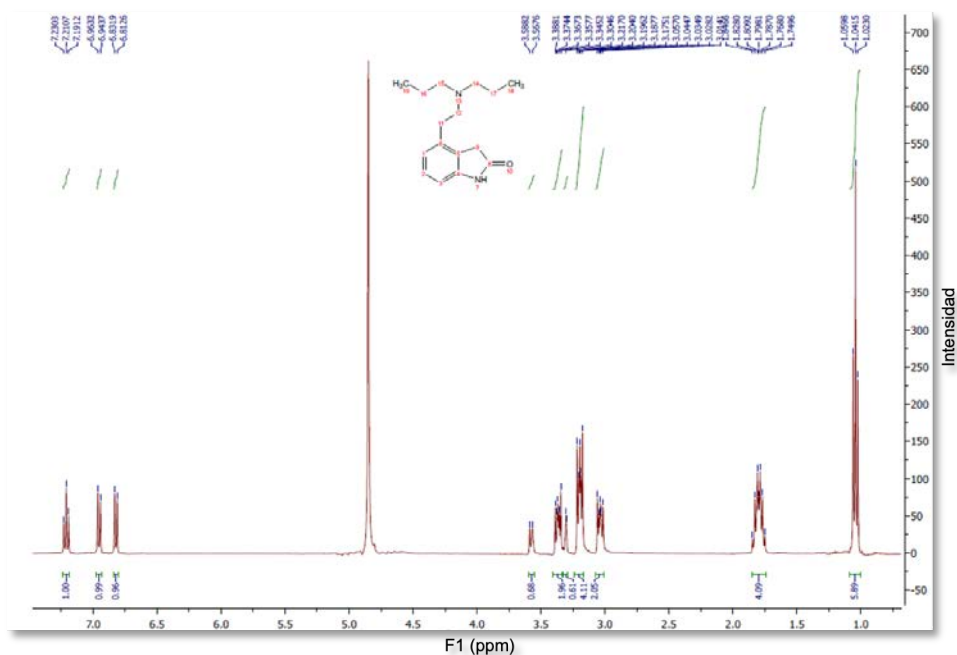


Figura 5-E. RMN-¹H experimental del tautómero A del ROP realizado en CDCl₃. (realizado en colaboración con la Dra. M.^a Dolors Pujol Dilme).

Hay que destacar las señales a 6,82 ppm (doblete con una $J = 7,8$ Hz), a 6,95 otro doblete con $J = 7,8$ Hz y un triplete a 7,21 con $J = 7,8$ Hz que corresponden a los protones aromáticos de las posiciones 5, 8 y 6 respectivamente.

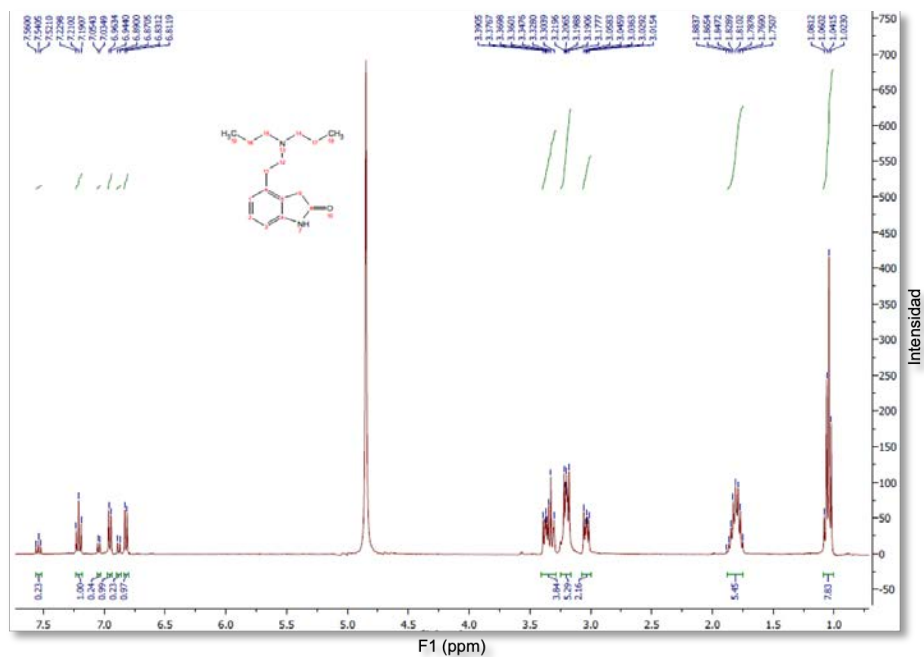


Figura 5-F. RMN-¹H experimental del tautómero A (mayoritario) y B (minoritario) del ropinirol realizado en CDCl₃. (realizado en colaboración con la Dra. M.^a Dolors Pujol Dilme).

Los datos experimentales obtenidos confirman la presencia de los dos tautómeros en solución del ROP en un medio ligeramente ácido. La acidez en el medio facilitaría la formación del tautómero B y se detecta una mezcla de tautómeros, mientras que en soluciones neutras sólo se observa la presencia del tautómero A (véase Figura 5-G).

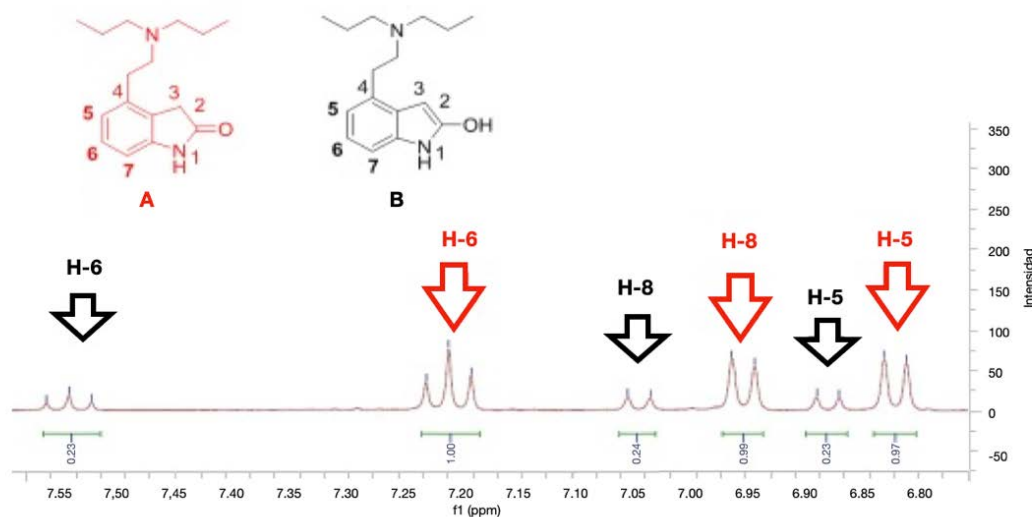


Figura 5-G. Ampliación zona aromática del RMN-¹H experimental del tautómero A (mayoritario, color rojo) y B (minoritario, color negro) del ROP, (realizado en colaboración con la Dra. M.^ª Dolors Pujol Dilme).

Asimismo, se ha observado que en medio neutro la solución del ROP es transparente, mientras que en medio ligeramente ácido la solución adquiere un color amarillo que va tomando un color más intenso con el paso del tiempo. El tautómero B presenta conjugación entre los dos anillos aromáticos que no presenta el tautómero A y que sería el responsable del color amarillo.

Debido a que el cambio en la coloración se debe a un tautómero, y no a ningún producto de degradación, el efecto farmacológico no se ve alterado. A nivel analítico, en cuanto a saber si podía afectar en la lectura de los resultados, se hicieron barridos de una solución patrón a 24 h, 48 h, 72 h y 96 h. A las 72 h el barrido empezaba a mostrar diferencias y a las 96 h el pico de absorbancia característico de ROP a 250nm desaparecía.

5.1.2. Polímeros acrílicos adhesivos.

Para la elaboración de esta tesis se han utilizado tres adhesivos sensibles a la presión (véase Tabla 5-A), con diferentes funcionalidades: acrilato-acetatos de vinilo con radicales libres carboxílicos DURO-TAK® 87-2051 e hidroxílicos DURO-TAK® 87-4287 y un acrilato carboxílico DURO-TAK® 87-2353 (denominados DT51, DT87 y DT53 en adelante).

DURO-TAK®	Residuos solidos	Viscosidad	TTV teórica (Tg)	Densidad
87-2051	51,5%	4000 cPs	-50 °C	0,95 g/mL
87-2353	36,5%	8000 cPs	-35 °C	N/D
87-4287	39,0%	8000 cPs	-35 °C	0,95 g/mL

Tabla 5-A. Resumen de las principales características según el fabricante.

Se calculó si la solubilidad de ROP en los diferentes adhesivos. Según el fabricante era viable de manera teórica, el uso de ROP con estos adhesivos utilizando una herramienta web de la propia página del fabricante [Drug-in-Polymer Solubility Calculator, 2017], que fueron facilitados por Henkel Gmbh (Alemania).

Aunque sólo las moléculas de fármacos disueltos pueden permeabilizar a través de la piel, algunos autores creen que el uso de ciertas formulaciones poliméricas permite aumentar la permeabilidad adicional a la solubilidad del fármaco, que tiende a ser proporcional a las proporciones totales del mismo [Latsch S. et al., 2004] [Santos P. et al., 2011].

5.1.2.1. DURO-TAK® 87-2051 (DT51).

Es un adhesivo sensible a la presión de acrilato y vinilacetato, con un grupo funcional carboxílico, que se suministra en una solución de acetato de etilo (AcEt) y heptano.

5.1.2.1.1. Propiedades físicas.

Las propiedades físicas de DURO-TAK® 87-2051 se resumen en la Tabla 5-B.

Propiedad	Valor
Contenido de sólidos	51.5%
Viscosidad (25 °C, 20 rpm)	4000 cPs - 4000 mPa·s
Viscosidad relativa (20 °C)	2.7
Composición del disolvente (% del total del disolvente)	Acetato de etilo 87% y heptano 13%
T _g (teórica)	-50,0 °C
Densidad	0,95 g/mL
Aspecto Solución	Líquido transparente e incoloro
Aspecto película fina seca	Película transparente e incolora

Tabla 5-B. Resumen de principales propiedades físicas de DURO-TAK® 87-2051.

5.1.2.1.2. Características del adhesivo.

Es un adhesivo con alta pegajosidad, puede utilizarse como adhesivo combinado con otros PSA de solución acrílica, no contiene tolueno.

5.1.2.1.3. Pruebas de seguridad.

Como indicación, de la idoneidad de estos productos para su uso en contacto con la piel, el fabricante proporciona los resultados de las pruebas de seguridad recomendadas por la norma ISO-10993 para esta aplicación:

- Citotoxicidad: No citotóxica (Elución USP MEM).
- Irritación dérmica primaria: 0,13.

- Sensibilización Buehler: No sensibilizante.

5.1.2.1.4. Almacenamiento y vida útil sugerida.

Se ha de realizar en un lugar seco y manteniendo los contenedores bien cerrados para evitar la pérdida de disolvente o la contaminación. La vida útil sugerida es de 12 meses desde la fecha de fabricación en envases sin abrir.

5.1.2.1.5. Precauciones y manejo.

Se sugiere mezclar antes de usar. Si se requiere dilución, se recomienda el uso de acetato de etilo (bajo contenido de humedad).

5.1.2.2. DURO-TAK® 87-2353 (DT53).

Es un adhesivo acrílico, con un grupo función carboxílico, no curado, sensible a la presión que se suministra en una solución de acetato de etilo y hexano.

5.1.2.2.1. Propiedades físicas.

Las propiedades físicas de DURO-TAK® 87-2353 se resumen en la Tabla 5-C.

Propiedad	Valor
Contenido de sólidos	36,5%
Viscosidad (25 °C ,20 rpm)	8000 cPs - 8000 mPa·s
Viscosidad relativa (20 °C)	4,9
Composición del disolvente (% del total del disolvente)	Acetato de etilo 87% y hexano 13%
Tg (teórica)	-35,0 °C
Aspecto Solución	Líquido transparente e incoloro
Aspecto película fina seca	Película transparente e incolora

Tabla 5-C. Resumen de principales propiedades físicas de DURO-TAK® 87-2353.

5.1.2.2.2. Características del adhesivo.

Es un adhesivo totalmente acrílico, no curado y con buen equilibrio entre las propiedades cohesivas y propiedades adhesivas.

5.1.2.2.3. Pruebas de seguridad.

Como indicación, de la idoneidad de estos productos para su uso en contacto con la piel, el fabricante proporciona los resultados de las pruebas de seguridad recomendadas por la norma ISO-10993 para esta aplicación:

- Citotoxicidad: No citotóxica (Elución USP MEM).
- Irritación dérmica primaria: 0,16.
- Sensibilización Buehler: No sensibilizante.

5.1.2.2.4. Almacenamiento y vida útil sugerida.

Se ha de realizar en un lugar seco y manteniendo los contenedores bien cerrados para evitar la pérdida de disolvente o la contaminación. La vida útil sugerida es de 24 meses desde la fecha de fabricación en envases sin abrir.

5.1.2.2.5. Precauciones y manejo.

Se sugiere mezclar antes de usar. Si se requiere dilución, se recomienda el uso de acetato de etilo (bajo contenido de humedad).

5.1.2.3. DURO-TAK® 87-4287 (DT87).

Es un adhesivo sensible a la presión de acrilato-vinilacetato, con un grupo funcional hidroxílico, no curado, que se suministra en una solución de acetato de etilo.

5.1.2.3.1. Propiedades físicas.

Las propiedades físicas de DURO-TAK® 87-4287 se resumen en la siguiente Tabla 5-D.

Propiedad	Valor
Contenido de sólidos	39,0%
Viscosidad (25 °C, 20 rpm)	8000 cPs - 8000 mPa·s
Viscosidad relativa (20 °C)	4,4
Composición del disolvente (% del total del disolvente)	Acetato de etilo 100%
Tg (teórica)	-35,0 °C
Densidad	0,95 g/mL
Aspecto Solución	Líquido incoloro turbio
Aspecto película fina seca	Película incolora turbia

Tabla 5-D. Resumen de principales propiedades físicas de DURO-TAK® 87-4287.

5.1.2.3.2. Características del adhesivo.

Es un adhesivo de acrilato-vinilacetato no curado con desgaste a largo plazo.

5.1.2.3.3. Pruebas de seguridad.

Como indicación, de la idoneidad de estos productos para su uso en contacto con la piel, el fabricante proporciona los resultados de las pruebas de seguridad recomendadas por la norma ISO-10993 para esta aplicación:

- Citotoxicidad: No citotóxica (Elución USP MEM).
- Irritación dérmica primaria: 0,0.
- Sensibilización Buehler: No sensibilizante.

5.1.2.3.4. Almacenamiento y vida útil sugerida.

Se ha de realizar en un lugar seco y manteniendo los contenedores bien cerrados para evitar la pérdida de disolvente o la contaminación. La vida útil sugerida es de 24 meses desde la fecha de fabricación en envases sin abrir.

5.1.2.3.5. Precauciones y manejo.

Se sugiere mezclar antes de usar. Si se requiere dilución, se recomienda el uso de acetato de etilo (bajo contenido de humedad).

5.1.3. Disolventes.

Como disolvente sólo se ha empleado acetato de etilo (AcEt), de Scharlab (España), ya que es el mismo disolvente empleado en la fabricación de los acrílicos por parte de Henkel GmbH. La adición de dicho disolvente responde a la necesidad de fluidificar el acrílico para facilitar una incorporación y dispersión homogénea del ROP dentro de éste.

El acetato de etilo (véase Figura 5-H) cuya fórmula molecular es $C_4H_8O_2$ y número de registro CAS 141-78-6, es una molécula de bajo peso molecular 88,11 g/mol muy volátil con un logP igual a $0,785 \pm 0,205$ y es fácilmente inflamable a $-4\text{ }^\circ\text{C}$ (véase Tabla 5-E).

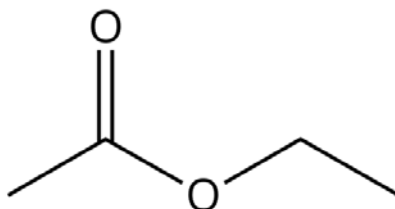


Figura 5-H. Representación de la molécula de acetato de etilo (realizado por J. Paterna).

Característica	Valor
Punto de fusión	-83 °C
Punto /intervalo de ebullición	77 °C a 1.013 hPa
Punto de inflamación	-4 °C
Límite inferior de explosividad	2,1% (v)
Límite superior de explosividad	11,5% (v)
Temperatura de ignición	460 °C (Método: DIN 51794)
Energía mínima de ignición	1,42 mJ

Tabla 5-E. Características del AcEt.

Dado que AcEt pertenece al grupo de disolventes residuales, hay que recurrir a la bibliografía y buscar la normativa relativa a este aspecto que se encuentra en los criterios definidos en la Pharm. Eur. y la "International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use", específicamente en el capítulo "ICH Topic Q3C (R8) Impurities: Guideline for Residual Solvents" [European Pharmacopoeia (Pharm. Eur.) 10th Edition, 2021] [ICH, 2021]

ICH clasifica los disolventes en tres grupos principales que se definen por la peligrosidad de los disolventes con una toxicidad decreciente de los grupos 1 a 3. Debido a su menor toxicidad, los disolventes de Clase 3 deben usarse cuando sea posible ya que se consideran menos tóxicos y de menor riesgo para la salud humana.

La clase 3 no incluye ningún disolvente conocido como peligroso para la salud humana a niveles normalmente aceptados en productos farmacéuticos. Sin embargo, no hay estudios de toxicidad o carcinogenicidad a largo plazo para muchos de los disolventes de la Clase 3. Se considera que cantidades inferiores a 50 mg o 5000 ppm de estos disolventes residuales por día serían aceptables sin justificación.

En la Sección 5.2.3.2.2., que corresponde a la determinación de disolventes residuales de los parches fabricados para esta tesis, según las normas ICH, el nivel de disolvente residual como se puede ver en la Gráfico 5-C, es inapreciable en todos los parches, y con valores muy inferiores a las 5000 ppm por parche que establecen las normas ICH, hecho

que avala la ausencia de peligro toxicológico en caso de utilizarse sobre la piel [Von Der Ohe P. C. et al., 2005] [Tatiana, I. et al., 2004].

5.1.4. Promotores de la permeabilidad cutánea y excipientes.

Los promotores de la permeabilidad cutánea están ampliamente descritos en la bibliografía. Son los encargados de facilitar la permeación y absorción de un principio activo a través de las diferentes capas de la piel utilizando las diferentes vías disponibles para ello (véase Sección 1.4.). En base a multitud de estudios donde diferentes promotores y/o excipientes han sido utilizados, se han escogido una batería de éstos para estudiar la posible interacción con ROP, así como para observar si ofrecían alguna mejora en la liberación de ROP *in vitro*.

En la Tabla 5-F se pueden observar los distintos promotores de la permeación y excipientes utilizados para observar si mejoraban o empeoraban los valores de liberación en los ensayos *in vitro*. En concreto fueron 24 sustancias diferentes para comparar con la formulación de referencia [Raymond C. et al., 2006].

En esta tabla se pueden observar sustancias como el dimetilsulfóxido (DMSO), la dimetilformamida (DMF), el D-limoneno (LIM) o el linalol (LIN) ampliamente utilizados en la elaboración de parches transdérmicos como promotores de la permeación o el propilenglicol (PGL) y el citrato de trietilo (TEC) como plastificantes entre otros [Bali, N. et al., 2019].

También han sido incluidos una serie de derivados de celulosas y polímeros, que *a priori* no son promotores de la permeación ni son excipientes habituales en las formulaciones de parches transdérmicos, pero que aparecen en diversos estudios de formulación de transdérmicos [Jafri, I. et al., 2019] [Peykova, Y. et al., 2012] [Singh, A. et al., 2016] [Chauhan, S. et al., 2019] [Siepmann, J. 2001] o comprimidos matriciales [Campos-Aldrete, M. E. et al., 1997].

DESARROLLO Y OPTIMIZACIÓN DE PARCHES TRANSDÉRMICOS TIPO "DRUG IN ADHESIVE" DE ROPINIROL DE BASE ACRÍLICA
 MEDIANTE UN DISPOSITIVO LAMINADOR DE VERTIDO SOBRE MOLDE (MOLD-CASTING) DISEÑADO EN 3D.

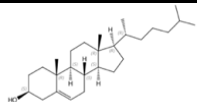



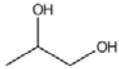
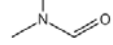



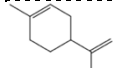
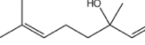
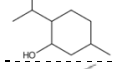

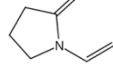
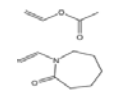
Nombre	Abrev.	Proveedor	N.º Reg. CAS	Clasificación	Molécula
Colesterol	CHOL	Sigma-Aldrich	57-88-5	Lípido (esterol)	
Oleato de etilo	ETO	Sigma-Aldrich	85049-36-1	Éster de ácido graso	ND
Ácido oleico	OLE	Sigma-Aldrich	112-80-1	Ácido graso omega 9	
Ácidos grasos de cadena media	MCT	Sigma-Aldrich	438544-49-1	Éster de ácido graso	ND
<hr/>					
Etanol	ETH	Scharlab SL	64-17-5	Alcohol (disolvente polar)	
Transcutol P	TCP	Sigma-Aldrich	111-90-0	Alcohol (disolvente polar)	
Propilenglicol	PGL	Acofarma	57-55-6	Polialcohol (disolvente polar)	
Dimetilformamida	DMF	Acofarma	68-12-2	Amida (disolventes aprótico amídico)	
N-metil-2-pirrolidona	NMP	Acofarma	872-50-4	Amida (disolventes aprótico amídico)	
Dimetilsulfoxido	DMSO	Acofarma	67-68-5	Sulfóxido (disolvente aprótico)	
<hr/>					
Tween 80	TW80	Acofarma	9005-65-6	Poliéter	ND
Polietilenglicol 400	PEG	Acofarma	25322-68-3	Poliéter	
SEPITRAP™ 4000	SEP4	Seepic	12408-47-8	Poliéter + mineral	ND
SEPITRAP™ 80	SEP8	Seepic	12408-47-8 + 9005-65-6	Poliéter + mineral	ND
<hr/>					
D-Limoneno	LIM	Sigma-Aldrich	138-86-3	Terpeno	
Linalol	LIN	Sigma-Aldrich	78-70-6	Terpeno	
Mentol	MNT	Sigma-Aldrich	1490-04-6	Terpeno	
<hr/>					
Citrato de trietilo	TEC	Sigma-Aldrich	77-93-0	Éster del ácido cítrico	
<hr/>					
Polivinil pirrolidona	PVP	Sigma-Aldrich	9003-39-8	Polímero vinílico	
Soluplus	SOL	Basf	936030-92-1	Copolímero	
Pharmacoat HPMC 606	PHC	Seepic	54578-84-6	Polímero de celulosa	ND
Hipromelosa 2910	HPMC	Acofarma	9004-65-3	Polímero de celulosa	ND
Metilcelulosa 1000	MC	Acofarma	9004-67-5 (9004-34-6 + 67-56-1)	Polímero de celulosa	ND
Methocel E4M	MCL	Dupont	9004-65-3 (9004-34-6 + 67-56-1 + 57-55-6)	Polímero de celulosa	ND

Tabla 5-F. Resumen de promotores y excipientes empleados en el estudio.

5.1.5. Lámina de soporte (portadora) y lámina de protección (recubrimiento).

Como se indica en las secciones 3.4. y 5.2.1., cualquier parche matricial, ya sea fabricado por métodos industriales o a pequeña escala, necesita de dos láminas accesorias. Una lámina de soporte o lámina portadora, donde polimerizar la formulación preparada y, una lámina de protección o recubrimiento que tapa dicho polímero permitiendo su protección y almacenaje hasta su utilización y colocación sobre la piel.

Como lámina portadora se ha utilizado una lámina Scotchpak™ 1022 de 3M fabricada en tereftalato de polietileno. Es una lámina transparente, oclusiva y está revestida por uno de sus lados por una fina capa de fluoropolímero que representa menos de 0,1% del peso total de la lámina.

Como lámina protectora se ha utilizado una lámina Scotchpak™ 9732 Backing de 3M fabricada en poliéster y una capa de copolímero de etileno acetato de vinilo (9% EVA). Es una lámina translúcida y se puede colocar directamente sobre adhesivos permitiendo su protección y es fácilmente retirable para dejar al descubierto el polímero a analizar.

5.1.6. Equipos.

Para la realización de este estudio se han utilizado equipos y material de laboratorio diverso:

- Aparato de disolución Erweka, modelo DT-80.
- Espectrofotómetro UV/VIS Agilent, modelo Cary-60.
- Balanza analítica COBOS, modelo ATX-124R.
- Plotter de corte CRICUT, modelo Air 2.
- Micrómetro precisión digital PROSTER, modelo TOPTL268.
- Dispositivo laminador (véase Sección 5.2.1.2).
- Llave dinamométrica digital M Wave, modelo 880266.

- Agitador magnético HYCC, modelo SH-2
- Micropipeta automática regulable DIGIPETTE, ref. 66732350
- Agitador Vórtex VELP, modelo ZX3.
- Estereomicroscopio triocular StereoBlue, modelo SB-1903-S.
- Microscopio Nikon, modelo S-P0.
- Microscopio triocular compuesto, modelo SW380T.
- Cámara digital acoplada de 5 MPx Euromex, modelo DC5000F.
- Inclinómetro Digital Bosch, modelo GIM 60.
- Pipetas de vidrio.
- Matraces Erlenmeyer.
- Matraces aforados.
- Tubos de ensayo con tapón.

5.2. Métodos.

5.2.1. Laminación por el método de vertido sobre molde ("*mold-casting*").

A diferencia del proceso de laminación industrial (véase Sección 3.4.), la realización de los parches se ha hecho en lotes fabricados a pequeña escala. Ante la necesidad de dicha producción de lotes pequeños para la elaboración de esta tesis doctoral, se desarrolló un dispositivo para la elaboración de parches transdérmicos utilizando un método conocido como laminación por vertido sobre molde ("*mold-casting*" en inglés). Se obtuvo un prototipo funcional que permitió fabricar de forma fiable, exacta y precisa haciendo posible la repetitividad y reproducibilidad del procedimiento de fabricación de los parches.

En dicho proceso se consigue la laminación por plastificación (o curación) del polímero acrílico dentro de un molde cuando se evapora el solvente produciendo una lámina completa de dimensiones mucho más pequeña respecto a la que se obtendría por métodos industriales. Dicha lámina, después se procesó con un plotter de corte para obtener los parches con las dimensiones deseadas.

De manera que se procedió al desarrollo de un procedimiento de laminación y de un dispositivo que permitió la fabricación de láminas de polímeros sobre un soporte plástico de manera reproducible y uniforme, pudiendo variar en cada uno de los lotes, la composición, ya que era el objetivo de esta tesis, el desarrollo y optimización de una formulación de parches transdérmicos de ROP. Este proceso acabó dando como resultado un prototipo que propició la patente N.º P202130878 (véase Anexo).

5.2.1.1. Desarrollo del dispositivo.

El desarrollo del prototipo fue realizado partiendo de las siguientes premisas:

A. Fabricar una lámina con una superficie de grosor uniforme.

- B. Que dicha lámina estuviese fabricada sobre un soporte plástico fácilmente manipulable.
- C. Que fuese un dispositivo de fácil utilización, así como su ensamblaje fuese correcto y estanco no permitiendo fugas de material de la formulación durante el proceso de fabricación.
- D. Que facilitase la evaporación de los disolventes empleados durante la elaboración de los parches transdérmicos de manera segura sin riesgo de inflamación del disolvente.
- E. Que permitiese su desarme y limpieza de manera fácil y correcta.

Para poder fabricar las piezas más complejas del prototipo se ha utilizado la técnica de impresión de modelos en 3D conocida como Fused Deposition Modeling o FDM. Éste, es un proceso de fabricación ampliamente utilizado en la actualidad para el desarrollo y modelado de prototipos, así como en la producción a pequeña escala.

El modelado por deposición fundida utiliza una función aditiva, depositando el material en capas, para conformar la pieza. Un filamento plástico, que inicialmente se almacena en rollos, es introducido en una boquilla que se encuentra por encima de la temperatura de fusión del material, puede desplazarse en tres ejes y es controlada electrónicamente. La pieza es construida con finos hilos del material que solidifican inmediatamente después de salir de la boquilla [Berchon, M. et al., 2016] [Briceño-Martínez, B. J. et al., 2019].

También, en el último lustro, se ha comenzado su utilización en el estudio de la fabricación 3D de fármacos personalizados, no sólo en el caso de las dosis, sino también en la forma de dosificación. Se puede diseñar e imprimir una forma de dosificación personalizada de manera que diversos medicamentos se combinen en una sola píldora. Esto no sólo hace que la terapia y el horario sean cómodos para el paciente sino que también aumenta la adherencia al tratamiento [Sadia, M. et al., 2017].

Se ha utilizado una impresora modelo "Finder" de la empresa Zhejiang Flashforge 3D Technology Co., Ltd., China. Esta impresora posee las siguientes características de impresión:

1. Resolución de capa: 100~500 μm .
2. Precisión de posicionamiento: eje X, eje Y: 11 μm y eje Z: 2.5 μm .
3. Posibilidad de variar la densidad del objeto impreso entre un 15% y 100% de densidad.

El material utilizado fue un plástico conocido como ácido poliláctico o PLA, reforzado con fibra de carbono, lo que confiere más robustez. Está especialmente indicado para impresiones de larga duración y es resistente a disolventes orgánicos de manera que lo hace ideal para trabajar con estos polímeros [Raquez, J. M. et al., 2013] [Murariu, M. et al., 2016].

Siguiendo estas directrices generales, se procedió a desarrollar de manera conceptual las partes básicas que debían de integrar el dispositivo para dar cumplimiento a las premisas iniciales (véase Figura 5-I):

1. **Capa marco (CM):** Esta capa está formada por un marco que permite la deposición de la formulación líquida, y un cierre estanco que impide fugas y a su vez, la evaporación de los disolventes para la plastificación y laminación de la fórmula.
2. **Capa de soporte (CS):** Lámina de plástico donde se conformará la lámina de polímero acrílico después de la evaporación de los disolventes y que es retirable del dispositivo. Esta capa no forma parte del dispositivo.
3. **Unidad de calor (UC):** Capa soporte para la lámina de plástico que además debe ser calefactable favoreciendo así la evaporación de los disolventes.

A partir de estas exigencias y después de numerosas pruebas para dar con un prototipo viable, funcional y que permitiese fabricar láminas haciendo posible la repetitividad y reproducibilidad del procedimiento, se fabrica el prototipo final.

5.2.1.2. Descripción del dispositivo.

El dispositivo ha sido fabricado con PLA, latón y acero inoxidable 316L. Para poder calefactar todo el sistema se han utilizado placas termoeléctricas, también conocidas como placas de Peltier [Peltier, J. et al., 1960] [Ari, N. et al., 2010]. Una placa o dispositivo termoeléctrico crea un voltaje cuando hay una diferencia de temperatura a cada lado. Por el contrario, cuando se le aplica un voltaje, crea una diferencia de temperatura (efecto Peltier). De manera que al aplicar voltaje estas placas por uno de sus lados se calientan (efecto buscado) y por el otro lado se enfrían.

En el diagrama de la Figura 5-1, se pueden observar las diversas capas, que han sido mecanizadas previamente para evitar holgura entre las mismas, montadas sobre un bastidor creado a partir de una impresión 3D fabricado en PLA con fibra de carbono montado sobre unas patas niveladoras.

En el bastidor quedan alojadas, en los espacios creados a tal fin y sobresaliendo 1 mm de la superficie, las placas termoeléctricas que están en contacto con pasta térmica de cobre, con una conductividad de $1,22\text{W/m}\cdot\text{K}$, a una capa de latón mecanizado [Pavon, D., 2007] [Hofman, H., 1925], que tiene 3,00 mm de espesor con perforaciones roscadas para insertar las fijaciones. Se optó por el latón porque reparte el calor producido por las placas termoeléctricas de manera uniforme debido a sus propiedades térmicas y es resistente a la corrosión.

En el espacio hueco de 1 mm entre la capa de latón y el bastidor, resultante de la separación producida por el sobresaliente de las placas, se coloca una capa de silicona resistente a altas temperaturas de manera que el bastidor no se pueda calentar por

proximidad al latón y la unión entre estos tres componentes está realizada con silicona adhesiva también resistente a altas temperaturas (véase Figura 5-J).

En el bastidor también hay reservado un espacio para el cableado, una rejilla de ventilación en la parte inferior para evitar la posible acumulación de humedad por el dorso frío de las placas termoeléctricas.

Sobre la capa de latón va colocada la lámina soporte donde polimeriza el acrílico y que luego se puede retirar. La lámina soporte está sujeta por un marco de acero inoxidable 306L, mecanizado y cortado a láser y va fijado con 12 tornillos de acero inoxidable a la placa de latón. Una vez montado todo el dispositivo tenemos una lámina de plástico sobre una capa de latón flanqueada por un marco de acero que no permite fugas (véase Imagen 5-A).

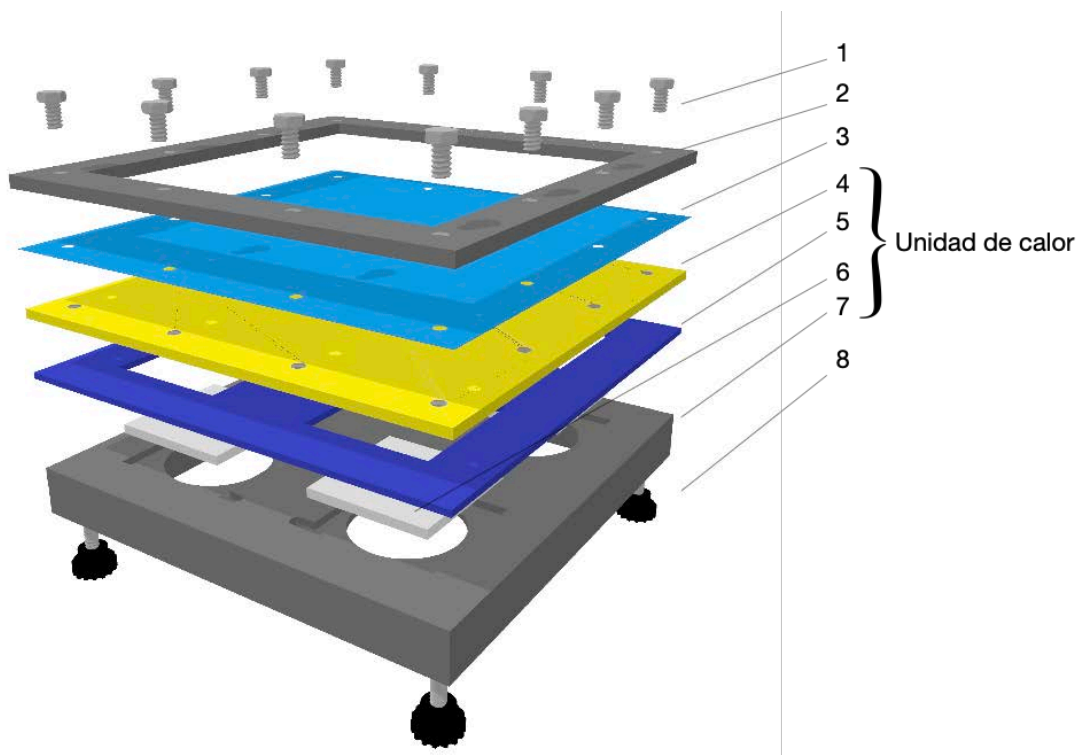


Figura 5-I. Diagrama de los componentes del dispositivo laminador. (1) Tornillos de acero inoxidable (2) Marco de acero 316L (3) Lámina de soporte (no es parte del dispositivo) (4) Capa de latón (5) Lámina de silicona térmica (6) Placas de Peltier (7) Base de soporte (8) Patas niveladoras (realizado por J. Paterna).

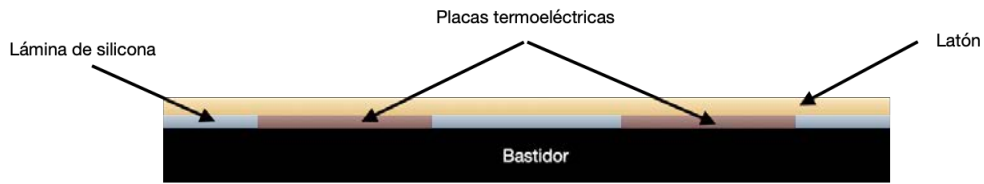


Figura 5-J. Esquema/diagrama de la sección transversal del dispositivo donde se pueden observar las diferentes capas y su localización (realizado por J. Paterna).

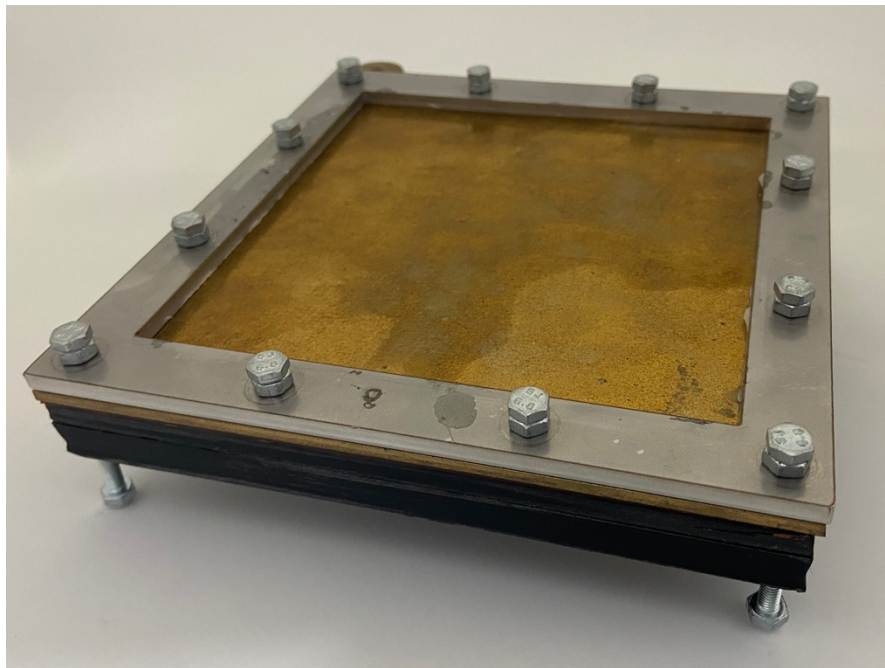


Imagen 5-A. Imagen real del dispositivo (fotografía realizada por J. Paterna).

El dispositivo se conecta a una fuente de alimentación regulada de laboratorio marca KKmon modelo STP3003 utilizando un conector DC a un circuito impreso (PCB) que conecta todas las placas de termoeléctricas. La fuente de alimentación permite controlar el voltaje (0-10V) y el amperaje (0-10A) de salida. Esta PCB está diseñada de manera que todas las placas estén conectadas en paralelo.

Una PCB (véase Imagen 5-B), se puede obtener por fabricación industrial o como fue en nuestro caso se realizó por fotograbado. Para fabricarla se utiliza una placa virgen compuesta por una base aislante generalmente de resina de fibra de vidrio o baquelita que va recubierta de una fina capa de cobre que es el material conductor. La capa de

cobre va recubierta de una capa de pintura fotosensible a la luz ultravioleta que sirve para enmascarar las pistas del circuito impreso. Se imprime el negativo en una lámina transparente de plástico, se coloca encima de la capa fotosensible y se expone a la luz ultravioleta. La parte enmascarada es resistente al grabado posterior realizado por ataque ácido del cobre, dejando las pistas conductoras aisladas. Después son perforadas en las zonas de inserción, se colocan y sueldan los componentes y, por último, se recubre todo el circuito con una capa de laca transparente para protegerlo del óxido.

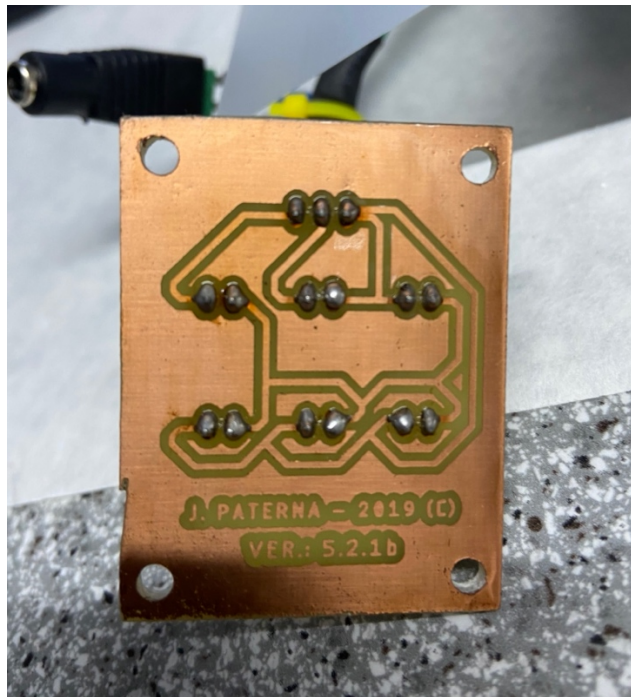


Imagen 5-B. Imagen de la PCB fabricada para las conexiones del dispositivo. (fotografía realizada por J. Paterna).

5.2.1.3. Funcionamiento del dispositivo.

Debido a que las células de Peltier están colocadas con el dorso caliente en contacto con el latón, éstas se calientan y, a su vez, calientan en latón a través de la pasta térmica que distribuye el calor a la temperatura deseada por toda su superficie al aplicar una corriente de intensidad y voltaje adecuados. Las células están conectadas en paralelo a una fuente de alimentación continua de manera que si alguna fallase se podría continuar el proceso de laminación.

Una vez montado todo el dispositivo, se vierte la mezcla de polímero sobre el soporte (como se indica en la Figura 5-K), y se calienta para evaporar el disolvente permitiendo la plastificación del polímero. Cabe destacar que existe un punto crítico en este proceso y es la verificación previa conforme el dispositivo está perfectamente nivelado para asegurar que el espesor de la lámina final es igual en todos sus puntos.

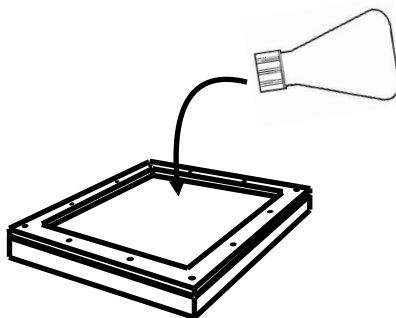


Figura 5-K. Vertido de la mezcla en el dispositivo (realizado por J. Paterna).

Una vez extraída la lámina del dispositivo, ya está lista para su procesado y troquelado en la máquina de corte para obtener los parches con la medida requerida (véase Imagen 5-C).

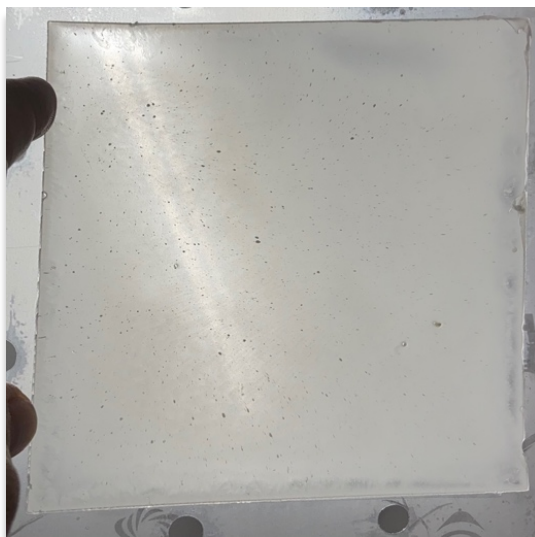


Imagen 5-C. Imagen real de una lámina de polímero acrílico después de evaporar los disolventes (fotografía realizada por J. Paterna).

5.2.1.4. Puesta a punto del dispositivo y laminación.

Para poder determinar si el dispositivo cumple con los requerimientos para la fabricación de parches transdérmicos a pequeña escala y que este proceso tiene las garantías necesarias que permita fabricar siempre con repetitividad y reproducibilidad, se diseñó un ensayo fabricando diferentes lotes sin principio activo con los diferentes acrílicos empleados en esta tesis.

5.2.1.4.1. Temperatura.

Respecto al parámetro de temperatura las pruebas iniciales proporcionaron una linealidad en función del voltaje aplicado (véase Gráfico 5-A). Las pruebas fueron realizadas en una sala a temperatura ambiente constante de 25 °C, lo que permitió observar el intervalo de temperaturas en los que se puede trabajar sin comprometer la integridad del dispositivo.

Para la determinación del punto de secado se optó por no sobrepasar los 55 °C utilizando el tiempo como parámetro para determinar el punto de secado correcto. Esto es debido a que durante la formulación se emplea acetato de etilo (AcEt) como disolvente y que es inflamable, siendo la temperatura utilizada muy inferior a la temperatura de ignición de AcEt (véase Tabla 5-E).

5.2.1.4.2. Tiempo de secado.

Se preparó una formulación al 10% p/p de AcEt sin principio activo, para cada uno de los 3 acrílicos a ensayar, y se siguió el *modus operandi* propuesto para la laminación de las formulaciones.

A partir del minuto 30 y en intervalos de 5 minutos se fue comprobando el estado de curado que presentaban cada una de las formulaciones. Se determinó que transcurridos

90 minutos todos los acrílicos dejaban de ser semisólidos para volverse sólidos, aunque completamente adhesivos.

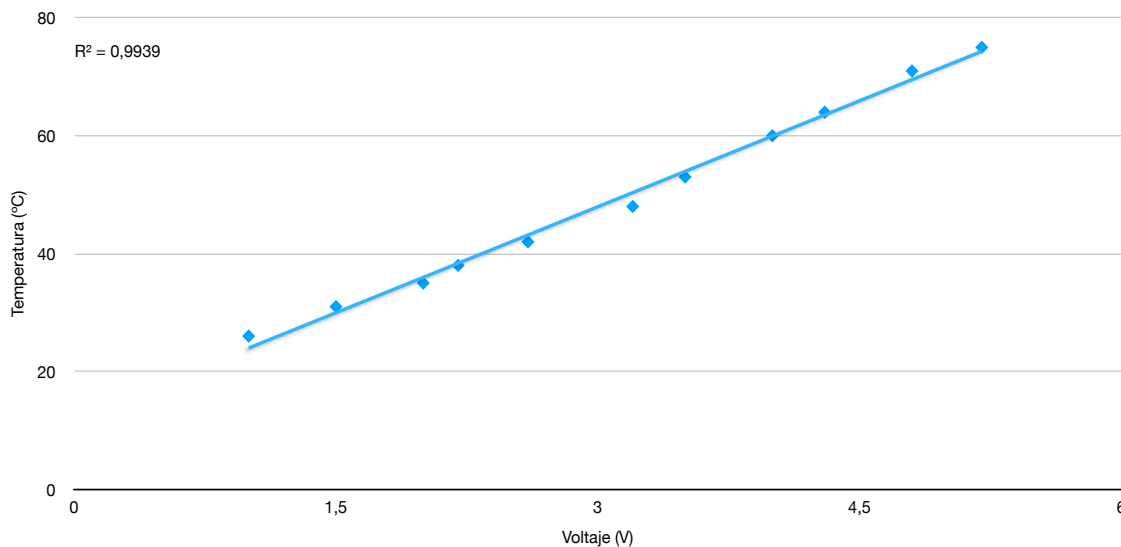


Gráfico 5-A. Representación de la linealidad de la temperatura en función del voltaje aplicado.

5.2.1.4.3. Estanqueidad.

Dado que la formulación preparada para ser laminada inicialmente es un semisólido, bastante líquido hasta la evaporación del AcEt, se ha de garantizar la estanqueidad entre las capas para que no haya posibles fugas.

Para verificar dicha estanqueidad se procedió al mecanizado previo de los componentes del dispositivo y al montaje completo apretando los tornillos con una llave dinamométrica digital, con una fuerza inicial de 0,50 N·m y se vertió una solución de azul de metileno. Se fue incrementando la fuerza, a intervalos de 0,10 N·m, hasta los 0,90 N·m donde ya no se apreciaron fugas.

5.2.1.4.4. Homogeneidad de los lotes.

En las Tablas 5-G y 5-H se observan los resultados obtenidos, que es el análisis estadístico de dichos valores, de donde se deduce que es un método adecuado para fabricar y obtener lotes pequeños.

	DURO-TAK® 87-4287		DURO-TAK® 87-2353		DURO-TAK® 87-2051	
	Peso	Grosor	Peso	Grosor	Peso	Grosor
P1	0,14 g	0,09 mm	0,13 g	0,08 mm	0,15 g	0,13 mm
P2	0,13 g	0,08 mm	0,13 g	0,11 mm	0,14 g	0,11 mm
P3	0,12 g	0,09 mm	0,13 g	0,09 mm	0,14 g	0,1 mm
P4	0,16 g	0,11 mm	0,17 g	0,13 mm	0,19 g	0,15 mm
P5	0,15 g	0,1 mm	0,14 g	0,11 mm	0,16 g	0,13 mm
P6	0,14 g	0,09 mm	0,13 g	0,1 mm	0,14 g	0,11 mm
P7	0,18 g	0,12 mm	0,19 g	0,14 mm	0,15 g	0,15 mm
P8	0,15 g	0,11 mm	0,15 g	0,11 mm	0,18 g	0,12 mm
P9	0,13 g	0,1 mm	0,13 g	0,1 mm	0,15 g	0,15 mm

Tabla 5-G. Resumen del peso y del grosor de los parches obtenidos.

	Peso			Grosor		
	DT 87-4287	DT 87-2353	DT 87-2051	DT 87-4287	DT 87-2353	DT 87-2051
Media	0,1444	0,1444	0,1556	0,0989	0,1078	0,1278
Error típico	0,0060	0,0073	0,0060	0,0042	0,0062	0,0064
Mediana	0,1400	0,1300	0,1500	0,1000	0,1100	0,1300
Moda	0,1400	0,1300	0,1500	0,0900	0,1100	0,1500
Desviación estándar	0,0181	0,0219	0,0181	0,0127	0,0186	0,0192
Varianza de la muestra	0,0003	0,0005	0,0003	0,0002	0,0003	0,0004
Nivel de confianza (95,0%)	0,0139	0,0168	0,0139	0,0098	0,0143	0,0148

Tabla 5-H. Análisis estadístico del peso y del grosor de los parches obtenidos.

5.2.2. Validación de la metódica analítica.

La metódica analítica para la cuantificación de ROP en las muestras de trabajo se llevó a cabo por espectrofotometría UV.

5.2.2.1. Condiciones del espectrofotómetro.

Todas las mediciones realizadas han sido a una longitud de onda (λ) de 250 nm, a excepción de los barridos para comprobar que no existían interferencias.



5.2.2.2. Preparación de la recta patrón.

A partir de una solución madre de 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$, se realizan 5 soluciones con concentraciones de 0,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1,00 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 2,00 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5,00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y 10,00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para construir la recta patrón. La medición de los volúmenes a utilizar se realiza con micropipeta regulable automática y la agitación de los tubos de ensayo se realiza en vórtex.

La fabricación de las diferentes concentraciones de ROP se realizó acorde al siguiente esquema:

1. Se pesaron 20,00 mg de ROP y se enrasaron en un matraz aforado hasta los 100mL.
2. Se obtuvo una solución madre de 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$.
3. Se tomaron 10,00mL de la solución madre de 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y se enrasó hasta 100mL nuevamente, obteniéndose una solución madre de 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$.
4. Se realizaron las siguientes diluciones para conseguir las diferentes concentraciones a partir de la solución madre de 20,00 $\mu\text{g}/\text{mL}$, excepto la última dilución que se realizó a partir de la dilución de 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$:

5.

	Solución madre	Volumen H ₂ O Destilada	Concentración final
 20µg/mL	5,00mL	5,00mL	$\frac{20 \mu g}{1 mL} \times 5 mL_{Madre} = \frac{10 \mu g}{mL}$
	2,50mL	7,50mL	$\frac{20 \mu g}{1 mL} \times 2,5 mL_{Madre} = \frac{5 \mu g}{mL}$
	1,00mL	9,00mL	$\frac{20 \mu g}{1 mL} \times 1 mL_{Madre} = \frac{2 \mu g}{mL}$
	0,5mL	9,5mL	$\frac{20 \mu g}{1 mL} \times 0,5 mL_{Madre} = \frac{2 \mu g}{mL}$
 1 µg/mL	1,00mL	3,00mL	$\frac{1 \mu g}{mL} \times 1 mL_{Madre} = \frac{0,25 \mu g}{mL}$

6. Se leyeron las absorbancias de cada una de las diluciones patrón obtenidas: 0,25 µg/mL, 1,00 µg/mL, 2,00 µg/mL, 5,00 µg/mL y 10,00 µg/mL en cubeta de cuarzo a 250 nm y se realizó una recta patrón (véase Gráfico 5-B).

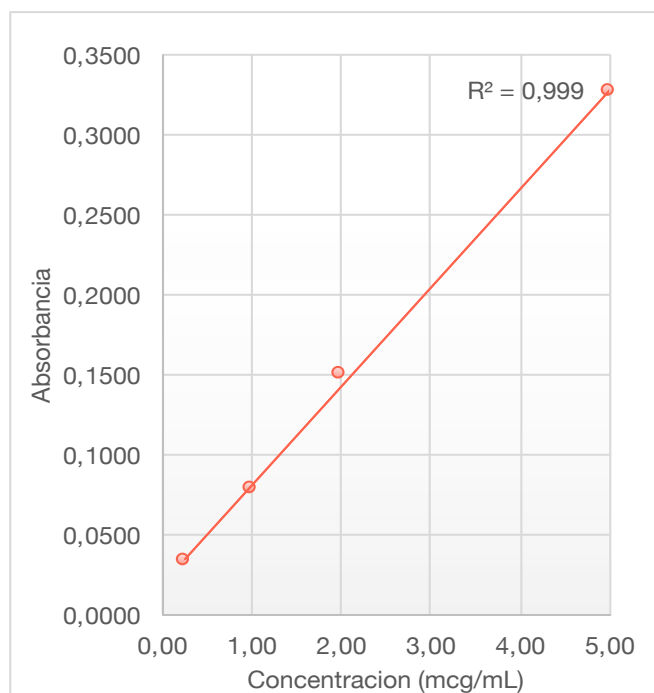


Gráfico 5-B. Ejemplo de presentación de una recta patrón.

5.2.2.3. Selectividad del método analítico.

La validación de la metodología analítica se efectuó en las condiciones experimentales en las que se llevó a cabo el presente trabajo. Se validó la metodología, para determinar las concentraciones de ROP contenidas en las muestras de trabajo, obtenidas a los tiempos prefijados en los estudios de liberación de ROP a partir de las formulaciones diseñadas. Para ello se preparó la recta patrón tal como se ha descrito en la Sección 5.2.2.2.

Se realizaron las correspondientes determinaciones cuantitativas, de acuerdo con la metodología descrita en la Sección 5.2.5., y seguidamente se comprobó la selectividad de la metodología analítica [Shete, Y., 2009].

Se analizaron las siguientes muestras para la evaluación de este parámetro:

1. Blanco o solución receptora utilizada en los estudios de liberación sin la presencia de fármaco a pH 6 antes y después de un ensayo de liberación con parches elaborados con los diferentes polímeros sin ROP.

2. Blanco o solución receptora utilizada en los estudios de liberación sin la presencia de fármaco a pH 10 (solución reguladora de glicina de Sørensen II) antes y después de un ensayo de liberación con parches elaborados con los diferentes polímeros sin ROP.
3. ROP a una concentración representativa de las utilizadas en el estudio: 5 µg/mL.
4. Solución individual de todos los componentes representados en la tabla 6.

El método se consideró selectivo dado que solamente se observó un pico característico en el barrido de la solución de ROP, siendo éste ausente en el resto de preparaciones mencionadas anteriormente. En la Figura 5-L se muestra un ejemplo de barrido donde se muestra la ausencia de dicho pico a 250 nm.

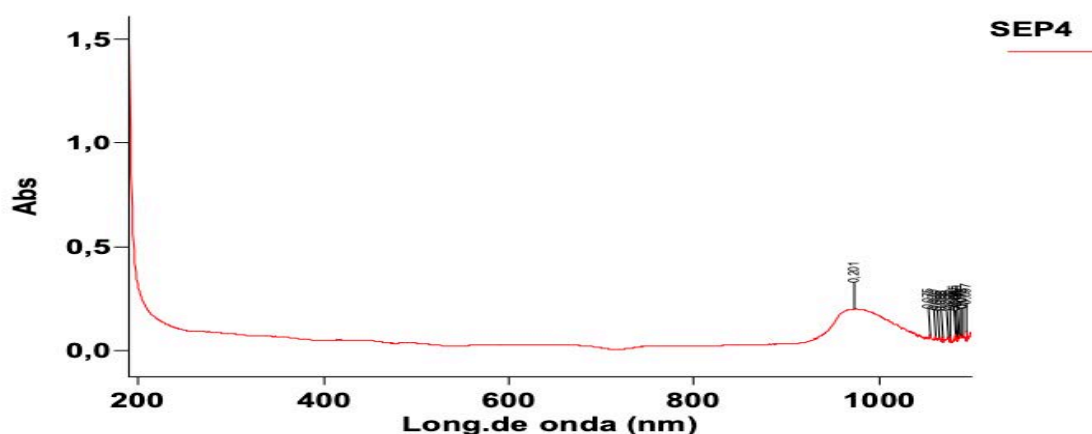


Figura 5-L. Ejemplo de un barrido de una solución de SEPITRAP™ 4000.

5.2.3. Procedimiento experimental.

La parte experimental de este estudio fue concebida en dos fases o etapas, en las que la segunda dependía directamente de los resultados obtenidos en la primera.

En una primera etapa (Fase I), cada polímero (DT51, DT87 y DT53) fue formulado en tres niveles de concentración de ROP a concentraciones finales de 1%, 5% y 10% p/p, para

poder examinar si existían diferencias significativas a la hora de utilizar diferentes polímeros, detectar las posibles interacciones polímero-fármaco y determinar cuál de los tres polímeros presentaba mejores parámetros de liberación [Friend D. R. et al 1989] [Jenquin, M. R. et al., 1994] [Malewar, N. et al., 2013] [Sachdeva, V. et al., 2013] [Soler, L. et al., 2012].

En una segunda etapa (Fase II), se formularon un conjunto de preparaciones con un 5% de ROP tan sólo con el polímero que proporcionó los mejores resultados de liberación *in vitro* en la Fase I, que como se verá más adelante, fue el polímero DT53. Se formuló con una serie de potenciadores y excipientes también al 5% p/p (véase Tabla 5-F).

5.2.3.1. Preparación de las formulaciones.

Toda la elaboración de los lotes se realizó del mismo modo, difiriendo tan sólo en la composición dependiendo de si eran para la Fase I o para la Fase II.

Los parches de ROP se prepararon mezclando, por agitación mecánica mediante agitador magnético, el polímero adhesivo con AcEt para fluidificar el polímero y facilitar la incorporación del ROP en el mismo.

Debido a que el ROP no es soluble en AcEt se preparó una suspensión de ROP con 10mL de AcEt, pesando la cantidad necesaria de ROP directamente en un matraz Erlenmeyer con tapón de rosca, para evitar posibles pérdidas de disolvente por evaporación, y se añadieron 10 mL de AcEt llevándolos a agitación mecánica utilizando un agitador magnético durante 10 minutos para conseguir una dispersión homogénea del polvo de ROP en AcEt.

Una vez hecha la suspensión se añadió la cantidad necesaria del polímero, para formular parches al 1, 5, y 10% p/p de ROP en peso de polímero seco, y se volvió a mezclar mecánicamente, mediante agitador magnético, durante 10 minutos consiguiendo una

suspensión de ROP dispersado homogéneamente y con menor viscosidad que el polímero acrílico adicionado.

A continuación, la mezcla se vertió sobre una película de Scotchpak™ 1022 de 3M como revestimiento de respaldo, midiendo la cantidad exacta de la mezcla vertida dentro del molde.

La lámina, que primero fue pesada, se colocó en el dispositivo laminador para recibir la mezcla de polímero y ROP, asegurando que estuviese nivelado correctamente mediante nivel digital y que los tornillos estuviesen apretados con la fuerza correcta 0,90 N·m para evitar posibles fugas.

Se pesó el matraz Erlenmeyer con tapón, núcleo magnético y la mezcla de fórmula antes de vaciar el contenido en el molde para aplicar la técnica de mold-casting y se volvió a pesar todo el conjunto vacío para registrar la cantidad exacta de mezcla añadida.

La mezcla, indistintamente si era de la fase I o de la fase II, una vez colocada encima de la lámina dentro del dispositivo dio como resultado una película húmeda. Las láminas húmedas se mantuvieron a temperatura ambiente durante 10 min y luego se calentaron dentro del molde a una temperatura de entre 50-55 °C durante 90 min, produciéndose el proceso de curado por evaporación del disolvente.

Transcurrido el tiempo de secado, las láminas secas se mantuvieron en el molde hasta alcanzar la temperatura ambiente de nuevo. Pasado el tiempo de reposo se extrajo la lámina y se volvió a pesar para medir la cantidad de película obtenida. Posteriormente, se protegió la capa adhesiva con una lámina protectora de Scotchpak™ 9732 Backing de 3M.

Finalmente, las laminaciones protegidas con la lámina protectora fueron llevadas a una máquina de plotter de corte controlado por ordenador para obtener una serie de parches idénticos de 3,80 cm de diámetro lo que equivale a una superficie de parche de 11,34 cm² (véase Figura 5-M).

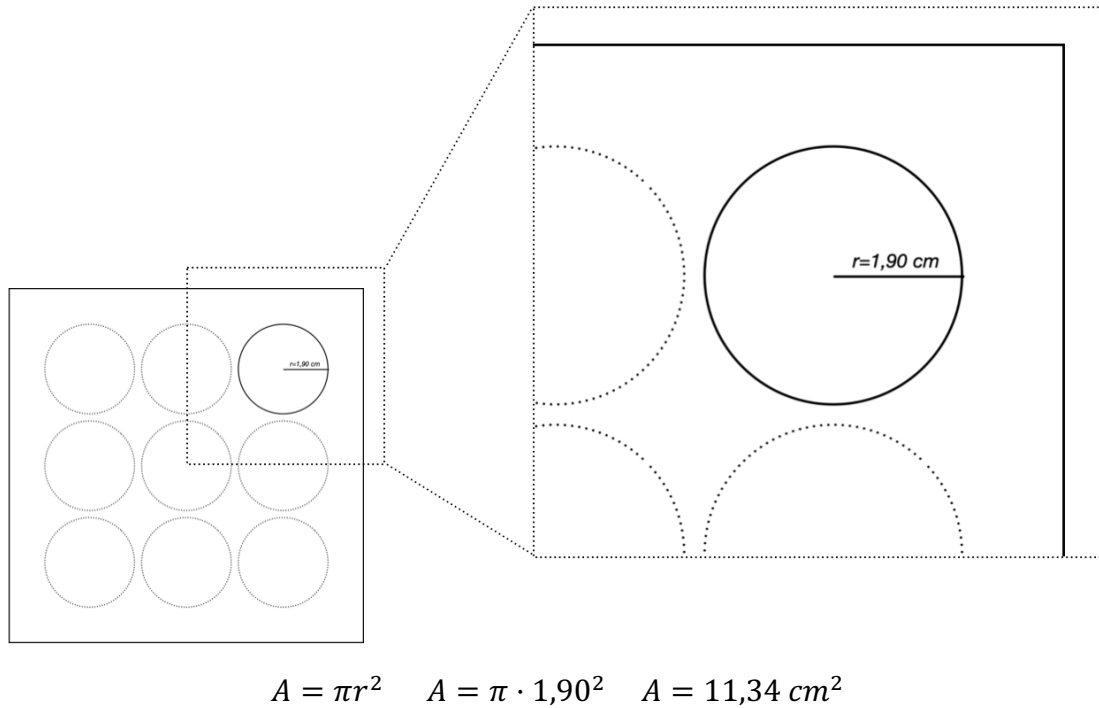


Figura 5-M. Diagrama del troquelado o corte con plotter de la lámina para producir los parches (realizado por J. Paterna).

Debido a que el corte de la lámina se puede hacer en multitud de formas geométricas, y aunque los parches no estaban destinados a ser aplicados en piel, se optó por la circunferencia pese a no ser la forma de corte que más optimiza el aprovechamiento de la lámina. La forma geométrica que mejor define el área por su corte es la forma geométrica rectangular, ya que es la longitud de la base por la altura; pero estas formas poseen aristas.

Los sistemas transdérmicos han de evitar cualquier arista, dado que estas pueden desprenderse de la piel con facilidad provocando la caída del parche. Por este motivo un rectángulo no es conveniente, aunque se pueda definir exactamente su superficie. En el mercado las formas rectangulares tienen las aristas redondeadas para evitar dicho problema. Por ello se opta por la circunferencia pues su área queda perfectamente definida conociendo su radio y carece de cualquier tipo de arista.

Cada uno de los parches obtenidos estaba identificado en todo momento en función de su posición relativa durante la laminación y su posterior corte, se envasaron en bolsas de cierre hermético individuales.

Se caracterizaron en función de su peso y espesor restando el peso y el grosor de las láminas de soporte y la lámina protectora obteniendo como resultado el peso y grosor por parche de manera individual. Todos los parches del mismo lote, después de ser envasados, se guardaron en otra bolsa de cierre hermético que identificaba el lote y se reservaron para su posterior análisis. Los restos de recorte sobrante de las láminas también fueron guardados para el análisis de disolventes residuales (véase Sección 5.2.3.2.2.).

Para la Fase II, se fabricaron láminas de ROP utilizando solamente el polímero que presentó mejores resultados de liberación en el ensayo anterior y se añadieron diferentes promotores de absorción o excipientes, justo antes de verter la mezcla en el laminador, en cantidad de un 5% p/p de la formulación final.

En los siguientes apartados se pueden ver las diferentes formulaciones con su composición detallada, primeramente, con los tres polímeros sujetos a estudio y posteriormente el polímero DT53 con los excipientes/promotores. Posteriormente a la composición cualitativa y cuantitativa de las formulaciones se presenta un resumen de cada uno de los replicados de las formulaciones correspondientes donde se indica la cantidad de fármaco por replicado.

5.2.3.1.1. Composición por lote.

5.2.3.1.1.1. DURO-TAK® 87-2051.

PREPARACION						
Nº Lote		DT510100N01				
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2051	2280375680	51,5	5200 mg	2678 mg	99,00	
Ropinirol base	801803940	100	27 mg	27 mg	1,00	
Excipientes		100	mg	mg	0,00	
Acetato de etilo	19411702	0	9000 mg			
			14,227 g	2,705 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
5055 mg	7695 mg	2,64 g	97,60%	26,3 °C	58,0 %HR	49,9 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
77050 mg	63053 mg	14,00 g	98,38%			

Tabla 5-I. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2051 al 1% de ROP p/p.

PREPARACION						
Nº Lote		DT510500N01				
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2051	2280375680	51,5	5210 mg	2683 mg	95,01	
Ropinirol base	801803940	100	141 mg	141 mg	4,99	
Excipientes		100	mg	mg	0,00	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,351 g	2,824 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
5084 mg	7728 mg	2,64 g	93,62%	23,6 °C	57,0 %HR	53,7 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
78567 mg	64672 mg	13,90 g	96,82%			

Tabla 5-J. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2051 al 5% de ROP p/p.

PREPARACION						
Nº Lote		DT511000N01				
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2051	2280375680	51,5	5210 mg	2683 mg	90,00	
Ropinirol base	801803940	100	298 mg	298 mg	10,00	
Excipientes		100	mg	mg	0,00	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,508 g	2,981 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
5047 mg	7932 mg	2,89 g	96,77%	22,3 °C	59,0 %HR	54,2 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
75573 mg	64555 mg	11,02 g	75,94%			

Tabla 5-K. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2051 al 10% de ROP p/p.

5.2.3.1.1.2. DURO-TAK® 87-2353.

PREPARACION						
Nº Lote		DTS30100N01				
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5209 mg	1901 mg	98,96	
Ropinirol base	801803940	100	20 mg	20 mg	1,04	
Excipientes		100	mg	mg	0,00	
Acetato de etilo	19411702	0	9000 mg			
			14,229 g	1,921 g		
LAMINACION						
					Tª Sala	Humedad
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida			Tª Placa
5086 mg	6774 mg	1,69 g	87,86%		25,1 °C	54,9 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
75578 mg	62396 mg	13,18 g	92,64%			

Tabla 5-L. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2053 al 1% de ROP p/p.

PREPARACION						
Nº Lote		DTS30500N01				
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5210 mg	1902 mg	95,00	
Ropinirol base	801803940	100	100 mg	100 mg	5,00	
Excipientes		100	mg	mg	0,00	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,310 g	2,002 g		
LAMINACION						
					Tª Sala	Humedad
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida			Tª Placa
5103 mg	7003 mg	1,90 g	94,92%		21,5 °C	55,7 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
78586 mg	65053 mg	13,53 g	94,57%			

Tabla 5-M. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2053 al 5% de ROP p/p.

PREPARACION						
Nº Lote		DTS31000N01				
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5210 mg	1902 mg	90,06	
Ropinirol base	801803940	100	210 mg	210 mg	9,94	
Excipientes		100	mg	mg	0,00	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,420 g	2,112 g		
LAMINACION						
					Tª Sala	Humedad
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida			Tª Placa
5053 mg	7143 mg	2,09 g	98,97%		23,5 °C	55,0 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
78450 mg	64784 mg	13,67 g	94,77%			

Tabla 5-N. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2053 al 10% de ROP p/p.

5.2.3.1.1.3. DURO-TAK® 87-4287.

PREPARACION						
Nº Lote		DT870100N01				
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-4287	2271024638	39	5218 mg	2035 mg	99,03	
Ropinirol base	801803940	100	20 mg	20 mg	0,97	
Excipientes		100	mg	mg	0,00	
Acetato de etilo	19411702	0	9000 mg			
			14,238 g	2,055 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
5040 mg	7009 mg	1,97 g	95,81%	23,9 °C	49,0 %HR	54,1 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
77101 mg	63387 mg	13,71 g	96,32%			

Tabla 5-O. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-4287 al 1% de ROP p/p.

PREPARACION						
Nº Lote		DT870500N01				
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-4287	2271024638	39	5210 mg	2032 mg	95,00	
Ropinirol base	801803940	100	107 mg	107 mg	5,00	
Excipientes		100	mg	mg	0,00	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,317 g	2,139 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
5040 mg	7103 mg	2,06 g	96,45%	23,4 °C	61,0 %HR	54,3 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
78330 mg	64427 mg	13,90 g	97,11%			

Tabla 5-P. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-4287 al 5% de ROP p/p.

PREPARACION						
Nº Lote		DT871000N01				
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-4287	2271024638	39	5210 mg	2032 mg	89,99	
Ropinirol base	801803940	100	226 mg	226 mg	10,01	
Excipientes		100	mg	mg	0,00	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,436 g	2,258 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
5056 mg	7151 mg	2,10 g	92,79%	22,1 °C	60,0 %HR	54,7 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
78520 mg	64875 mg	13,65 g	94,52%			

Tabla 5-Q. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-4287 al 10% de ROP p/p.

5.2.3.1.1.4. DURO-TAK® 87-2353 + CHOL.

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500CT0500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5212 mg	1902 mg	89,93	
Ropinirol base	801803940	100	107 mg	107 mg	5,06	
Colesterol	170817-G-1	100	106 mg	106 mg	5,01	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,425 g	2,115 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
5127 mg	7185 mg	2,06 g	97,29%	26,1 °C	43,0 %HR	53,0 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
77778 mg	64058 mg	13,72 g	95,11%			

Tabla 5-R. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + CHOL 5% p/p.

5.2.3.1.1.5. DURO-TAK® 87-2353 + ETO.

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500OLE0500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5234 mg	1910 mg	89,67	
Ropinirol base	801803940	100	108 mg	108 mg	5,07	
Oleato de etilo	mkcl0321	100	112 mg	112 mg	5,26	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,454 g	2,130 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
4805 mg	6859 mg	2,05 g	96,41%	26,1 °C	43,0 %HR	49,1 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
77306 mg	63444 mg	13,86 g	95,90%			

Tabla 5-S. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + ETO 5% p/p.

5.2.3.1.1.6. DURO-TAK® 87-2353 + OLE.

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500OA0500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5219 mg	1905 mg	89,77	
Ropinirol base	801803940	100	107 mg	107 mg	5,04	
Acido oleico	190034-J-2	100	110 mg	110 mg	5,18	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,436 g	2,122 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
5059 mg	7037 mg	1,98 g	93,22%	21,5 °C	48,0 %HR	55,7 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
76257 mg	62188 mg	14,07 g	97,46%			

Tabla 5-T. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + OLE 5% p/p.

5.2.3.1.1.7. DURO-TAK® 87-2353 + MCT.

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500MCT0500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5241 mg	1913 mg	89,85	
Ropinirol base	801803940	100	108 mg	108 mg	5,07	
AGCM	ND	100	108 mg	108 mg	5,07	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,457 g	2,129 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
4952 mg	7006 mg	2,05 g	96,48%	19,9 °C	48,0 %HR	57,8 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
76039 mg	62113 mg	13,93 g	96,33%			

Tabla 5-U. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + MCT 5% p/p.

5.2.3.1.1.8. DURO-TAK® 87-2353 + ETH.

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500ET0500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5206 mg	1900 mg	95,00	
Ropinirol base	801803940	100	100 mg	100 mg	5,00	
Etanol	1702290	0	15780 mg	mg	0,00	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			30,086 g	2,000 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
5076 mg	7051 mg	1,98 g	98,74%	26,0 °C	49,0 %HR	49,1 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
93458 mg	63912 mg	29,55 g	98,21%			

Tabla 5-V. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + MCT 5% p/p.

5.2.3.1.1.9. DURO-TAK® 87-2353 + TCP.

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500TC0500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5215 mg	1903 mg	94,63	
Ropinirol base	801803940	100	108 mg	108 mg	5,37	
Transcutol P	200498-J-1	0	108 mg	mg	0,00	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,431 g	2,011 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
5007 mg	7004 mg	2,00 g	99,28%	26,0 °C	50,0 %HR	49,8 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
77613 mg	63764 mg	13,85 g	95,97%			

Tabla 5-W. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + TCP 5% p/p.

5.2.3.1.1.10. DURO-TAK® 87-2353 + PGL.

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500PPG0500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5212 mg	1902 mg	89,85	
Ropinirol base	801803940	100	106 mg	106 mg	5,01	
Propilenglicol	200424-P-1	100	109 mg	109 mg	5,15	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,427 g	2,117 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
5059 mg	7088 mg	2,03 g	95,83%	27,3 °C	59,0 %HR	50,1 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
77711 mg	63696 mg	14,02 g	97,14%			

Tabla 5-X. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + PGL 5% p/p.

5.2.3.1.1.11. DURO-TAK® 87-2353 + DMF.

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500DMF0500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5222 mg	1906 mg	94,73	
Ropinirol base	801803940	100	106 mg	106 mg	5,27	
Dimetilformamida	190987-J-1	0	106 mg	mg	0,00	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,434 g	2,012 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
5027 mg	7002 mg	1,98 g	98,16%	26,5 °C	49,8 %HR	50,1 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
77945 mg	63758 mg	14,19 g	98,29%			

Tabla 5-Y. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + DMF 5% p/p.

5.2.3.1.1.12. DURO-TAK® 87-2353 + NMP.

PREPARACION						
Nº Lote	DT5305NMP0500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5220 mg	1905 mg	94,59	
Ropinirol base	801803940	100	109 mg	109 mg	5,41	
N-Metil-2-Pirrolidona	SZBD1920V	0	106 mg	mg	0,00	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,435 g	2,014 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
4891 mg	6900 mg	2,01 g	99,74%	26,1 °C	45,0 %HR	49,2 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
74363 mg	60485 mg	13,88 g	96,14%			

Tabla 5-Z. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + NMP 5% p/p.

5.2.3.1.1.13. DURO-TAK® 87-2353 + DMSO.

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500DMS0500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5255 mg	1918 mg	90,09	
Ropinirol base	801803940	100	106 mg	106 mg	4,98	
DMSO	191032-J-1	100	105 mg	105 mg	4,93	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,466 g	2,129 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
5076 mg	6972 mg	1,90 g	89,05%	25,8 °C	40,0 %HR	49,9 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
77506 mg	63932 mg	13,57 g	93,83%			

Tabla 5-AA. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + DMSO 5% p/p.

5.2.3.1.1.14. DURO-TAK® 87-2353 + TW80.

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500TW0100N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5200 mg	1898 mg	89,87	
Ropinirol base	801803940	100	107 mg	107 mg	5,07	
Tween 80	191287-J-1	100	107 mg	107 mg	5,07	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,414 g	2,112 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
5062 mg	7032 mg	1,97 g	93,28%	26,5 °C	49,8 %HR	50,1 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
77770 mg	64118 mg	13,65 g	94,71%			

Tabla 5-AB. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + TW80 5% p/p.

5.2.3.1.1.15. DURO-TAK® 87-2353 + PEG.

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500PEG0500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5310 mg	1938 mg	90,01	
Ropinirol base	801803940	100	106 mg	106 mg	4,92	
Polietilenglicol 400	pg789-128x	100	109 mg	109 mg	5,06	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,525 g	2,153 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
4821 mg	6966 mg	2,15 g	99,62%	25,7 °C	57,0 %HR	49,3 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
75929 mg	61721 mg	14,21 g	97,82%			

Tabla 5-AC. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + PEG 5% p/p.

5.2.3.1.1.16. DURO-TAK® 87-2353 + SEP4.

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500SEP400500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5232 mg	1910 mg	89,84	
Ropinirol base	801803940	100	108 mg	108 mg	5,08	
Sepitrap 4000	35301W	100	108 mg	108 mg	5,08	
Etanol	1702290	0	3953 mg	mg		
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg	mg		
			18,401 g	2,126 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
4894 mg	6983 mg	2,09 g	98,27%	26,1 °C	43,0 %HR	49,3 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
75974 mg	62147 mg	13,83 g	75,14%			

Tabla 5-AD. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + SEP4 5% p/p.

5.2.3.1.1.17. DURO-TAK® 87-2353 + SEP8.

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500SEP800500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5287 mg	1930 mg	90,02	
Ropinirol base	801803940	100	107 mg	107 mg	4,99	
Sepitrap 4000	35301W	100	107 mg	107 mg	4,99	
Etanol	1702290	0	3953 mg	mg		
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg	mg		
			18,454 g	2,144 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
4874 mg	7014 mg	2,14 g	99,82%	26,1 °C	43,0 %HR	49,3 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
76038 mg	62009 mg	14,03 g	76,02%			

Tabla 5-AE. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + SEP8 5% p/p.

5.2.3.1.1.18. DURO-TAK® 87-2353 + LIM

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500LI0500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5209 mg	1901 mg	95,00	
Ropinirol base	801803940	100	100 mg	100 mg	5,00	
Limoneno	MKCH9774	0	100 mg	mg	0,00	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,409 g	2,001 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
5117 mg	7087 mg	1,97 g	98,44%	26,2 °C	44,5 %HR	50,7 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
76388 mg	62535 mg	13,85 g	96,14%			

Tabla 5-AF. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + LIM 5% p/p.

5.2.3.1.1.19. DURO-TAK® 87-2353 + LIN.

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500LIN0500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5212 mg	1902 mg	94,77	
Ropinirol base	801803940	100	105 mg	105 mg	5,23	
Linalol	L2602-5G	0	116 mg	mg	0,00	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,433 g	2,007 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
4897 mg	6895 mg	2,00 g	99,53%	22,0 °C	54,0 %HR	47,8 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
77184 mg	63253 mg	13,93 g	96,52%			

Tabla 5-AG. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + LIN 5% p/p.

5.2.3.1.1.20. DURO-TAK® 87-2353 + MNT.

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500MNT0500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5206 mg	1900 mg	89,88	
Ropinirol base	801803940	100	106 mg	106 mg	5,01	
Mentol	N/D	100	108 mg	108 mg	5,11	
Acetato de etilo	18720602	0	10800 mg			
			16,220 g	2,114 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
4748 mg	6808 mg	2,06 g	97,44%	26,1 °C	43,0 %HR	43,7 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
75885 mg	62122 mg	13,76 g	84,85%			

Tabla 5-AH. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + MNT 5% p/p.

5.2.3.1.1.21. DURO-TAK® 87-2353 + TEC.

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500TCET0500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5235 mg	1911 mg	89,80	
Ropinirol base	801803940	100	107 mg	107 mg	5,03	
Citrato de trietilo	N/D	100	110 mg	110 mg	5,17	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,452 g	2,128 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
4872 mg	6884 mg	2,01 g	94,56%	26,5 °C	51,0 %HR	49,7 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
78268 mg	64743 mg	13,53 g	93,59%			

Tabla 5-AI. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + TEC 5% p/p.

5.2.3.1.1.22. DURO-TAK® 87-2353 + PVP.

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500PVP0500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5290 mg	1931 mg	90,02	
Ropinirol base	801803940	100	107 mg	107 mg	4,99	
PVP	N/D	100	107 mg	107 mg	4,99	
Acetato de etilo	18720602	0	31500 mg			
			37,004 g	2,145 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
5074 mg	7028 mg	1,95 g	91,10%	26,2 °C	44,0 %HR	49,9 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
93952 mg	64731 mg	29,22 g	78,97%			

Tabla 5-AJ. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + PVP 5% p/p.

5.2.3.1.1.23. DURO-TAK® 87-2353 + SOL.

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500SOL0500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5230 mg	1909 mg	90,00	
Ropinirol base	801803940	100	106 mg	106 mg	5,00	
Soluplus	35301W	100	106 mg	106 mg	5,00	
Etanol	1702290	0	3953 mg	mg		
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg	mg		
			18,395 g	2,121 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
4894 mg	6983 mg	2,09 g	98,49%	26,1 °C	43,0 %HR	49,3 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
75974 mg	62147 mg	13,83 g	75,17%			

Tabla 5-AK. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + SOL 5% p/p.

5.2.3.1.1.24. DURO-TAK® 87-2353 + PHC.

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500PHC0500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5205 mg	1900 mg	89,45	
Ropinirol base	801803940	100	110 mg	110 mg	5,18	
Pharmacoat HPMC E	n/a	100	114 mg	114 mg	5,37	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,429 g	2,124 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
4877 mg	6967 mg	2,09 g	98,41%	26,2 °C	44,0 %HR	49,9 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
76000 mg	62993 mg	13,01 g	90,14%			

Tabla 5-AL. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + PHC 5% p/p.

5.2.3.1.1.25. DURO-TAK® 87-2353 + HPMC.

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500HPMC0500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5211 mg	1902 mg	90,06	
Ropinirol base	801803940	100	106 mg	106 mg	5,02	
HPMC 2910	N/D	100	104 mg	104 mg	4,92	
Acetato de etilo	18720602	0	10800 mg			
			16,221 g	2,112 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
5110 mg	7157 mg	2,05 g	96,92%	26,1 °C	43,0 %HR	51,2 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
78325 mg	63877 mg	14,45 g	89,07%			

Tabla 5-AM. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + HPMC 5% p/p.

5.2.3.1.1.26. DURO-TAK® 87-2353 + MC.

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500MC0500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5287 mg	1930 mg	90,10	
Ropinirol base	801803940	100	106 mg	106 mg	4,95	
Metilcelulosa 1000	200453-J-1	100	106 mg	106 mg	4,95	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,499 g	2,142 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
5040 mg	7027 mg	1,99 g	92,77%	26,0 °C	57,0 %HR	49,9 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
77324 mg	63342 mg	13,98 g	96,43%			

Tabla 5-AN. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + MC 5% p/p.

5.2.3.1.1.27. DURO-TAK® 87-2353 + MCL.

PREPARACION						
Nº Lote	DT530500MCL0500N01					
	nºlote	% solidos	Peso	Residuo seco	% final	
DuroTak 87-2353	2280524299	36,5	5209 mg	1901 mg	89,93	
Ropinirol base	801803940	100	107 mg	107 mg	5,06	
Methocel E4M	N/D	100	106 mg	106 mg	5,01	
Acetato de etilo	18720602	0	9000 mg			
			14,422 g	2,114 g		
LAMINACION						
Peso inicial lamina	Peso final lamina	Peso neto	Perdida	Tª Sala	Humedad	Tª Placa
4898 mg	7002 mg	2,10 g	99,51%	24,5 °C	43,0 %HR	50,2 °C
Peso inicial matraz	Peso final matraz	Cantidad depos				
77170 mg	63518 mg	13,65 g	94,66%			

Tabla 5-AO. Resumen de composición y condiciones DURO-TAK® 87-2353 al 5% de ROP + MCL 5% p/p.

5.2.3.1.2. Composición por replicados.

5.2.3.1.2.1. DURO-TAK® 87-2051.

Formulación:		DT510100N01	
Concentración de ROP:		1,00%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	159 mg	1,59 mg	139,94 µg/cm ²
P2	208 mg	2,08 mg	183,06 µg/cm ²
P3	195 mg	1,95 mg	171,62 µg/cm ²
P4	187 mg	1,87 mg	164,58 µg/cm ²
P5	198 mg	1,98 mg	174,26 µg/cm ²
P6	228 mg	2,28 mg	200,67 µg/cm ²
P7	232 mg	2,32 mg	204,19 µg/cm ²
P8	235 mg	2,35 mg	206,83 µg/cm ²
P9	242 mg	2,42 mg	212,99 µg/cm ²
Media	209,333 mg	2,089 mg	184,237 µg/cm ²

Tabla 5-AP. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT510100N01.

Formulación:		DT510500N01	
Concentración de ROP:		4,99%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	227 mg	11,33 mg	999,31 µg/cm ²
P2	217 mg	10,83 mg	955,29 µg/cm ²
P3	221 mg	11,03 mg	972,90 µg/cm ²
P4	199 mg	9,94 mg	876,05 µg/cm ²
P5	201 mg	10,04 mg	884,85 µg/cm ²
P6	211 mg	10,53 mg	928,87 µg/cm ²
P7	210 mg	10,48 mg	924,47 µg/cm ²
P8	188 mg	9,39 mg	827,62 µg/cm ²
P9	197 mg	9,84 mg	867,24 µg/cm ²
Media	207,889 mg	10,379 mg	915,178 µg/cm ²

Tabla 5-AQ. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT510500N01.

Formulación:		DT511000N01	
Concentración de ROP:		10,00%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	250 mg	24,99 mg	2203,51 µg/cm ²
P2	224 mg	22,39 mg	1974,35 µg/cm ²
P3	246 mg	24,59 mg	2168,26 µg/cm ²
P4	214 mg	21,39 mg	1886,21 µg/cm ²
P5	212 mg	21,19 mg	1868,58 µg/cm ²
P6	219 mg	21,89 mg	1930,28 µg/cm ²
P7	228 mg	22,79 mg	2009,60 µg/cm ²
P8	196 mg	19,59 mg	1727,55 µg/cm ²
P9	203 mg	20,29 mg	1789,25 µg/cm ²
Media	221,333 mg	22,125 mg	1950,842 µg/cm ²

Tabla 5-AR. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT511000N01.

5.2.3.1.2.2. DURO-TAK® 87-2353.

Formulación:		DT530100N01	
Concentración de ROP:		1,04%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	135 mg	1,41 mg	123,91 µg/cm ²
P2	132 mg	1,37 mg	121,16 µg/cm ²
P3	144 mg	1,50 mg	132,17 µg/cm ²
P4	138 mg	1,44 mg	126,67 µg/cm ²
P5	126 mg	1,31 mg	115,65 µg/cm ²
P6	134 mg	1,39 mg	122,99 µg/cm ²
P7	144 mg	1,50 mg	132,17 µg/cm ²
P8	132 mg	1,37 mg	121,16 µg/cm ²
P9	125 mg	1,30 mg	114,73 µg/cm ²
Media	134,444 mg	1,398 mg	123,403 µg/cm ²

Tabla 5-AS. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530100N01.

Formulación:		DT530500N01	
Concentración de ROP:		5,00%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	151 mg	7,54 mg	665,17 µg/cm ²
P2	139 mg	6,94 mg	612,31 µg/cm ²
P3	134 mg	6,69 mg	590,28 µg/cm ²
P4	158 mg	7,89 mg	696,00 µg/cm ²
P5	158 mg	7,89 mg	696,00 µg/cm ²
P6	136 mg	6,79 mg	599,09 µg/cm ²
P7	159 mg	7,94 mg	700,41 µg/cm ²
P8	138 mg	6,89 mg	607,90 µg/cm ²
P9	112 mg	5,6 mg	493,37 µg/cm ²
Media	142,778 mg	7,133 mg	628,949 µg/cm ²

Tabla 5-AT. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500N01.

Formulación:		DT531000N01	
Concentración de ROP:		9,94%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	153 mg	15,22 mg	1341,63 µg/cm ²
P2	165 mg	16,41 mg	1446,85 µg/cm ²
P3	159 mg	15,81 mg	1394,24 µg/cm ²
P4	156 mg	15,51 mg	1367,93 µg/cm ²
P5	144 mg	14,32 mg	1262,71 µg/cm ²
P6	151 mg	15,02 mg	1324,09 µg/cm ²
P7	164 mg	16,31 mg	1438,08 µg/cm ²
P8	158 mg	15,71 mg	1385,47 µg/cm ²
P9	156 mg	15,51 mg	1367,93 µg/cm ²
Media	156,222 mg	15,536 mg	1369,882 µg/cm ²

Tabla 5-AU. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT531000N01.

5.2.3.1.2.3. DURO-TAK® 87-4287.

Formulación:		DT870100N01	
Concentración de ROP:		0,97%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	158 mg	1,54 mg	135,59 µg/cm ²
P2	158 mg	1,54 mg	135,59 µg/cm ²
P3	166 mg	1,62 mg	142,45 µg/cm ²
P4	145 mg	1,41 mg	124,43 µg/cm ²
P5	134 mg	1,30 mg	114,99 µg/cm ²
P6	165 mg	1,61 mg	141,59 µg/cm ²
P7	171 mg	1,66 mg	146,74 µg/cm ²
P8	158 mg	1,54 mg	135,59 µg/cm ²
P9	151 mg	1,47 mg	129,58 µg/cm ²
Media	156,222 mg	1,52 mg	134,060 µg/cm ²

Tabla 5-AV. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT870100N01.

Formulación:		DT870500N01	
Concentración de ROP:		5,00%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	174 mg	8,70 mg	767,51 µg/cm ²
P2	189 mg	9,45 mg	833,68 µg/cm ²
P3	184 mg	9,20 mg	811,62 µg/cm ²
P4	144 mg	7,20 mg	635,18 µg/cm ²
P5	164 mg	8,20 mg	723,40 µg/cm ²
P6	189 mg	9,45 mg	833,68 µg/cm ²
P7	156 mg	7,80 mg	688,11 µg/cm ²
P8	113 mg	5,65 mg	498,44 µg/cm ²
P9	141 mg	7,05 mg	621,95 µg/cm ²
Media	161,556 mg	8,082 mg	712,620 µg/cm ²

Tabla 5-AX. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT870500N01.

Formulación:		DT871000N01	
Concentración de ROP:		10,01%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	130 mg	13,01 mg	1147,33 µg/cm ²
P2	153 mg	15,31 mg	1350,32 µg/cm ²
P3	179 mg	17,92 mg	1579,79 µg/cm ²
P4	131 mg	13,11 mg	1156,16 µg/cm ²
P5	167 mg	16,72 mg	1473,88 µg/cm ²
P6	188 mg	18,82 mg	1659,22 µg/cm ²
P7	142 mg	14,21 mg	1253,24 µg/cm ²
P8	162 mg	16,22 mg	1429,76 µg/cm ²
P9	176 mg	17,62 mg	1553,31 µg/cm ²
Media	158,667 mg	15,881 mg	1400,336 µg/cm ²

Tabla 5-AY. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT871000N01.

5.2.3.1.2.4. DURO-TAK® 87-2353 + CHOL.

Formulación:		DT530500CT0500N01	
Concentración de ROP:		5,06%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	172 mg	8,70 mg	767,13 µg/cm ²
P2	160 mg	8,09 mg	713,61 µg/cm ²
P3	165 mg	8,35 mg	735,91 µg/cm ²
P4	153 mg	7,74 mg	682,39 µg/cm ²
P5	162 mg	8,19 mg	722,53 µg/cm ²
P6	159 mg	8,04 mg	709,15 µg/cm ²
P7	153 mg	7,74 mg	682,39 µg/cm ²
P8	147 mg	7,44 mg	655,63 µg/cm ²
P9	145 mg	7,33 mg	646,71 µg/cm ²
Media	157,333 mg	7,958 mg	701,712 µg/cm ²

Tabla 5-AZ. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500CT0500N01.

5.2.3.1.2.5. DURO-TAK® 87-2353 + ETO.

Formulación:		DT530500OLE0500N01	
Concentración de ROP:		5,07%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	192 mg	9,73 mg	858,23 µg/cm ²
P2	177 mg	8,97 mg	791,18 µg/cm ²
P3	158 mg	8,01 mg	706,25 µg/cm ²
P4	183 mg	9,28 mg	818,00 µg/cm ²
P5	166 mg	8,42 mg	742,01 µg/cm ²
P6	160 mg	8,11 mg	715,19 µg/cm ²
P7	198 mg	10,04 mg	885,05 µg/cm ²
P8	177 mg	8,97 mg	791,18 µg/cm ²
P9	174 mg	8,82 mg	777,77 µg/cm ²
Media	176,111 mg	8,928 mg	787,209 µg/cm ²

Tabla 5-BA. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500OLE0500N01.

5.2.3.1.2.6. DURO-TAK® 87-2353 + OLE.

Formulación:		DT530500OA0500N01	
Concentración de ROP:		5,04%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	141 mg	7,11 mg	626,92 µg/cm ²
P2	127 mg	6,40 mg	564,67 µg/cm ²
P3	128 mg	6,45 mg	569,12 µg/cm ²
P4	129 mg	6,50 mg	573,57 µg/cm ²
P5	144 mg	7,26 mg	640,26 µg/cm ²
P6	147 mg	7,41 mg	933,71 µg/cm ²
P7	210 mg	10,59 mg	93,37 µg/cm ²
P8	178 mg	8,98 mg	791,43 µg/cm ²
P9	179 mg	9,03 mg	795,88 µg/cm ²
Media	132,667 mg	6,69 mg	683,242 µg/cm ²

Tabla 5-BB. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500OA0500N01.

5.2.3.1.2.7. DURO-TAK® 87-2353 + MCT.

Formulación:		DT530500AGCM0500N01	
Concentración de ROP:		5,07%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	169 mg	8,57 mg	755,94 µg/cm ²
P2	179 mg	9,08 mg	800,67 µg/cm ²
P3	201 mg	10,20 mg	899,07 µg/cm ²
P4	161 mg	8,17 mg	720,15 µg/cm ²
P5	166 mg	8,42 mg	742,52 µg/cm ²
P6	187 mg	9,49 mg	836,45 µg/cm ²
P7	172 mg	8,73 mg	769,35 µg/cm ²
P8	155 mg	7,86 mg	693,31 µg/cm ²
P9	190 mg	9,64 mg	849,87 µg/cm ²
Media	175,556 mg	8,906 mg	785,259 µg/cm ²

Tabla 5-BC. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500AGCM0500N01.

5.2.3.1.2.8. DURO-TAK® 87-2353 + ETH.

Formulación:		DT530500ET0500N01	
Concentración de ROP:		5,00%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	177 mg	8,85 mg	780,27 µg/cm ²
P2	168 mg	8,40 mg	740,60 µg/cm ²
P3	164 mg	8,20 mg	722,96 µg/cm ²
P4	173 mg	8,65 mg	762,64 µg/cm ²
P5	157 mg	7,85 mg	692,10 µg/cm ²
P6	165 mg	8,25 mg	727,37 µg/cm ²
P7	175 mg	8,75 mg	771,45 µg/cm ²
P8	155 mg	7,75 mg	683,29 µg/cm ²
P9	161 mg	8,05 mg	709,74 µg/cm ²
Media	166,111 mg	8,305 mg	732,269 µg/cm ²

Tabla 5-BD. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500ET0500N01.

5.2.3.1.2.9. DURO-TAK® 87-2353 + TCP.

Formulación:		DT530500TC0500N01	
Concentración de ROP:		5,37%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	152 mg	8,16 mg	719,61 µg/cm ²
P2	147 mg	7,89 mg	695,94 µg/cm ²
P3	148 mg	7,95 mg	700,67 µg/cm ²
P4	153 mg	8,21 mg	724,34 µg/cm ²
P5	156 mg	8,38 mg	738,54 µg/cm ²
P6	152 mg	8,16 mg	719,61 µg/cm ²
P7	162 mg	8,70 mg	766,95 µg/cm ²
P8	162 mg	8,70 mg	766,95 µg/cm ²
P9	153 mg	8,21 mg	724,34 µg/cm ²
Media	153,889 mg	8,263 mg	728,550 µg/cm ²

Tabla 5-BE. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500TC0500N01.

5.2.3.1.2.10. DURO-TAK® 87-2353 + PGL.

Formulación:		DT530500PPG0500N01	
Concentración de ROP:		5,01%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	161 mg	8,06 mg	710,68 µg/cm ²
P2	155 mg	7,76 mg	684,20 µg/cm ²
P3	147 mg	7,36 mg	648,88 µg/cm ²
P4	167 mg	8,36 mg	737,17 µg/cm ²
P5	166 mg	8,31 mg	732,75 µg/cm ²
P6	153 mg	7,66 mg	675,37 µg/cm ²
P7	169 mg	8,46 mg	746,00 µg/cm ²
P8	161 mg	8,06 mg	710,68 µg/cm ²
P9	152 mg	7,61 mg	670,96 µg/cm ²
Media	159, mg	7,96 mg	701,855 µg/cm ²

Tabla 5-BF. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500PPG0500N01.

5.2.3.1.2.11. DURO-TAK® 87-2353 + DMF.

Formulación:		DT530500DMF0500N01	
Concentración de ROP:		5,27%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	151 mg	7,96 mg	701,67 µg/cm ²
P2	145 mg	7,64 mg	673,79 µg/cm ²
P3	127 mg	6,69 mg	590,14 µg/cm ²
P4	157 mg	8,27 mg	729,55 µg/cm ²
P5	158 mg	8,33 mg	734,19 µg/cm ²
P6	149 mg	7,85 mg	692,37 µg/cm ²
P7	174 mg	9,17 mg	808,54 µg/cm ²
P8	161 mg	8,48 mg	748,13 µg/cm ²
P9	154 mg	8,12 mg	715,61 µg/cm ²
Media	152,889 mg	8,057 mg	710,443 µg/cm ²

Tabla 5-BG. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500DMF0500N01.

5.2.3.1.2.12. DURO-TAK® 87-2353 + NMP.

Formulación:		DT530500NPI0500N01	
Concentración de ROP:		5,41%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	148 mg	8,01 mg	706,17 µg/cm ²
P2	170 mg	9,20 mg	811,14 µg/cm ²
P3	196 mg	10,61 mg	935,19 µg/cm ²
P4	154 mg	8,33 mg	734,79 µg/cm ²
P5	170 mg	9,20 mg	811,14 µg/cm ²
P6	185 mg	10,01 mg	882,71 µg/cm ²
P7	151 mg	8,17 mg	720,48 µg/cm ²
P8	161 mg	8,71 mg	768,19 µg/cm ²
P9	164 mg	8,87 mg	782,51 µg/cm ²
Media	166,556 mg	9,013 mg	794,702 µg/cm ²

Tabla 5-BH. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500NPI0500N01.

5.2.3.1.2.13. DURO-TAK® 87-2353 + DMSO.

Formulación:		DT530500DMS0500N01	
Concentración de ROP:		4,98%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	156 mg	7,77 mg	684,83 µg/cm ²
P2	152 mg	7,57 mg	667,27 µg/cm ²
P3	153 mg	7,62 mg	671,66 µg/cm ²
P4	151 mg	7,52 mg	662,88 µg/cm ²
P5	142 mg	7,07 mg	623,37 µg/cm ²
P6	153 mg	7,62 mg	671,66 µg/cm ²
P7	141 mg	7,02 mg	618,98 µg/cm ²
P8	144 mg	7,17 mg	632,15 µg/cm ²
P9	148 mg	7,37 mg	649,71 µg/cm ²
Media	148,889 mg	7,413 mg	653,612 µg/cm ²

Tabla 5-BI. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500DMS0500N01.

5.2.3.1.2.14. DURO-TAK® 87-2353 + TW80.

Formulación:		DT530500TW0100N01	
Concentración de ROP:		5,07%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	153 mg	7,75 mg	683,48 µg/cm ²
P2	145 mg	7,35 mg	647,74 µg/cm ²
P3	142 mg	7,19 mg	634,34 µg/cm ²
P4	171 mg	8,66 mg	763,89 µg/cm ²
P5	165 mg	8,36 mg	737,08 µg/cm ²
P6	152 mg	7,70 mg	679,01 µg/cm ²
P7	160 mg	8,11 mg	714,75 µg/cm ²
P8	150 mg	7,60 mg	670,08 µg/cm ²
P9	146 mg	7,40 mg	652,21 µg/cm ²
Media	153,778 mg	7,791 mg	686,952 µg/cm ²

Tabla 5-BJ. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500TW0100N01.

5.2.3.1.2.15. DURO-TAK® 87-2353 + PEG.

Formulación:		DT530500PPG0500N01	
Concentración de ROP:		5,01%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	161 mg	8,06 mg	710,68 µg/cm ²
P2	155 mg	7,76 mg	684,20 µg/cm ²
P3	147 mg	7,36 mg	648,88 µg/cm ²
P4	167 mg	8,36 mg	737,17 µg/cm ²
P5	166 mg	8,31 mg	732,75 µg/cm ²
P6	153 mg	7,66 mg	675,37 µg/cm ²
P7	169 mg	8,46 mg	746,00 µg/cm ²
P8	161 mg	8,06 mg	710,68 µg/cm ²
P9	152 mg	7,61 mg	670,96 µg/cm ²
Media	159, mg	7,96 mg	701,855 µg/cm ²

Tabla 5-BK. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500PPG0500N01.

5.2.3.1.2.16. DURO-TAK® 87-2353 + SEP4.

Formulación:		DT530500SEP400500N01	
Concentración de ROP:		5,08%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	192 mg	9,75 mg	860,14 µg/cm ²
P2	177 mg	8,99 mg	792,94 µg/cm ²
P3	158 mg	8,03 mg	707,82 µg/cm ²
P4	183 mg	9,3 mg	819,82 µg/cm ²
P5	166 mg	8,43 mg	743,66 µg/cm ²
P6	160 mg	8,13 mg	716,78 µg/cm ²
P7	198 mg	10,06 mg	887,02 µg/cm ²
P8	177 mg	8,99 mg	792,94 µg/cm ²
P9	174 mg	8,84 mg	779,50 µg/cm ²
Media	176,111 mg	8,948 mg	788,961 µg/cm ²

Tabla 5-BL. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500SEP400500N01.

5.2.3.1.2.17. DURO-TAK® 87-2353 + SEP8.

Formulación:		DT530500SEP800500N01	
Concentración de ROP:		4,99%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	192 mg	9,58 mg	844,99 µg/cm ²
P2	177 mg	8,83 mg	778,98 µg/cm ²
P3	158 mg	7,89 mg	695,36 µg/cm ²
P4	183 mg	9,13 mg	805,38 µg/cm ²
P5	166 mg	8,29 mg	730,57 µg/cm ²
P6	160 mg	7,99 mg	704,16 µg/cm ²
P7	198 mg	9,88 mg	871,40 µg/cm ²
P8	177 mg	8,83 mg	778,98 µg/cm ²
P9	174 mg	8,68 mg	765,77 µg/cm ²
Media	176,111 mg	8,79 mg	775,065 µg/cm ²

Tabla 5-BM. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500SEP800500N01.

5.2.3.1.2.18. DURO-TAK® 87-2353 + LIM.

Formulación:		DT530500LI0500N01	
Concentración de ROP:		5,00%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	165 mg	8,24 mg	726,97 µg/cm ²
P2	156 mg	7,79 mg	687,32 µg/cm ²
P3	150 mg	7,50 mg	660,88 µg/cm ²
P4	168 mg	8,39 mg	740,19 µg/cm ²
P5	159 mg	7,94 mg	700,54 µg/cm ²
P6	153 mg	7,65 mg	674,10 µg/cm ²
P7	185 mg	9,24 mg	815,09 µg/cm ²
P8	165 mg	8,24 mg	726,97 µg/cm ²
P9	165 mg	8,24 mg	726,97 µg/cm ²
Media	162,889 mg	8,139 mg	717,671 µg/cm ²

Tabla 5-BN. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500LI0500N01.

5.2.3.1.2.19. DURO-TAK® 87-2353 + LIN.

Formulación:		DT530500LIN0500N01	
Concentración de ROP:		5,23%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	190 mg	9,94 mg	876,31 µg/cm ²
P2	195 mg	10,2 mg	899,37 µg/cm ²
P3	201 mg	10,51 mg	927,04 µg/cm ²
P4	172 mg	9,00 mg	793,29 µg/cm ²
P5	159 mg	8,32 mg	733,33 µg/cm ²
P6	171 mg	8,94 mg	788,68 µg/cm ²
P7	154 mg	8,06 mg	710,27 µg/cm ²
P8	147 mg	7,69 mg	677,98 µg/cm ²
P9	145 mg	7,58 mg	668,76 µg/cm ²
Media	170,444 mg	8,915 mg	786,114 µg/cm ²

Tabla 5-BO. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500LIN0500N01.

5.2.3.1.2.20. DURO-TAK® 87-2353 + MNT.

Formulación:		DT530500MEN0500N01	
Concentración de ROP:		5,01%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	109 mg	5,46 mg	481,87 µg/cm ²
P2	163 mg	8,17 mg	720,60 µg/cm ²
P3	186 mg	9,33 mg	822,28 µg/cm ²
P4	97 mg	4,86 mg	428,82 µg/cm ²
P5	216 mg	10,83 mg	954,90 µg/cm ²
P6	190 mg	9,53 mg	839,96 µg/cm ²
P7	119 mg	5,97 mg	526,08 µg/cm ²
P8	184 mg	9,23 mg	813,43 µg/cm ²
P9	194 mg	9,73 mg	857,64 µg/cm ²
Media	162, mg	8,122 mg	716,176 µg/cm ²

Tabla 5-BP. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500LI0500N01.

5.2.3.1.2.21. DURO-TAK® 87-2353 + TEC.

Formulación:		DT530500TEC0500N01	
Concentración de ROP:		5,03%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	151 mg	7,59 mg	669,54 µg/cm ²
P2	149 mg	7,49 mg	660,67 µg/cm ²
P3	157 mg	7,90 mg	696,15 µg/cm ²
P4	157 mg	7,90 mg	696,15 µg/cm ²
P5	157 mg	7,90 mg	696,15 µg/cm ²
P6	162 mg	8,15 mg	718,32 µg/cm ²
P7	166 mg	8,35 mg	736,05 µg/cm ²
P8	157 mg	7,90 mg	696,15 µg/cm ²
P9	164 mg	8,25 mg	727,18 µg/cm ²
Media	157,778 mg	7,934 mg	699,595 µg/cm ²

Tabla 5-BQ. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500TEC0500N01.

5.2.3.1.2.22. DURO-TAK® 87-2353 + PVP.

Formulación:		DT530500PVP0500N01	
Concentración de ROP:		4,99%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	151 mg	7,53 mg	664,21 µg/cm ²
P2	145 mg	7,23 mg	637,82 µg/cm ²
P3	141 mg	7,03 mg	620,22 µg/cm ²
P4	166 mg	8,28 mg	730,19 µg/cm ²
P5	163 mg	8,13 mg	717,00 µg/cm ²
P6	154 mg	7,68 mg	677,41 µg/cm ²
P7	181 mg	9,03 mg	796,17 µg/cm ²
P8	168 mg	8,38 mg	738,99 µg/cm ²
P9	168 mg	8,38 mg	738,99 µg/cm ²
Media	159,667 mg	7,965 mg	702,335 µg/cm ²

Tabla 5-BR. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500PVP0500N01.

5.2.3.1.2.23. DURO-TAK® 87-2353 + SOL.

Formulación:		DT530500SOL400500N01	
Concentración de ROP:		5,00%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	117 mg	5,85 mg	515,59 µg/cm ²
P2	138 mg	6,90 mg	608,13 µg/cm ²
P3	145 mg	7,25 mg	638,98 µg/cm ²
P4	142 mg	7,10 mg	625,76 µg/cm ²
P5	169 mg	8,45 mg	744,74 µg/cm ²
P6	169 mg	8,45 mg	744,74 µg/cm ²
P7	122 mg	6,10 mg	537,62 µg/cm ²
P8	160 mg	8,00 mg	705,08 µg/cm ²
P9	162 mg	8,10 mg	713,89 µg/cm ²
Media	147,111 mg	7,352 mg	648,282 µg/cm ²

Tabla 5-BS. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500SOL400500N01.

5.2.3.1.2.24. DURO-TAK® 87-2353 + PHC.

Formulación:		DT530500PMC0500N01	
Concentración de ROP:		5,18%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	170 mg	8,80 mg	776,36 µg/cm ²
P2	181 mg	9,37 mg	826,60 µg/cm ²
P3	185 mg	9,58 mg	844,87 µg/cm ²
P4	162 mg	8,39 mg	739,83 µg/cm ²
P5	173 mg	8,96 mg	790,07 µg/cm ²
P6	174 mg	9,01 mg	794,63 µg/cm ²
P7	153 mg	7,92 mg	698,73 µg/cm ²
P8	157 mg	8,13 mg	717,00 µg/cm ²
P9	163 mg	8,44 mg	744,40 µg/cm ²
Media	168,667 mg	8,736 mg	770,276 µg/cm ²

Tabla 5-BT. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500PMC0500N01.

5.2.3.1.2.25. DURO-TAK® 87-2353 + HPMC.

Formulación:		DT530500HPMC0500N01	
Concentración de ROP:		5,02%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	151 mg	7,58 mg	668,38 µg/cm ²
P2	149 mg	7,48 mg	659,53 µg/cm ²
P3	157 mg	7,88 mg	694,94 µg/cm ²
P4	157 mg	7,88 mg	694,94 µg/cm ²
P5	157 mg	7,88 mg	694,94 µg/cm ²
P6	162 mg	8,13 mg	717,07 µg/cm ²
P7	166 mg	8,33 mg	734,78 µg/cm ²
P8	157 mg	7,88 mg	694,94 µg/cm ²
P9	164 mg	8,23 mg	725,92 µg/cm ²
Media	157,778 mg	7,92 mg	698,381 µg/cm ²

Tabla 5-BU. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500HPMC0500N01.

5.2.3.1.2.26. DURO-TAK® 87-2353 + MC.

Formulación:		DT530500MC0500N01	
Concentración de ROP:		4,95%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	151 mg	7,47 mg	658,96 µg/cm ²
P2	149 mg	7,37 mg	650,23 µg/cm ²
P3	157 mg	7,77 mg	685,14 µg/cm ²
P4	157 mg	7,77 mg	685,14 µg/cm ²
P5	157 mg	7,77 mg	685,14 µg/cm ²
P6	162 mg	8,02 mg	706,96 µg/cm ²
P7	166 mg	8,22 mg	724,41 µg/cm ²
P8	157 mg	7,77 mg	685,14 µg/cm ²
P9	164 mg	8,12 mg	715,69 µg/cm ²
Media	157,778 mg	7,809 mg	688,533 µg/cm ²

Tabla 5-BV. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500MC0500N01.

5.2.3.1.2.27. DURO-TAK® 87-2353 + MCL.

	Formulación:	DT530500MCL0500N01	
	Concentración de ROP:	5,06%	
	Peso neto	Riqueza	Riqueza / Superficie
P1	164 mg	8,30 mg	731,82 µg/cm ²
P2	168 mg	8,50 mg	749,67 µg/cm ²
P3	176 mg	8,91 mg	785,37 µg/cm ²
P4	167 mg	8,45 mg	745,21 µg/cm ²
P5	154 mg	7,79 mg	687,20 µg/cm ²
P6	180 mg	9,11 mg	803,22 µg/cm ²
P7	144 mg	7,29 mg	642,58 µg/cm ²
P8	184 mg	9,31 mg	821,07 µg/cm ²
P9	184 mg	9,31 mg	821,07 µg/cm ²
Media	169, mg	8,553 mg	754,136 µg/cm ²

Tabla 5-BW. Resumen de peso neto y riqueza del lote DT530500MCL0500N01.

5.2.3.2. Caracterización de las formulaciones.

5.2.3.2.1. Uniformidad de contenido y dimensiones.

Una vez obtenidos los parches, se determinó su espesor final un micrómetro digital, así como el peso unitario, con una balanza analítica como parte de la caracterización de estos (véase Tabla 5-BX).

El contenido de fármaco para cada uno de los lotes fabricados, así como de manera unitaria, se determinó utilizando los datos de formulación durante del proceso de fabricación midiendo exactamente la cantidad de polímero vertido para cada una de las láminas fabricadas y después del proceso de evaporación de AcEt y curado, en porcentaje p/p.

N.º de lote	Promotor/excipiente	Peso		Grosor	
		Media	SD	Media	SD
DT510100N01	NO	0,2093 g	0,0273	0,1552 mm	0,0206
DT510500N01	NO	0,2079 g	0,0126	0,1943 mm	0,0250
DT511000N01	NO	0,2213 g	0,0180	0,1963 mm	0,0183
DT530100N01	NO	0,1344 g	0,0068	0,1089 mm	0,0100
DT530500N01	NO	0,1428 g	0,0154	0,1283 mm	0,0263
DT531000N01	NO	0,1562 g	0,0065	0,1091 mm	0,0045
DT870100N01	NO	0,1562 g	0,0114	0,1356 mm	0,0142
DT870500N01	NO	0,1616 g	0,0257	0,1249 mm	0,0287
DT871000N01	NO	0,1587 g	0,0211	0,1220 mm	0,0187
DT530500CHO0500N01	CHOL	0,4633 g	0,0087	0,1348 mm	0,0094
DT530500ETO0500N01	ETO	0,4597 g	0,0289	0,1578 mm	0,0284
DT530500OLE0500N01	OLE	0,4597 g	0,0289	0,1578 mm	0,0283
DT530500MCT0500N01	MCT	0,4815 g	0,0149	0,1524 mm	0,0133
DT530500ET0500N01	ETH	0,4721 g	0,0078	0,1879 mm	0,0243
DT530500TCP0500N01	TCP	0,4599 g	0,0053	0,1464 mm	0,0055
DT530500PGL0500N01	PGL	0,4650 g	0,0076	0,1464 mm	0,0082
DT530500DMF0500N01	DMF	0,4589 g	0,0128	0,1378 mm	0,0121
DT530500NMP0500N01	NMP	0,4726 g	0,0159	0,1540 mm	0,0143
DT530500DMS0500N01	DMSO	0,4549 g	0,0054	0,1459 mm	0,0063
DT530500TW0100N01	TW80	0,4598 g	0,0097	0,1503 mm	0,0133
DT530500PEG0500N01	PEG	0,4821 g	0,0136	0,1638 mm	0,0180
DT530500SEP400500N01	SEP4	0,4799 g	0,0078	0,1552 mm	0,0165
DT530500SEP800500N01	SEP8	0,4753 g	0,0067	0,1484 mm	0,0049
DT530500LIM0500N01	LIM	0,4676 g	0,0114	0,1527 mm	0,0116
DT530500LIN0500N01	LIN	0,4764 g	0,0210	0,1558 mm	0,0161
DT530500MNT0500N01	MNT	0,4680 g	0,0428	0,1570 mm	0,0331
DT530500TEC0500N01	TEC	0,4640 g	0,0161	0,1326 mm	0,0140
DT530500PVP0500N01	PVP	0,4657 g	0,0128	0,1608 mm	0,0126
DT530500SOL0500N01	SOL	0,4531 g	0,0194	0,1347 mm	0,0122
DT530500PMC0500N01	PHC	0,4747 g	0,0108	0,1610 mm	0,0183
DT530500HPMC0500N01	HPMC	0,4774 g	0,0126	0,1610 mm	0,0182
DT530500MC0500N01	MC	0,4638 g	0,0056	0,1469 mm	0,0033
DT530500MCL0500N01	MCL	0,4750 g	0,0137	0,1481 mm	0,0161

Tabla 5-BX. Resumen de los lotes fabricados y analizados

5.2.3.2.2. Disolventes residuales.

Para la determinación del contenido de AcEt, como disolvente residual, se contactó con la "Unitat de Cromatografia de Gasos i Espectrometria de Masses dels serveis de Centres Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona" (www.ccit.ub.edu), encargándose dicha unidad del ensayo y análisis de los datos obtenidos.

La determinación de AcEt se realizó utilizando técnicas de cromatografía de gases. Con ello se consiguió medir las cantidades residuales de AcEt y determinar si el proceso de secado era correcto y poder determinar si sería una formulación válida para una utilización teórica de los parches en piel humana.

Para dicha cuantificación, los datos del modelo de equipo y metodología de análisis que se utilizó fueron:

Equipo: Inyector automático TRIPLUS módulo Head Space-Cromatógrafo de gases Trace GC acoplado a espectrómetro de masas DSQII (ThermoFisher Scientific).

Modo ionización: Impacto electrónico

Columna capilar: ZB-624plus (60m x 0.320mm x 1.8um)

Gas portador: He, flujo 1.8 ml / min

A modo de ejemplo, en la Figura 5-N ha sido facilitada por la UCGiEM en la que se puede observar un cromatograma donde muestra un pico correspondiente al AcEt, pudiendo cuantificar la cantidad de éste, obteniendo así los valores de disolvente residual.

Los análisis de los diferentes lotes (representados en el Gráfico 5-C) indican claramente la escasa presencia de AcEt en las muestras analizadas evidenciando la seguridad toxicológica de los parches laminados en cuanto a disolventes residuales se refiere.

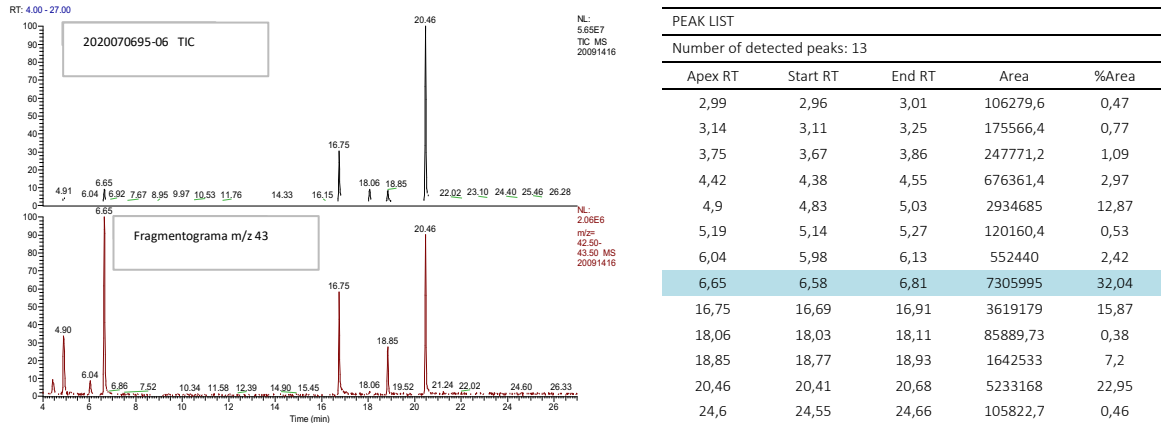


Figura 5-N. Ejemplo de cromatograma y picos detectados correspondiente al lote DT530500N01 (datos proporcionados por la UCGIEM).

A modo de ejemplo, la tasa de disolventes residuales es inapreciable como se puede observar en la Tabla 5-BY según especificaciones marcadas por las ICH que indican que la exposición ha de ser inferior a 5000 ppm/día.

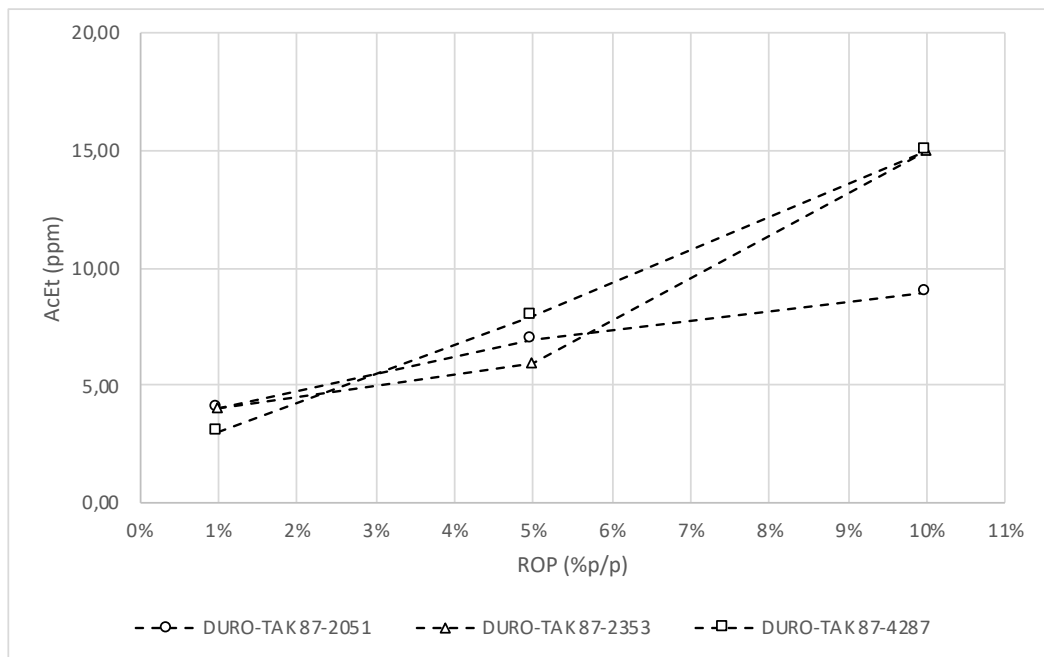


Gráfico 5-C. Valores en ppm de AcEt por g de las muestras.

LOTE	CANTIDAD DE AcOEt en ppm
DT510100N01	4
DT510500N01	7
DT511000N01	9
DT530100N01	4
DT530500N01	6
DT531000N01	15
DT870100N01	3
DT870500N01	8
DT871000N01	15

Tabla 5-BY. Cantidad de AcEt residual expresada en ppm por lote.

Si se analizan los datos en su conjunto, se puede observar que, independientemente de polímero utilizado, cuanto más alta es la concentración del principio activo, más alta es la concentración de AcEt retenido de manera que hace pensar en la formación de un solvato.

Para poder afirmar o descartar la presencia de solvatos se contactó con la “Unitat de Difracció de Raigs X (DRX) dels serveis de Centres Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona” (www.ccit.ub.edu), encargándose dicha unidad del ensayo y análisis de los datos obtenidos.

La determinación de la presencia o no de solvatos de ropinirol de AcEt se realizó utilizando técnicas de difracción de rayos X haciendo un análisis semicuantitativo por difracción de rayos X de polvo, no hallándose ningún solvato de ropinirol de AcEt descrito.

Para dicha determinación, los datos del modelo de equipo y metodología de análisis que se utilizó fueron:

Equipo: Difractómetro de polvo *PANalytical X'Pert PRO MPD* de 240 milímetros de radio, en una configuración de haz convergente con un espejo focalizador y una geometría de transmisión con muestras planas intercaladas entre películas poco absorbentes.

Condiciones: Radiación Cu K α con una longitud de onda de 1,5418 Å y una potencia de trabajo: 45 kV - 40 mA. Las rendijas del haz incidente definen una altura del haz de 0,4 milímetros y, el haz incidente y difractado con rendijas de Soller de 0,02 radianes para aminorar los efectos de la divergencia angular.

Sensor: Detector *PIXcel* con una longitud activa de 3,347°, 2 θ / θ escaneos de 2 hasta 60°2 θ con un tamaño de paso de 0,026°2 θ y un tiempo de medición de 300 segundos por paso.

Dado que el incremento de AcEt es proporcional al incremento de la cantidad de principio activo y que esto no es debido a la formación de solvatos, se plantea la posible adsorción de AcEt por parte del principio activo. Para poder determinar si esta hipótesis es cierta, se plantea un pequeño ensayo donde se someten una serie de laminaciones a condiciones de temperatura forzada en estufa a 40°C.

Se realiza una laminación nueva al 5% de ROP de la que se obtienen 16 replicados. Se forman 4 grupos con 4 replicados por grupo con diferentes tiempos de secado:

1. Grupo 1: Grupo de control sin secado forzado.
2. Grupo 2: Secado forzado a 40°C durante 2h.
3. Grupo 3: Secado forzado a 40°C durante 4h.
4. Grupo 4: Secado forzado a 40°C durante 9h.

Los resultados de este ensayo se pueden ver en la sección 6.3.

5.2.3.2.3. Determinación del tamaño de partícula².

Durante la fabricación y, debido a la insolubilidad del ROP en los distintos compuestos ensayados excepto con etanol, se formaban suspensiones por lo que se optó por realizar el ensayo de tamaño de partícula por si existían precipitados de ROP. Existen estudios que demuestran que la disminución del tamaño de las partículas del fármaco dio lugar a una liberación más lenta de la disolución de la formulación cuando la concentración del polímero vehiculante era inferior a un valor determinado [Nardi, A. et al., 2020] [Aulton M, 2004].

El tamaño de partícula no ha de exceder un tamaño determinado para que no haya problemas de absorción, de ello la importancia del ensayo.

ROP se presenta como un polvo blanco como se puede ver en la siguiente imagen:

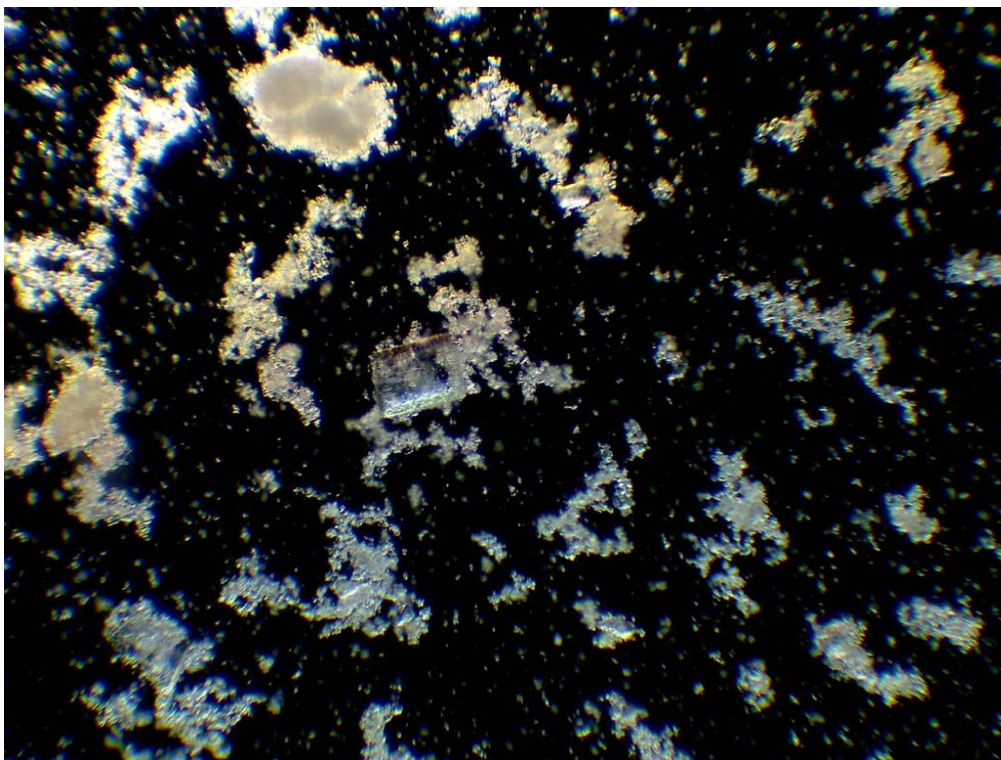


Imagen 5-D. Muestra de ROP al microscopio (100x) realizada con técnica de campo oscuro (fotografía realizada por J. Paterna).

² Ensayo realizado por Dolors Almoyner en el Servicio de Desarrollo del Medicamento (SDM).

La determinación del tamaño de partícula se realizó siguiendo el método general 2.9.31 de la Farmacopea Europea (Pharm. Eur.), utilizando un equipo MASTERSIZER 2000 (Malvern) con el módulo para la determinación por vía húmeda HYDRO.

Se pesaron aproximadamente 0,5 g de ROP en un vaso de precipitados y se le añadieron 50 mL de AcEt agitando magnéticamente la suspensión hasta su homogeneización. La adición de la muestra en la unidad HYDRO se llevó a cabo en el momento de retirar la suspensión del agitador, vertiendo directamente el contenido del vaso en la unidad de dispersión de forma rápida y hasta la obscuración adecuada.

Se analizaron las muestras por triplicado y se obtuvo la media de los resultados.

5.2.3.2.4. Determinación de cristales por difracción de Rayos X.

Se realizó un análisis de determinación de cristales por difracción de Rayos X para comprobar la presencia de cristales en la formulación.

Para la determinación de presencia de cristales de ROP, se contactó con la "Unitat de Difracció de Raigs X (DRX) de los servicios de Centres Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona" (www.ccit.upb.edu), encargándose dicha unidad del ensayo y análisis de los datos obtenidos.

Para dicha determinación, los datos del modelo de equipo y metodología de análisis que se utilizó fueron:

Las muestras de la materia prima y de las formulaciones se colocaron entre películas de poliéster de 3,6m micras de espesor.

Equipo: Difractómetro de polvo *PANalytical X'Pert PRO MPD* de 240 milímetros de radio, en una configuración de haz convergente con un espejo focalizador y una geometría de transmisión con muestras planas intercaladas entre películas poco absorbentes.

Condiciones: Radiación Cu K α con una longitud de onda de 1,5418 Å y una potencia de trabajo: 45 kV - 40 mA. Las rendijas del haz incidente definen una altura del haz de 0,4 milímetros y, el haz incidente y difractado con rendijas de Soller de 0,02 radianes para aminorar los efectos de la divergencia angular.

Sensor: Detector *PIXcel* con una longitud activa de 3,347°, 2 θ / θ escaneos de 2 hasta 60°2 θ con un tamaño de paso de 0,026°2 θ y un tiempo de medición de 300 segundos por paso.

Se utilizaron tres muestras al 1%, 5% y 10% p/p de fármaco suspendido en el polímero y una muestra en con el fármaco disuelto previamente en etanol.

5.2.4. Ensayo de liberación de principio activo.

El ensayo de liberación está basado en el estudio de la cesión del principio activo según las diferentes formulaciones haciendo uso de la monografía 2.9.4. de la Farmacopea Europea (Pharm. Eur.), así como por comparación con diferentes estudios de validación utilizando HPLC y HPLC-UV [Fuster, J. et al., 2015] [Kakouris, A. et al., 2014].

La monografía 2.9.4. de la Pharm. Eur. establece como se ha de efectuar la determinación de la velocidad de disolución de los principios activos de los parches transdérmicos con varios métodos. En este estudio se utilizó el método de montaje en disco con paleta "Paddle Over the Disk" (POD).

Como equipo se utilizó un aparato de disolución Erweka modelo DT-80, utilizando el conjunto de paleta y recipiente (vessel) descrito en la prueba de disolución para sólidos formas de dosificación oral con la adición de un disco de acero inoxidable (SSDA) con una malla de 125 μ m de luz (véase Figura 5-0).

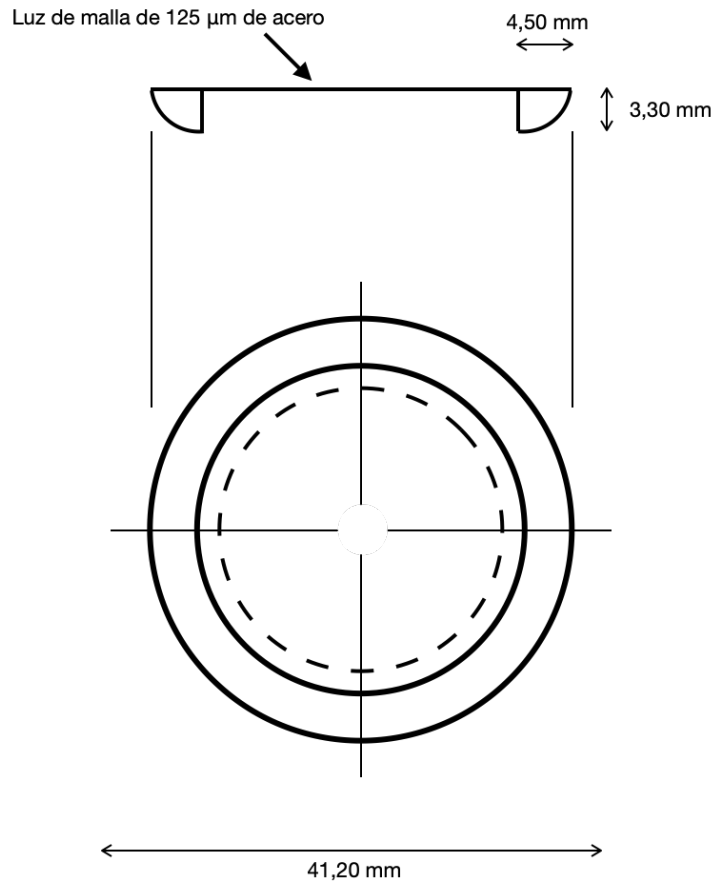


Figura 5-O. Representación de las vistas lateral y frontal del disco de acero (SSDA), (representación basada en la monografía 2.9.4 de la Pharm. Eur. realizada por J. Paterna).

El SSDA mantiene el parche en la parte inferior del recipiente y está diseñado para minimizar cualquier volumen que pueda quedar entre éste y el fondo del recipiente.

En este montaje, el SSDA que sostiene el parche plano y con la superficie de liberación en la parte superior paralela a la parte inferior de la paleta, ha de estar situado a una distancia de 25 ± 2 mm entre la parte inferior de la pala y la superficie del parche (véase Figura 5-P).

La temperatura del baño se mantuvo a $32 \pm 0,5$ °C, por lo cual, los recipientes permanecieron cubiertos para minimizar la pérdida de solución reguladora por evaporación.

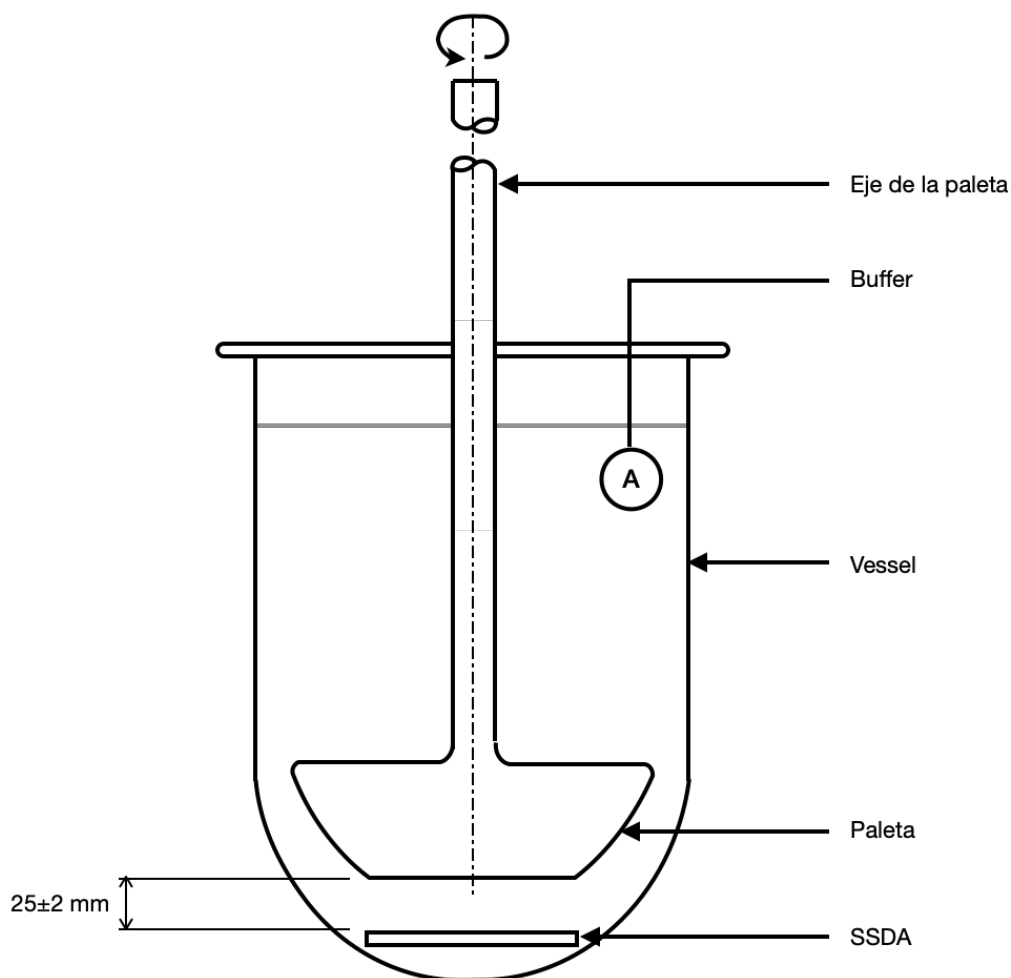


Figura 5-P. Representación del montaje en el recipiente (vessel), todo este conjunto se encuentra termostatzado a $32 \pm 0,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (representación basada en la monografía 2.9.4 de la Pharm. Eur. realizada por J. Paterna).

Se colocaron 500 mL de solución reguladora en recipiente y se ajustó a la temperatura prescrita. Posteriormente se colocó el parche en el SSDA, asegurando que la superficie de liberación del parche quedase tan plana como fuese posible.

Según la Farmacopea Europea el parche puede adjuntarse al SSDA mediante un adhesivo prescrito o por una tira de un adhesivo de doble cara, teniendo en cuenta que se ha de descartar que el adhesivo utilizado interfiera en la lectura del principio activo.

Para no tener que utilizar ningún adhesivo y mantener el parche plano y paralelo al borde de la paleta, así como no tener que aplicar el segundo método de la farmacopea

en el que se generan muchas turbulencias y alteraciones en el flujo laminar (véase método 2 de celdas en la Pharm. Eur.), se modificó el SSDA añadiendo 3 tornillos de acero inoxidable para fijar el parche utilizando una superficie mínima del mismo (véase Figura 5-Q) y mantener el flujo laminar sin necesidad de utilizar ningún tipo de adhesivo adicional. Con dicha modificación también se elimina la necesidad de la malla de acero de 125 μm de luz.

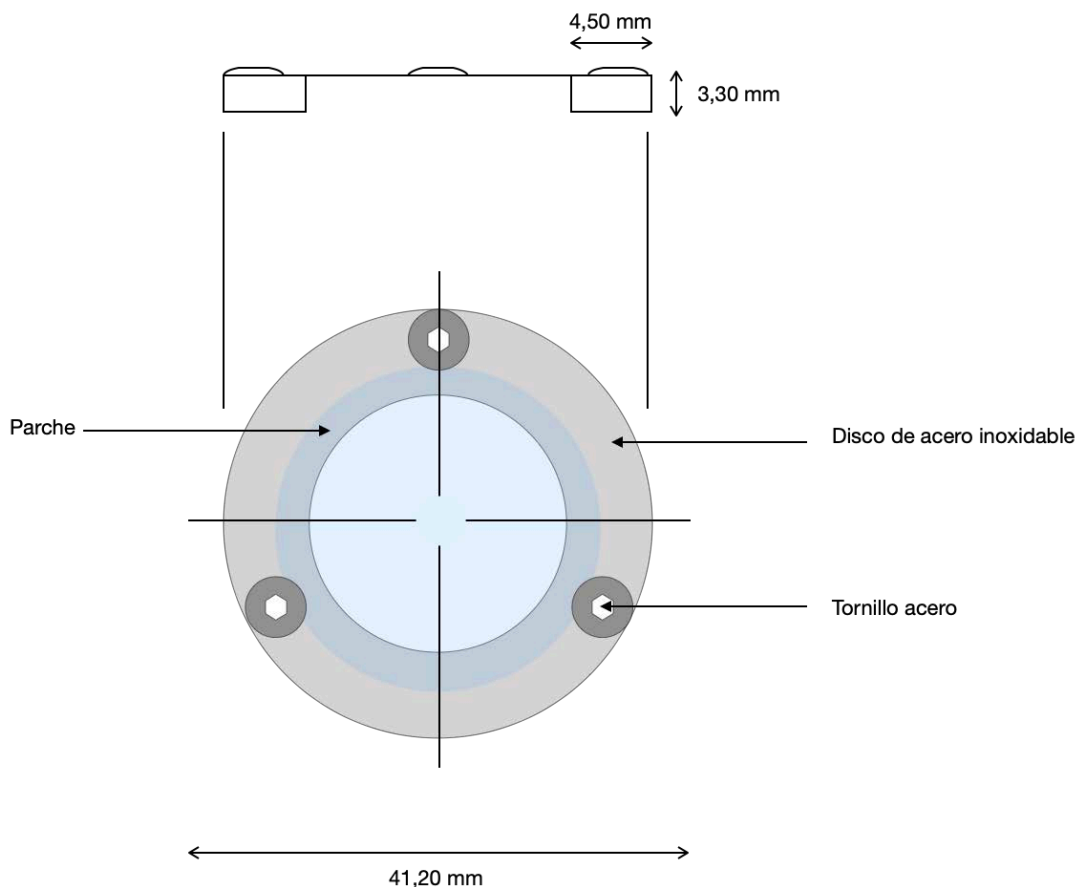


Figura 5-Q. Representación de las vistas lateral y frontal del disco de acero modificado (realizada por J. Paterna).

La paleta se hizo girar a 50 rpm, en lugar de 100 rpm (que es lo que indica la Pharm. Eur.), dado que era más discriminante. A intervalos predeterminados, se extrajeron las muestras de la zona del centro del recipiente. El volumen de solución reguladora para la toma de muestra se extrajo con micropipeta para cada vaso, se colocó en un tubo de ensayo con tapón y fue repuesto con solución reguladora nueva.

5.2.5. Cuantificación del principio activo.

En este estudio, la cuantificación del principio activo se efectuó realizando análisis de espectrofotometría UV, dado que el ROP tiene un pico de absorbancia a 250 nm de longitud de onda (λ) como se puede observar en la Figuras 5-R y 5-S.

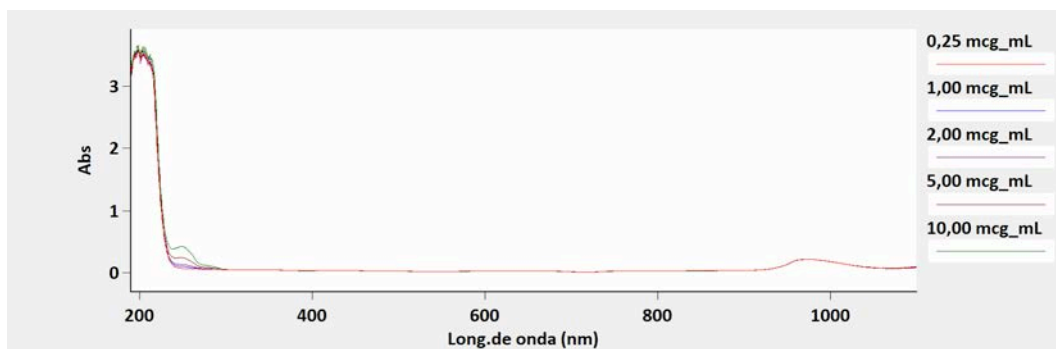


Figura 5-R. Barrido del espectro de absorción entre 190-1100nm de preparaciones del principio activo a diferentes concentraciones (dentro de las primeras 72h).

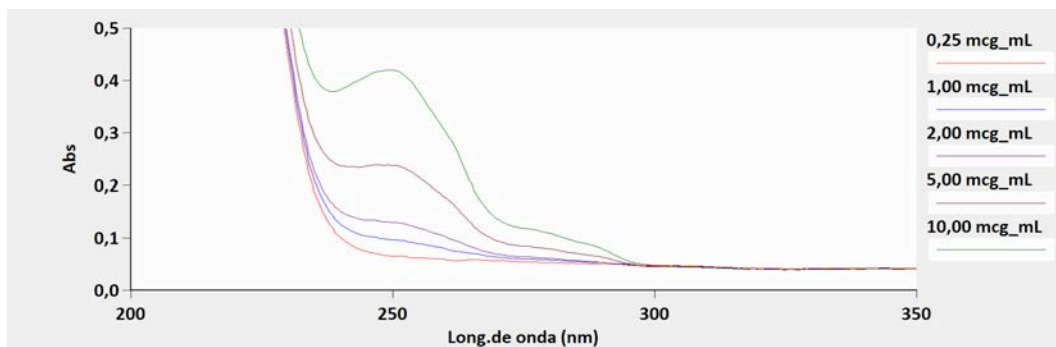


Figura 5-S. Detalle del espectro de absorción anterior entre 200-350nm donde se observa un pico a 250nm (λ).

Cabe destacar que también se hicieron los espectrogramas de todas las sustancias utilizadas, por separado, para comprobar que ninguna mostraba pico de absorbancia a 250 nm para descartar interferencias en las lecturas, obteniendo resultados negativos para todas ellas (véase Sección 5.2.2.3.).

Tal y como se describe en la Sección 2.1.5. y en el estudio teórico posterior acerca del tautomerismo de ROP en la Sección 5.1.1.1, las muestras presentan efectos tautoméricos que no afectan a la lectura de éstas, pero las muestras no son estables

después de las 72 h (véase Figura 5-T). Se hizo una prueba de estabilidad haciendo un barrido cada 3 h durante 48 h y el pico se mantenía (véase Fig. 5-U).

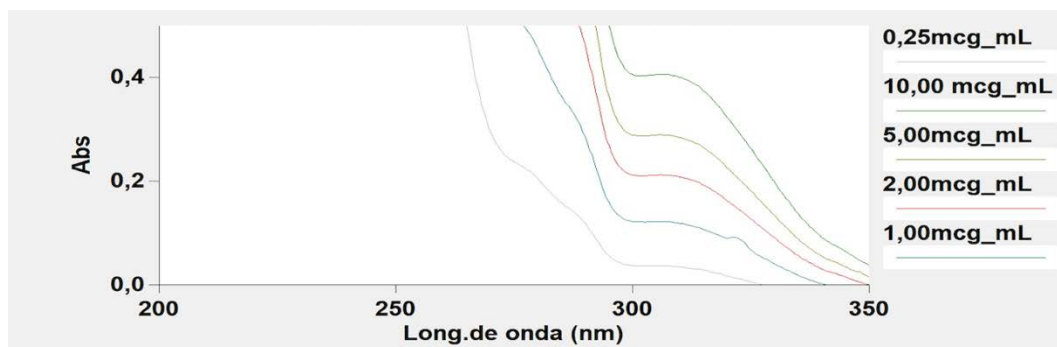


Figura 5-T. Detalle del espectro de absorción entre 200-350nm donde ya no se observa un pico a 250nm (λ) transcurridas 96 h de ROP en solución por efecto de la tautomería.

Este cambio tautomérico, como ya se ha visto, se produce en condiciones de acidez. Por lo que la explicación más lógica es que el responsable de dicha acidez fuese la presencia de ácido acético en la formulación como producto de degradación del AcEt.

En la puesta a punto se ensayó la fabricación de parches con otro fabricante de AcEt (Scharlab®) y los parches permanecían estables y sin alteración en su coloración durante más de 12 semanas en lugar de las 2 semanas originales con AcEt de otros fabricantes.

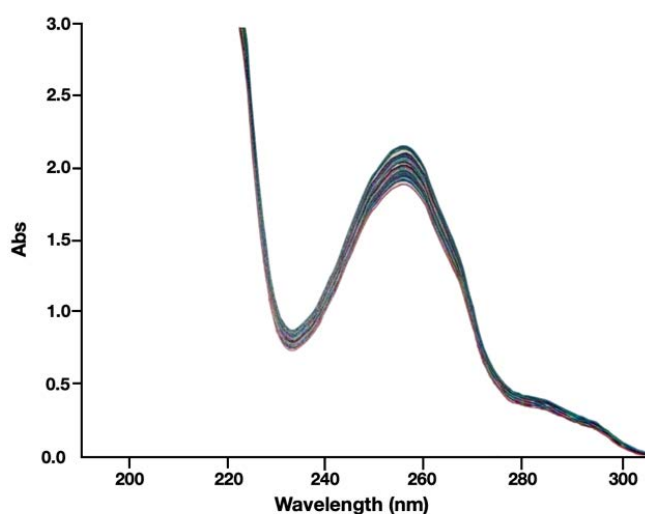


Figura 5-U. Representación del espectro de una muestra de ROP realizado cada 3h durante 48h donde se observa el pico a 250nm (λ).

Para realizar este ensayo se utilizó un agitador Erweka-DT80, con agitación constante a 50 rpm y $32 \pm 0,5$ °C en un volumen de solución reguladora de 500 mL. Para garantizar que se cumplía con las especificaciones del ensayo de liberación "Paddle Over the Disk" (POD), se colocaron los parches en los SSDA en el fondo de los vasos.

Igual que en la fase de elaboración, el estudio de liberación y cuantificación se dividió en dos etapas. La etapa inicial (Fase I), en la que se compararon 3 polímeros en dos condiciones de pH y no contempla ni excipientes ni potenciadores, y una segunda etapa (Fase II) en la que solamente se estudió la liberación de uno de los polímeros (DT53) en una condición de pH y con diferentes excipientes y potenciadores. Las muestras se recogieron en tubos de ensayo cerrados y la concentración de fármacos se cuantificó por espectrofotometría UV en equipamiento con linealidad demostrada en el pico máximo de absorbancia de ROP a 250 nm. Todos los lotes se ensayaron por cuadruplicado.

Para la primera etapa de este estudio (Fase I), se utilizaron cuatro replicados en dos condiciones de pH; a pH 6 y a pH 10. La solución reguladora a pH 6 fue agua destilada y a pH 10 fue una solución reguladora de Sørensen II [Magos, L., 1987].

Para cada uno de los ensayos se realizaron 12 tomas de muestra siguiendo en todas el mismo modus operandi. A tiempos de 0 h, 0'5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 18 h, 24 h, 30 h, 34 h y 36 h, cogiendo 5mL con micropipeta del centro de cada vaso y colocándolos en un tubo de ensayo con tapón y reponiendo con 5 mL de buffer, vigilando no utilizar la misma pipeta para evitar errores de toma de muestra.

En una segunda etapa del estudio (Fase II), una vez determinado cuál era el polímero que presentaba mejor perfil de liberación en cuanto a cantidad y velocidad, se procedió del mismo modo.

Se utilizaron cuatro replicados en una sola condición de pH, pero a tiempos de 0 h, 0'5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 18 h, 24 h, considerando este lapso suficiente para determinar si mejoraba o no la liberación respecto a la curva de referencia.

Para todas las muestras obtenidas, siguiendo la ley de Lambert-Beer y por interpolación de las lecturas de absorbancia en una recta patrón, se cuantificó la cantidad de fármaco liberado, aplicando los factores de corrección pertinentes a los cambios de volumen derivados de la misma toma de muestra.

Dichas lecturas fueron realizadas en un espectrofotómetro modelo CARY 60 UV-VIS de Agilent Technologies, Inc. Se ha utilizado el software Cary-WinUV versión 5.0. Este espectrofotómetro utiliza una lámpara de Xenón (80Hz) y su intervalo fotométrico se extiende por encima de 3,5 unidades de absorbancia, con coeficientes de correlación de 0.999 al medir estándares certificados.

5.2.5.1. Fase I.

En esta primera fase se efectuó el ensayo de liberación de los tres polímeros acrílicos de DURO-TAK® seleccionados siguiendo el *modus operandi* indicado en la sección anterior.

La numeración de los lotes se realizó siguiendo una codificación para identificar la composición y cantidad de todos y cada uno de los lotes elaborados. Siendo 9 los lotes elaborados, 3 por cada polímero utilizado en concentraciones de ROP de 1, 5 y 10% p/p en peso de polímero seco. La codificación de lotes responde a la siguiente interpretación conforme la tabla siguiente:

N.º DE LOTE	SECCIÓN	SIGNIFICADO	VALOR
DT530500N01	DT	Tipo de polímero	DURO-TAK
	53	Variedad de polímero	87-2353
	0500	Porcentaje p/p	05,00%
	N01	Variante o lote	N01, N02, N03, ...

Tabla 5-BZ. Ejemplo de codificación e interpretación de las numeraciones de los lotes.

Los lotes elaborados fueron:

DURO-TAK®	% Concentración ROP p/p		
	1%	5%	10%
87-2051	DT510100N01	DT510500N01	DT511000N01
87-2353	DT530100N01	DT530500N01	DT531000N01
87-4287	DT870100N01	DT870500N01	DT871000N01

Tabla 5-CA. Lotes elaborados con los diferentes polímeros.

Se realizaron los ensayos a pH 6 y a pH 10 registrando todos los datos que se verán reflejados en el siguiente capítulo.

5.2.5.2. Fase II.

En esta segunda fase, se realizó el ensayo de liberación solamente con el polímero que había mostrado mejores resultados en los ensayos de la Fase I, reduciendo ligeramente la duración de cada uno de los ensayos, y fijando el valor de pH 6.

Esto es debido a que pH 10 es una situación muy alejada de las condiciones fisiológicas teóricas de aplicación y fue realizado en la primera fase tan sólo para observar posibles interacciones fármaco-polímero.

Los lotes fabricados contenían además de ROP, uno de los componentes indicados en la Tabla 5-F (véase Sección 5.1.4.), en su composición para poder determinar si existían diferencias, y en caso de haberlas, si éstas son significativas o no. Los lotes elaborados están descritos en la Tabla 5-CB y su codificación se realizó de la misma manera que los de la Fase I añadiendo las siglas del promotor o excipiente.

Todos los ensayos de esta fase se realizaron a pH 6 registrando todos los datos que se verán reflejados en el siguiente capítulo.

	DT530500CH00500N01	DT530500ET00500N01	DT530500OLE0500N01	DT530500MCT0500N01	DT530500ET0500N01	DT530500TC0500N01	DT530500PGL0500N01	DT530500DMF0500N01	DT530500NMP0500N01	DT530500DMS0500N01	DT530500TW0100N01	DT530500PEG0500N01	DT530500SEP400500N01	DT530500SEP800500N01	DT530500LIM0500N01	DT530500LIN0500N01	DT530500MNT0500N01	DT530500TEC0500N01	DT530500PVP0500N01	DT530500SOL0500N01	DT530500PHC0500N01	DT530500HPMC0500N01	DT530500MC0500N01	DT530500MCL0500N01
ROP	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
CHOL	5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ETO	-	5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OLE	-	-	5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MCT	-	-	-	5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ETH	-	-	-	-	5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TCP	-	-	-	-	-	5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PGL	-	-	-	-	-	-	5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DMF	-	-	-	-	-	-	-	5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NMP	-	-	-	-	-	-	-	-	5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DMSO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TW80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PEG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SEP4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SEP8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LIM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LIN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5%	-	-	-	-	-	-	-	-
MNT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5%	-	-	-	-	-	-	-
TEC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5%	-	-	-	-	-	-
PVP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5%	-	-	-	-	-
SOL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5%	-	-	-	-
PHC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5%	-	-	-
HPMC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5%	-	-
MC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5%	-
MCL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5%

Tabla 5-CB. Descripción de lotes elaborados y su composición en% p/p.

5.2.6. Parámetros descriptivos y explicativos.

Se calcularon las cantidades disueltas a las 24h (Q_{24}), fracción de ROP liberado (F) y área bajo la curva de cantidades liberadas ($AUC_{\%}$) para cada una de las réplicas en una hoja de cálculo. Aparte de lo anterior, las siguientes ecuaciones explicativas de fracciones de fármacos liberadas dependientes del tiempo (F) fueron ajustadas por regresión no lineal utilizando Ddsolver [Zhang, Y. et al., 2010]: Higuchi (Ecuación 1), Higuchi F0 (Ecuación 2), Peppas-Sahlin 0.5 (Ecuación 3) y primer orden-Fmax (Ecuación 4) [Higuchi, T., 1961] [Costa, P. et al., 2003].

DDSolver es un complemento dirigido por menús para Microsoft® Excel® escrito en Visual Basic para Aplicaciones. Como se muestra en la Figura 5-V, una vez instalado el complemento, aparecerá un menú desplegable llamado DDSolver en la barra de menús.

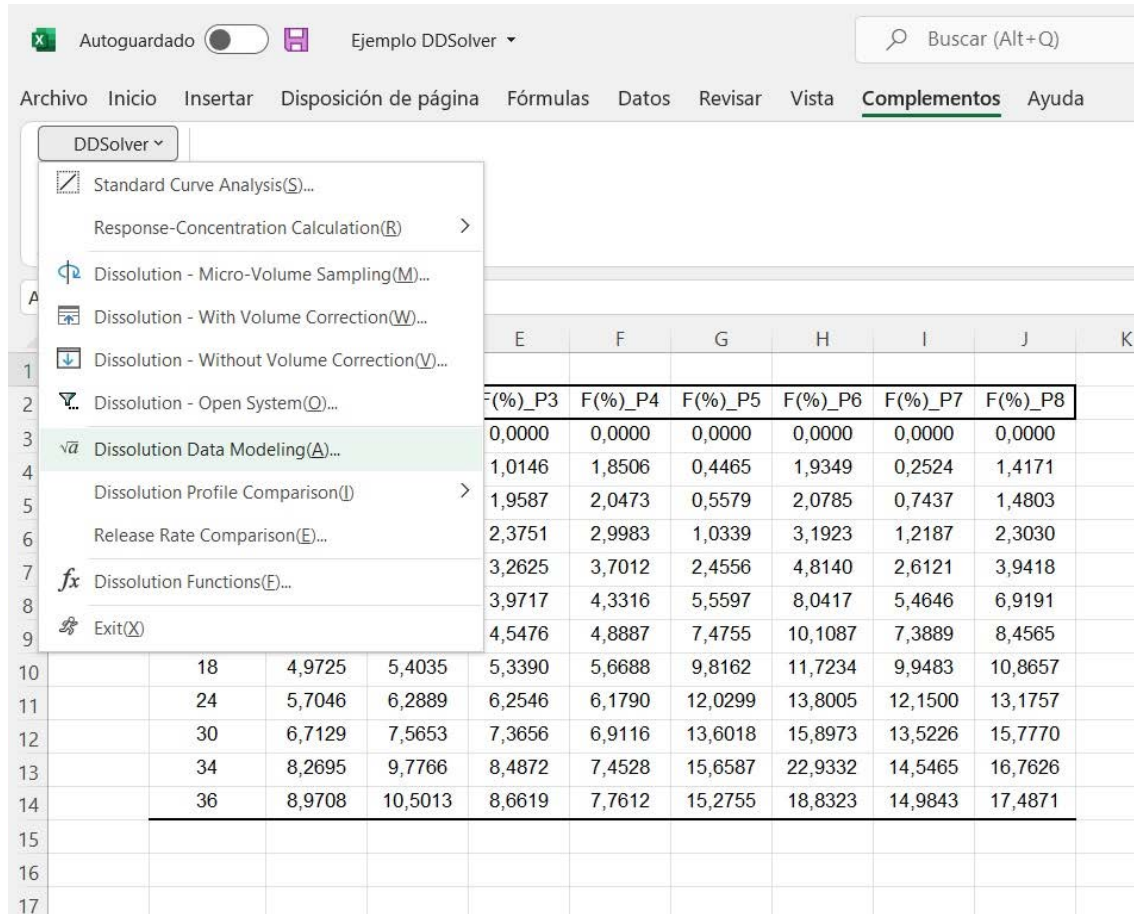


Figura 5-V. Ejemplo del complemento DDSolver instalado en Microsoft® Excel®.

Se puede elegir cualquier módulo haciendo clic en el elemento del menú desplegable. En nuestro caso seleccionando la opción remarcada en la Figura 5-V “Dissolution Data Modeling (A)...” aparece una ventana donde poder seleccionar la función de la ecuación del ajustado que queremos utilizar (véase Figura 5-W).

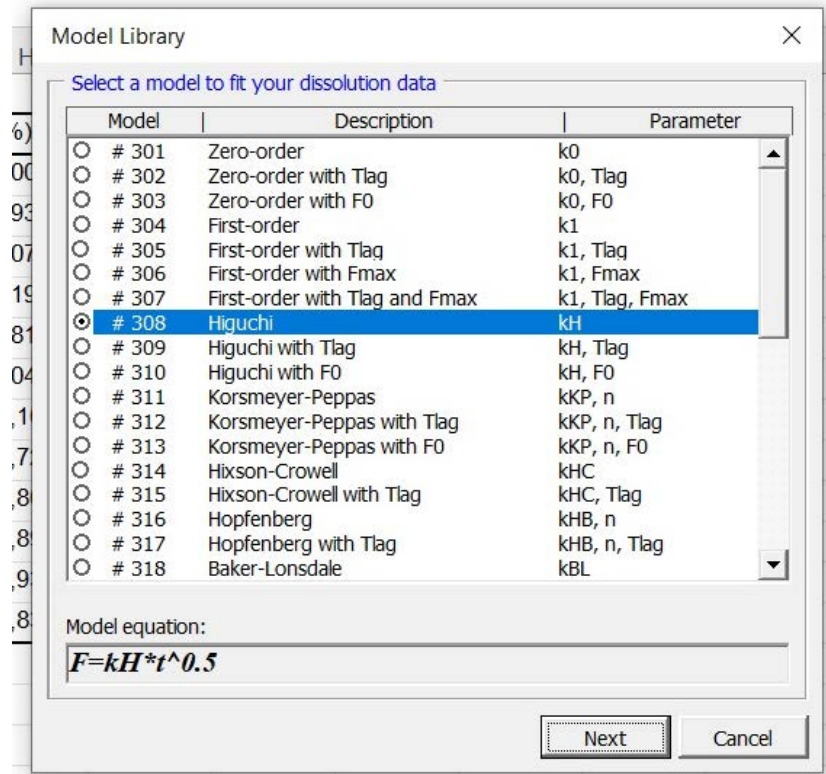


Figura 5-W. Ventana de selección de modelo del complemento DDSolver instalado en Microsoft® Excel®.

A continuación, se pueden introducir los datos de disolución simplemente arrastrando la selección del rango de celdas correspondiente en la hoja de cálculo, como se muestra en la Figura 5-X retornando una hoja nueva con todos los resultados (véase Figura 5-Y).

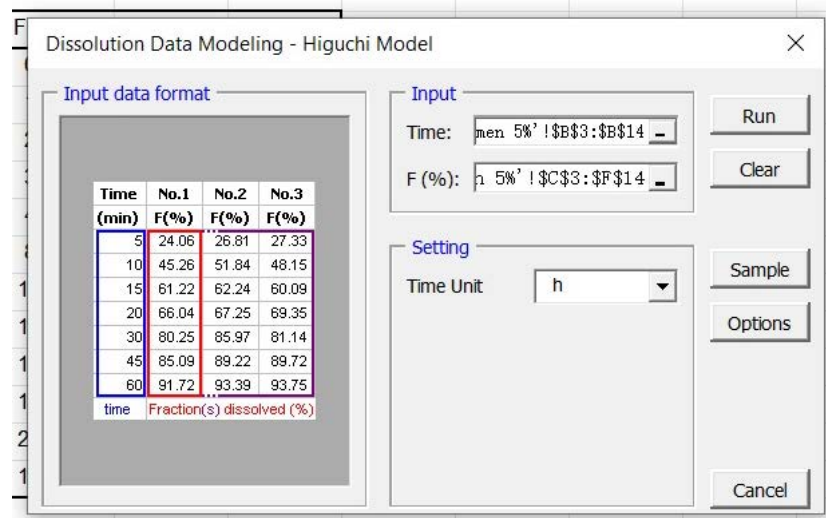


Figura 5-X. Ventana de introducción de datos para el modelo seleccionado del complemento DDSolver instalado en Microsoft® Excel®.

DD Solver 1.0 Dissolution Data Modeling of Higuchi Model								
Time Unit	h			Analyst	Personal			
Model	Higuchi			Date	yyyy-5-5			
Equation	F=kH*t*0.5			Time	12:51:46			
Time (h)	No.1 F(%) Pre	No.2 F(%) Pre	No.3 F(%) Pre	No.4 F(%) Pre	Mean	SD	RSD(%)	
0	000	000	000	000	000	000		
0.5	001	001	001	001	001	000	006	
1	001	001	001	001	001	000	006	
2	002	002	002	002	002	000	006	
4	003	003	003	003	003	000	006	
8	004	004	004	004	004	000	006	
12	004	005	005	005	005	000	006	
18	006	006	006	006	006	000	006	
24	006	007	007	007	007	000	006	
30	007	008	008	007	008	000	006	
34	008	009	008	008	008	000	006	
36	008	009	008	008	008	000	006	
Best-fit Values								
Parameter	No.1	No.2	No.3	No.4	Mean	SD	RSD(%)	
KH	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.000	0.006	
Secondary Parameter								
Parameter	No.1	No.2	No.3	No.4	Mean	SD	RSD(%)	
T25	0.371	0.285	0.326	0.350	0.333	0.037	0.011	
T50	1.483	1.142	1.305	1.401	1.333	0.147	0.011	
T75	3.337	2.569	2.935	3.153	2.999	0.330	0.011	
T80	3.797	2.923	3.340	3.588	3.412	0.376	0.011	
T90	4.805	3.699	4.227	4.541	4.318	0.476	0.011	
Goodness of Fit								
Parameter	No.1	No.2	No.3	No.4				
N_observed	12	12	12	12				
DF	11	11	11	11				
R_obs-pre	00.001	00.001	00.001	00.001				
Rsqr	00.001	00.001	00.001	00.001				
Rsqr_adj	00.001	00.001	00.001	00.001				
MSE	00.000	00.001	00.000	00.000				
MSE_root	00.001	00.001	00.000	00.001				
Weighting	1	1	1	1				
SS	00.003	00.007	00.002	00.004				
WSS	00.003	00.007	00.002	00.004				
AIC	00.017	00.025	00.009	00.020				
MSC	00.003	00.003	00.004	00.002				

Figura 5-Y. Ejemplo de hoja de resultados para el modelo seleccionado, obtenida con el complemento DDSolver instalado en Microsoft® Excel®.

Del aplicativo DDSolver se han utilizado las siguientes ecuaciones para el cálculo de los ajustados:

$$F = k_H \sqrt{t} \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde k_H es la constante de liberación de Higuchi.

$$F = F_0 + k_H \sqrt{t} \quad \text{Ecuación 2}$$

Donde k_H es la constante Higuchi y F_0 es la fracción inicial de fármaco en solución generada por una liberación de ráfaga.

$$F = k_1\sqrt{t} + k_2 t \quad \text{Ecuación 3}$$

Donde k_1 es la constante sobre la contribución relativa de la difusión de fármacos a la liberación de fármacos y k_2 es la constante descriptiva de la relajación del polímero dependiente del tiempo. Los exponentes son los valores adecuados para las formulaciones laminares.

$$F = F_{max} \cdot [1 - \text{Exp}(-k_1 t)] \quad \text{Ecuación 4}$$

Donde F_{max} es la cantidad máxima de fármaco liberada en el momento infinito y k_1 es la constante de primer orden.

Además, también se planteó el uso de una ecuación biexponencial no explicativa como herramienta descriptiva si ninguna de las ecuaciones anteriores no se ajustaba al perfil de liberación:

$$F = 100 \frac{\text{Exp}[\alpha + \beta \log(t)]}{\{1 + \text{Exp}[\alpha + \beta \log(t)]\}} \quad \text{Ecuación 5}$$

Donde α es el factor de escala y β es el factor de forma en la distribución logística.

5.2.7. Selección del modelo.

La selección del mejor modelo para cada caso se basó en la observación de gráficas, el coeficiente de determinación ajustado ($R_{sqr \max}$) mejor pronosticado, el criterio mínimo de información de Akaike (AIC) [Akaike H., 1974] y el criterio de selección del modelo subrogado (MSC) [MicroMath, 1995] dado por el software. Se informó de la ecuación más adecuada para cada conjunto de réplicas. En los casos en que Peppas Sahlin [Peppas, N. A. et al., 1989] (Ecuación 3) resultó ser la mejor función descriptiva,

la Ecuación 6 se utilizó para describir la reducción de la contribución del componente fickiano en toda la liberación:

$$F = \frac{1}{\left(1 + \left(\frac{k_2}{k_1}\right)t^{0.5}\right)} \quad \text{Ecuación 6}$$

La descripción respectiva de la contribución del componente erosivo en el perfil de liberación resultante se logró mediante la comparación gráfica de las gráficas correspondientes de los valores medios de cada conjunto de cuatro réplicas de cada formulación.

5.2.8. Comparación de parámetros de liberación (ANOVA).

Cuando se han obtenido experimentalmente una o varias muestras con el fin de comprobar un determinado efecto, el experimentador queda en la duda, muchas veces, de si la diferencia observada es real o, por el contrario, debida simplemente a la variación experimental. En estas ocasiones es conveniente aplicar alguna prueba estadística que permita tomar una decisión en función de una probabilidad fijada de antemano [Franquesa, R., 1985].

El planteamiento estadístico de dicha disyuntiva requiere estructurar la denominada hipótesis nula (simbolizada por H_0) consistente en suponer que el efecto que se desea comprobar no existe, esto es, que la diferencia observada es debida al azar del muestreo: todos los datos obtenidos experimentalmente están afectados únicamente de errores aleatorios y pertenecen todos a un mismo universo. Es importante formularse la hipótesis nula de una forma clara en función del problema al que se aplica; en términos generales se anuncia de la siguiente forma: "La diferencia encontrada experimentalmente no es real sino debida únicamente a la variación experimental".

Si la observación tiene un valor tal que su probabilidad de llegada es muy baja, sugiere que la observación proviene de otra población distinta de la considerada; se diría en este caso que la hipótesis nula es falsa.

El cálculo de la probabilidad de que los datos obtenidos se deban únicamente a fluctuaciones aleatorias se efectúa mediante una prueba, ensayo o prueba de hipótesis o de significación. En función de esta probabilidad se aceptará o rechazará la hipótesis nula; es así como interviene la noción de umbral de probabilidad que es necesario elegir para el problema particular al que se aplica dicho test, que en este caso es del 95%.

Es particularmente importante recordar que el rechazo de la hipótesis nula permite tener casi la certeza de que la diferencia encontrada es real. Pero, por el contrario, su aceptación no niega la existencia real de una pequeña diferencia que no se habrá podido poner de manifiesto por falta de sensibilidad del test de hipótesis.

El resultado de calcular esta prueba estadística se llama razón F (o simplemente F), que es la razón de cuánta variabilidad hay entre los grupos en comparación con la variabilidad dentro de los grupos. Si la hipótesis nula es cierta, no habría diferencia entre los grupos y la razón sería cercana a 1. Si el valor p es significativo (<0.05), entonces se puede concluir que las medias de los grupos variaron entre sí en una cantidad lo suficientemente grande como para que esa diferencia sea significativa [Connelly L. M., 2021].

Dado que los datos se recopilaron como mediciones repetidas a lo largo del tiempo en la misma unidad experimental, se aplicó un diseño de medidas repetidas ANOVA. En comparación con las pruebas T de Student y T pareada, la principal ventaja de los diseños de medidas repetidas es una mayor precisión debido al menor error de Tipo I. En un estudio de investigación este error, también denominado error de tipo alfa (α) o falso positivo, es el error que se comete cuando el investigador rechaza la hipótesis nula siendo esta verdadera en la población. Es equivalente a encontrar un resultado falso positivo, porque se llega a la conclusión de que existe una diferencia entre las hipótesis cuando en realidad no existe.

ANOVA determina si existe una diferencia estadística entre los grupos, pero no determina qué grupos son significativamente diferentes. En otras palabras, si la prueba

es significativa, indica que las medias de al menos un par son diferentes, pero no qué par o pares. Eso requiere pruebas adicionales.

Para realizar la comparación de los diferentes conjuntos de resultados se realizó con análisis ANOVA de un solo factor con el software IBM® SPSS® Statistics versión 26.0 entre niveles comparables (Fase I) o entre la formulación basal y cada potenciador o excipiente (Fase II).

5.2.9. Imágenes por microscopía óptica.

5.2.9.1. Estereomicroscopía.

Se utilizó un Estereomicroscopio triocular StereoBlue SB-1903-S con kit polarizador (Alemania), con cámara digital acoplada de 5 MPx Euromex modelo DC 5000F (Holanda), para inspeccionar los laminados y tomar las imágenes. Se observaron un mínimo de diez campos utilizando el kit polarizador para detectar una doble refracción de los hallazgos cristalinos y se midieron, previa calibración con escala micrométrica, para una estimación aproximada del tamaño de las partículas. Se grabaron fotografías representativas.

5.2.9.2. Microscopía óptica.

Se utilizó un microscopio triocular compuesto SW380T con kit polarizador (Alemania), con cámara digital acoplada de 5 MPx. modelo DC 5000F (Holanda), para inspeccionar los laminados y tomar las imágenes. Se observaron un mínimo de diez campos utilizando el kit polarizador para detectar una doble refracción de los hallazgos cristalinos y se midieron, previa calibración con escala micrométrica, para una estimación aproximada del tamaño de las partículas. Se grabaron fotografías representativas.

También se utilizó un microscopio monocular Nikon S-P0 con luz polarizada (Japón), con cámara digital acoplada de 5 MPx modelo DC 5000F (Holanda), para inspeccionar los

laminados y tomar las imágenes. Se observaron un mínimo de diez campos utilizando una placa de prueba de 1/4 de onda para detectar la doble refracción de los hallazgos cristalinos y una escala micrométrica para una estimación aproximada del tamaño de las partículas.

6. Resultados.

6.1. Relativos a la selección de polímeros (Fase I).

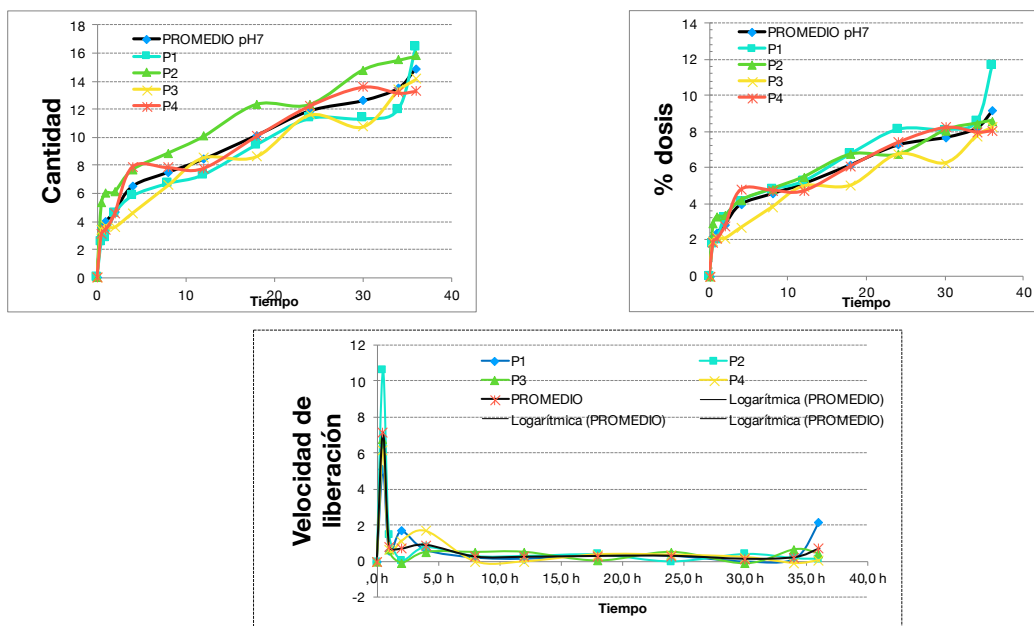
6.1.1. Resultados de liberación a 36 h.

6.1.1.1. DURO-TAK® 87-2051.

6.1.1.1.1. Lote DT510100N01 ensayo a pH 6.

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. Rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00
0,5 h	40,57 μg	3,58 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,14	7,15
1 h	44,87 μg	3,99 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,39	0,83
2 h	52,29 μg	4,69 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,85	0,69
4 h	72,22 μg	6,49 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,95	0,90
8 h	82,77 μg	7,48 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,55	0,25
12 h	92,54 μg	8,42 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,10	0,23
18 h	110,91 μg	10,12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	6,16	0,28
24 h	129,67 μg	11,87 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	7,25	0,29
30 h	136,70 μg	12,61 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	7,67	0,12
34 h	145,30 μg	13,48 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	8,19	0,22
36 h	159,75 μg	14,89 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	9,15	0,70

Tabla 6-A. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT51 al 1% p/p a pH 6.

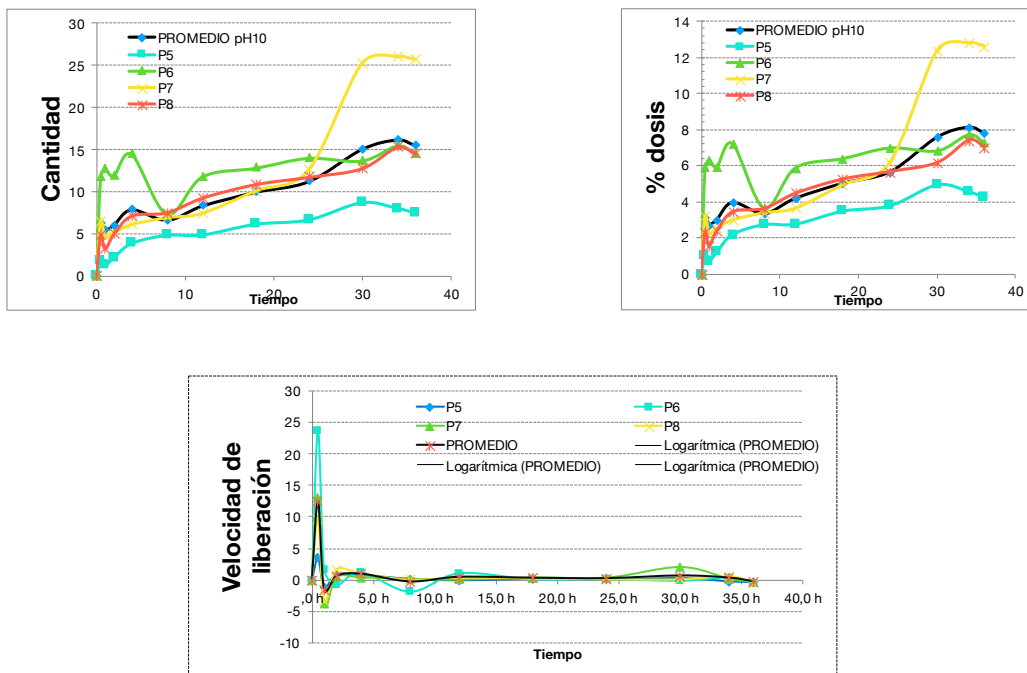


Gráficos 6-A1, 6-A2 y 6-A3. Representación de los diferentes parámetros de liberación de los 4 replicados del ensayo de liberación del polímero DT51 al 1% p/p a pH 6.

6.1.1.1.2. Lote DT510100N01 ensayo a pH 10.

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. Rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00
0,5 h	70,88 μg	6,25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,12	12,50
1 h	60,90 μg	5,43 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,71	-1,64
2 h	66,99 μg	6,02 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,01	0,59
4 h	87,32 μg	7,87 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,96	0,93
8 h	72,18 μg	6,62 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,35	-0,31
12 h	90,77 μg	8,32 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,19	0,43
18 h	108,50 μg	9,96 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,02	0,27
24 h	121,91 μg	11,24 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,66	0,21
30 h	164,28 μg	15,08 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	7,58	0,64
34 h	175,53 μg	16,22 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	8,12	0,28
36 h	166,45 μg	15,57 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	7,79	-0,32

Tabla 6-B. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT51 al 1% p/p a pH 10.

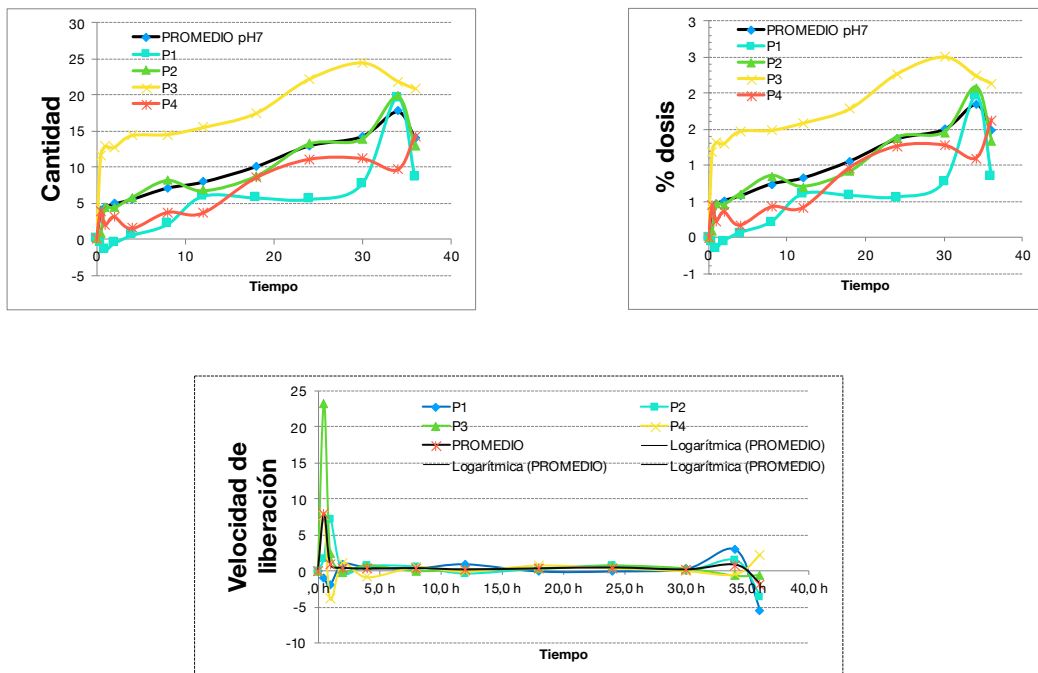


Gráficos 6-B1, 6-B2 y 6-B3. Representación de los diferentes parámetros de liberación de los 4 replicados del ensayo de liberación del polímero DT51 al 1% p/p a pH 10.

6.1.1.1.3. Lote DT510500N01 ensayo a pH 6.

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. Rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00
0,5 h	45,26 μg	3,99 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,42	7,98
1 h	50,34 μg	4,48 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,47	0,98
2 h	55,03 μg	4,94 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,52	0,46
4 h	61,67 μg	5,57 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,58	0,32
8 h	78,87 μg	7,14 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,75	0,39
12 h	87,46 μg	7,97 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,83	0,21
18 h	110,91 μg	10,11 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,06	0,36
24 h	142,56 μg	13,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,37	0,48
30 h	155,85 μg	14,30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,50	0,22
34 h	193,36 μg	17,74 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,85	0,86
36 h	150,38 μg	14,12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,49	-1,81

Tabla 6-C. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT51 al 5% p/p a pH 6.

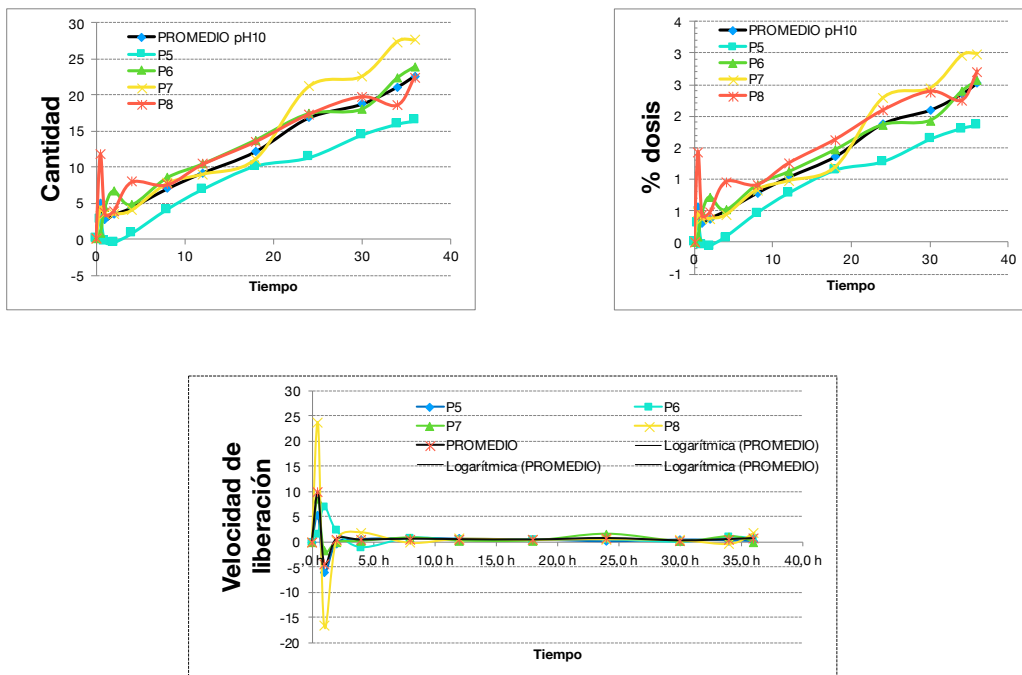


Gráficos 6-C1, 6-C2 y 6-C3. Representación de los diferentes parámetros de liberación de los 4 replicados del ensayo de liberación del polímero DT51 al 5% p/p a pH 6.

6.1.1.1.4. Lote DT510500N01 ensayo a pH 10.

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. Rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00
0,5 h	56,18 μg	4,95 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,58	9,91
1 h	31,10 μg	2,79 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,31	-4,32
2 h	38,02 μg	3,43 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,38	0,64
4 h	48,40 μg	4,38 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,50	0,47
8 h	77,37 μg	6,98 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,78	0,65
12 h	101,59 μg	9,18 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,03	0,55
18 h	134,02 μg	12,13 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,37	0,49
24 h	185,47 μg	16,78 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,88	0,78
30 h	205,36 μg	18,70 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,10	0,32
34 h	230,01 μg	21,05 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,35	0,59
36 h	245,14 μg	22,59 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,53	0,77

Tabla 6-D. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT51 al 5% p/p a pH 10.

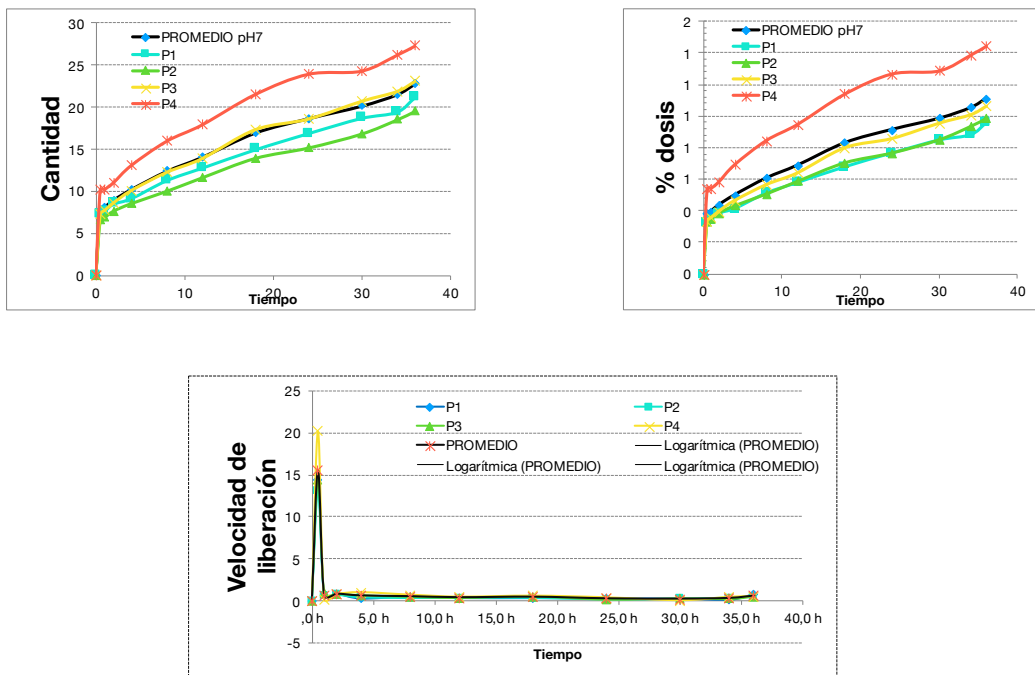


Gráficos 6-D1, 6-D2 y 6-D3. Representación de los diferentes parámetros de liberación de los 4 replicados del ensayo de liberación del polímero DT51 al 5% p/p a pH 10.

6.1.1.1.5. Lote DT511000N01 ensayo a pH 6.

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. Rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00
0,5 h	88,24 μg	7,78 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,38	15,56
1 h	90,98 μg	8,10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,40	0,64
2 h	99,58 μg	8,94 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,44	0,84
4 h	112,86 μg	10,20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,50	0,63
8 h	136,31 μg	12,36 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,61	0,54
12 h	153,89 μg	14,03 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,69	0,42
18 h	185,15 μg	16,93 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,83	0,48
24 h	202,74 μg	18,64 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,92	0,29
30 h	217,59 μg	20,13 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,99	0,25
34 h	230,87 μg	21,49 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,05	0,34
36 h	242,60 μg	22,73 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,11	0,62

Tabla 6-E. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT51 al 10% p/p a pH 6.

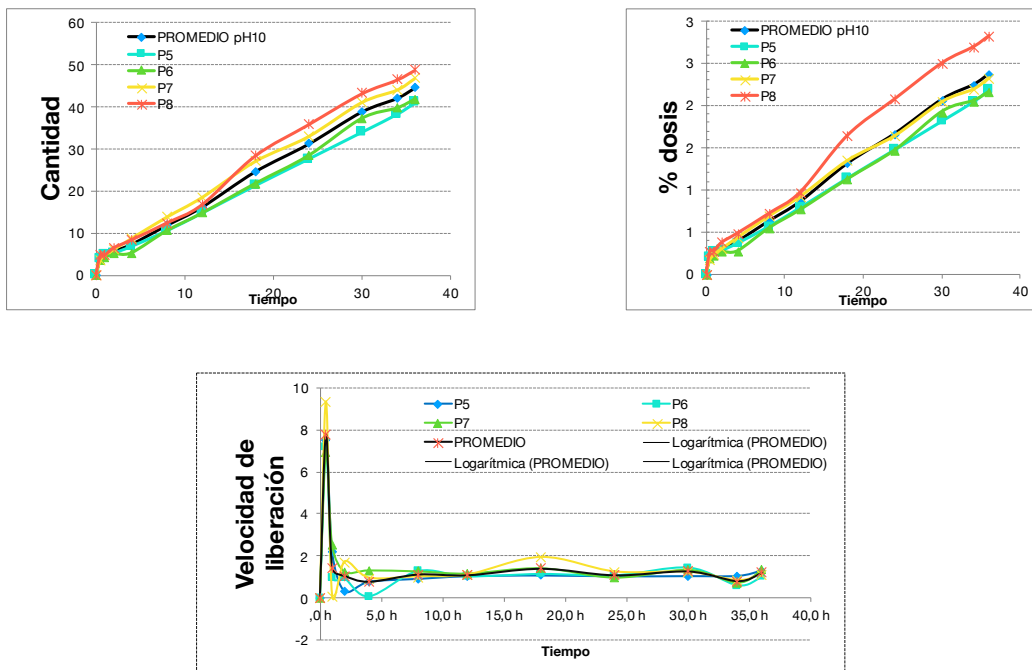


Gráficos 6-E1, 6-E2 y 6-E3. Representación de los diferentes parámetros de liberación de los 4 replicados del ensayo de liberación del polímero DT51 al 10% p/p a pH 6.

6.1.1.1.6. Lote DT511000N01 ensayo a pH 10.

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. Rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00
0,5 h	44,08 μg	3,89 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,21	7,77
1 h	51,86 μg	4,61 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,25	1,45
2 h	63,53 μg	5,69 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,30	1,08
4 h	80,83 μg	7,27 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,39	0,79
8 h	131,42 μg	11,80 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,63	1,13
12 h	179,85 μg	16,19 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,86	1,10
18 h	273,68 μg	24,62 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,31	1,41
24 h	345,46 μg	31,19 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,67	1,10
30 h	428,91 μg	38,85 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,07	1,28
34 h	461,78 μg	42,13 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,25	0,82
36 h	484,69 μg	44,56 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,38	1,21

Tabla 6-F. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT51 al 10% p/p a pH 10.



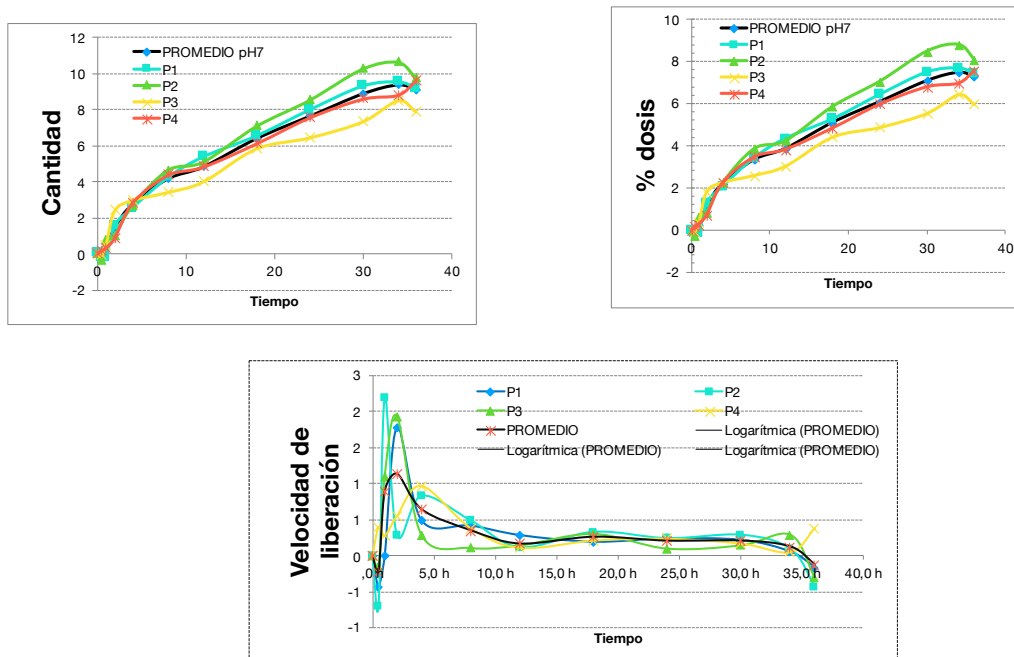
Gráficos 6-F1, 6-F2 y 6-F3. Representación de los diferentes parámetros de liberación de los 4 replicados del ensayo de liberación del polímero DT51 al 10% p/p a pH 10.

6.1.1.2. DURO-TAK® 87-2353.

6.1.1.2.1. Lote DT530100N01 ensayo a pH 6.

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. Rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00
0,5 h	-1,24 μg	-0,11 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	-0,09	-0,22
1 h	3,84 μg	0,34 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,27	0,89
2 h	16,73 μg	1,48 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,16	1,14
4 h	31,19 μg	2,77 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,20	0,64
8 h	46,82 μg	4,17 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,33	0,35
12 h	53,86 μg	4,83 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,85	0,17
18 h	71,05 μg	6,40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,10	0,26
24 h	84,34 μg	7,63 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	6,08	0,21
30 h	97,62 μg	8,88 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	7,08	0,21
34 h	102,31 μg	9,38 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	7,47	0,12
36 h	98,40 μg	9,12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	7,27	-0,13

Tabla 6-G. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 al 1% p/p a pH 6.

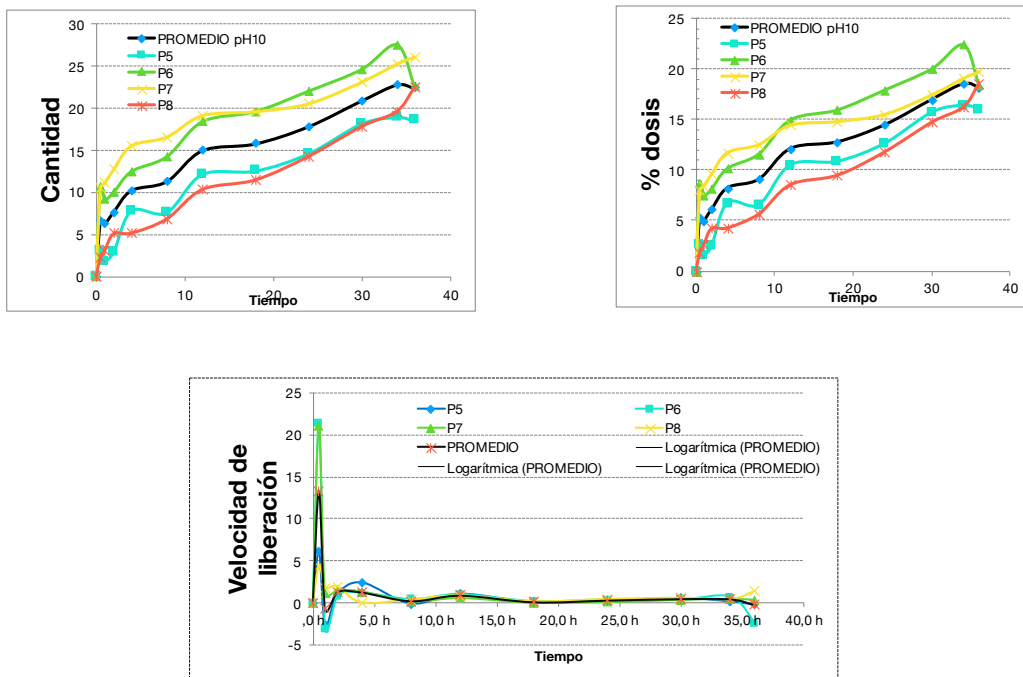


Gráficos 6-G1, 6-G2 y 6-G3. Representación de los diferentes parámetros de liberación de los 4 replicados del ensayo de liberación del polímero DT53 al 1% p/p a pH 6.

6.1.1.2.2. Lote DT530100N01 ensayo a pH 10.

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. Rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00
0,5 h	75,33 μg	6,64 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,30	13,29
1 h	70,69 μg	6,30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,00	-0,69
2 h	85,46 μg	7,66 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	6,10	1,36
4 h	113,74 μg	10,23 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	8,22	1,28
8 h	124,71 μg	11,30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	9,07	0,27
12 h	165,23 μg	14,98 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	12,10	0,92
18 h	172,83 μg	15,80 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	12,77	0,14
24 h	194,35 μg	17,85 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	14,45	0,34
30 h	227,27 μg	20,92 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	16,97	0,51
34 h	246,68 μg	22,84 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	18,51	0,48
36 h	239,51 μg	22,42 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	18,17	-0,21

Tabla 6-H. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 al 1% p/p a pH 10.

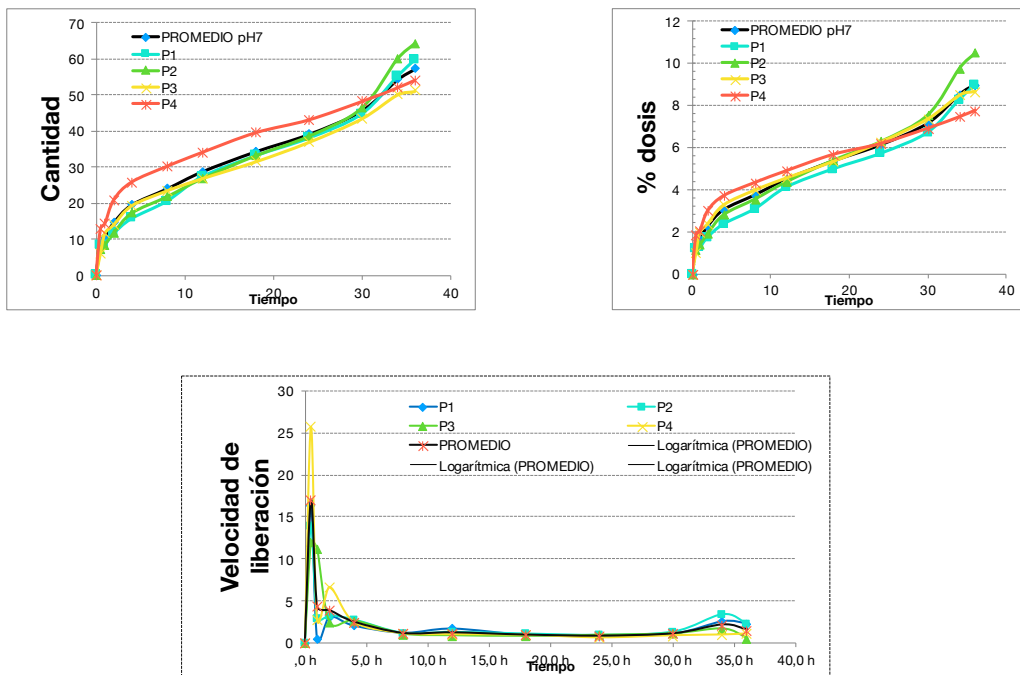


Gráficos 6-H1, 6-H2 y 6-H3. Representación de los diferentes parámetros de liberación de los 4 replicados del ensayo de liberación del polímero DT53 al 1% p/p a pH 10.

6.1.1.2.3. Lote DT530500N01 ensayo a pH 6.

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. Rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00
0,5 h	96,45 μg	8,50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,31	17,01
1 h	119,90 μg	10,66 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,66	4,30
2 h	162,49 μg	14,52 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,25	3,86
4 h	216,81 μg	19,45 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,03	2,47
8 h	265,65 μg	23,95 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,73	1,12
12 h	317,23 μg	28,73 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,48	1,20
18 h	377,02 μg	34,28 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,35	0,93
24 h	427,82 μg	39,09 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	6,11	0,80
30 h	497,77 μg	45,64 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	7,14	1,09
34 h	589,99 μg	54,21 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	8,50	2,14
36 h	618,91 μg	57,28 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	8,97	1,53

Tabla 6-I. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 al 5% p/p a pH 6.

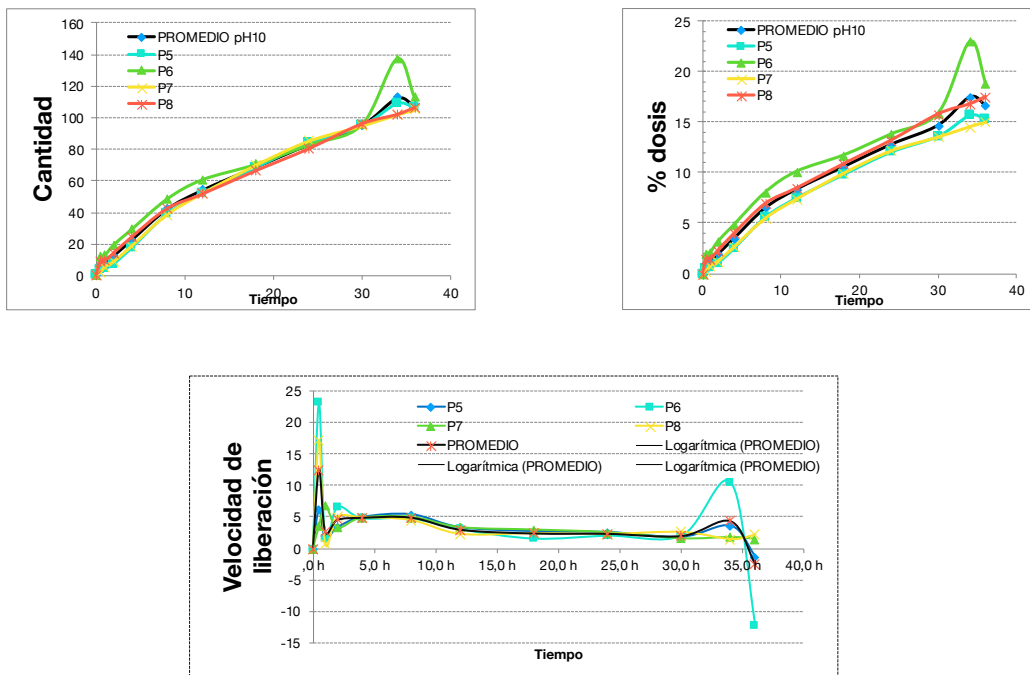


Gráficos 6-I1, 6-I2 y 6-I3. Representación de los diferentes parámetros de liberación de los 4 replicados del ensayo de liberación del polímero DT53 al 5% p/p a pH 6.

6.1.1.2.4. Lote DT530500N01 ensayo a pH 10.

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. Rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00
0,5 h	71,11 μg	6,27 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,01	12,54
1 h	85,89 μg	7,64 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,22	2,73
2 h	136,95 μg	12,21 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,94	4,58
4 h	247,10 μg	22,05 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,46	4,92
8 h	468,67 μg	41,80 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	6,50	4,94
12 h	601,62 μg	53,94 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	8,36	3,03
18 h	761,57 μg	68,57 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	10,59	2,44
24 h	916,46 μg	82,90 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	12,79	2,39
30 h	1046,02 μg	95,13 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	14,70	2,04
34 h	1232,98 μg	112,54 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	17,48	4,35
36 h	1164,61 μg	107,60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	16,64	-2,47

Tabla 6-J. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 al 5% p/p a pH 10.

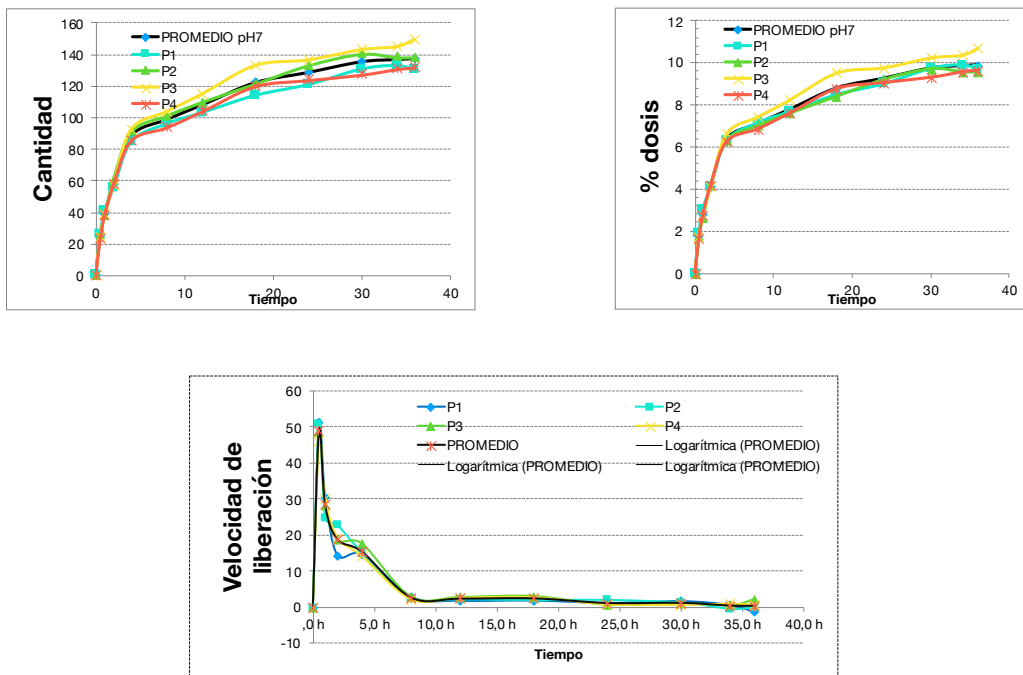


Gráficos 6-J1, 6-J2 y 6-J3. Representación de los diferentes parámetros de liberación de los 4 replicados del ensayo de liberación del polímero DT53 al 5% p/p a pH 10.

6.1.1.2.5. Lote DT531000N01 ensayo a pH 6.

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. Rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00
0,5 h	278,55 μg	24,56 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,77	49,12
1 h	437,20 μg	38,80 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,80	28,47
2 h	645,48 μg	57,55 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,15	18,75
4 h	974,12 μg	88,29 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	6,36	15,37
8 h	1095,26 μg	98,63 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	7,11	2,58
12 h	1188,65 μg	107,83 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	7,77	2,30
18 h	1337,53 μg	122,01 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	8,79	2,36
24 h	1397,71 μg	128,49 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	9,26	1,08
30 h	1460,62 μg	135,27 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	9,75	1,13
34 h	1461,80 μg	136,67 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	9,85	0,35
36 h	1454,76 μg	137,33 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	9,90	0,33

Tabla 6-K. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 al 10% p/p a pH 6.

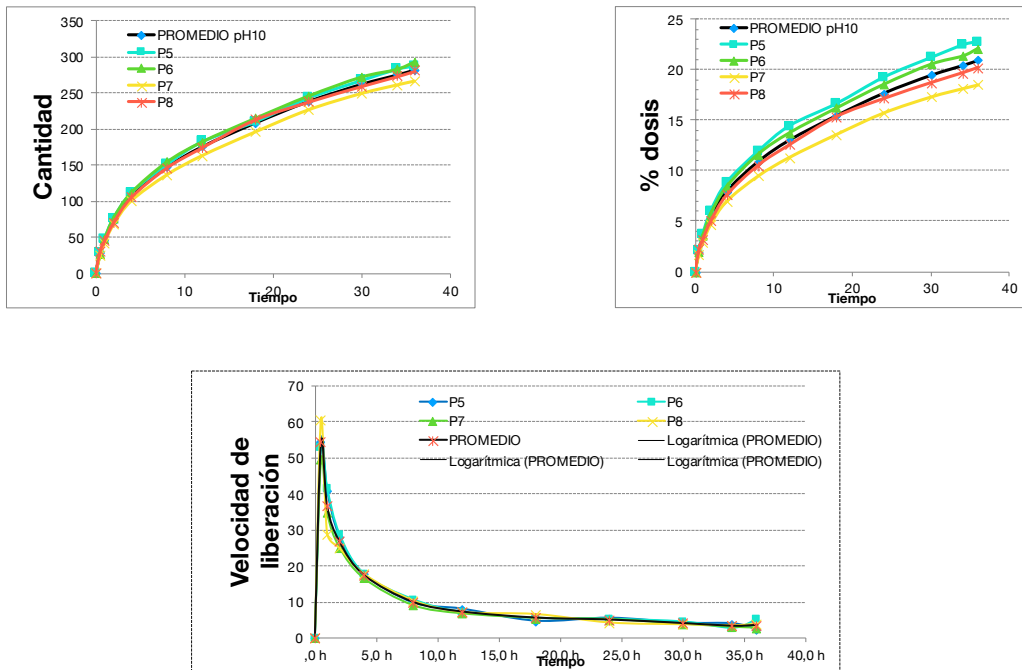


Gráficos 6-K1, 6-K2 y 6-K3. Representación de los diferentes parámetros de liberación de los 4 replicados del ensayo de liberación del polímero DT53 al 10% p/p a pH 6.

6.1.1.2.6. Lote DT531000N01 ensayo a pH 10.

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. Rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00
0,5 h	308,30 μg	27,18 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,02	54,37
1 h	512,57 μg	45,47 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,38	36,57
2 h	810,52 μg	72,19 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,36	26,72
4 h	1196,27 μg	106,92 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	7,94	17,36
8 h	1632,65 μg	146,45 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	10,87	9,88
12 h	1942,85 μg	175,24 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	13,01	7,20
18 h	2297,79 μg	208,25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	15,45	5,50
24 h	2612,63 μg	238,04 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	17,66	4,96
30 h	2856,99 μg	261,89 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	19,43	3,97
34 h	2974,73 μg	274,79 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	20,39	3,23
36 h	3023,69 μg	281,73 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	20,91	3,47

Tabla 6-L. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 al 10% p/p a pH 10.



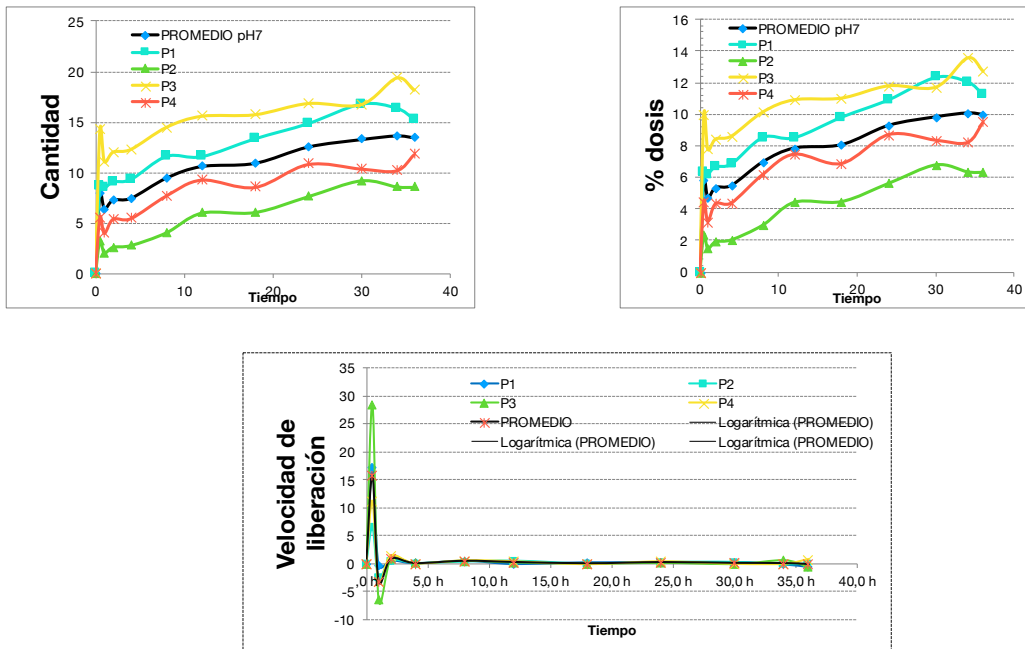
Gráficos 6-L1, 6-L2 y 6-L3. Representación de los diferentes parámetros de liberación de los 4 replicados del ensayo de liberación del polímero DT53 al 10% p/p a pH 10.

6.1.1.3. DURO-TAK® 87-4287.

6.1.1.3.1. Lote DT870100N01 ensayo a pH 6.

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. Rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00
0,5 h	89,81 μg	7,92 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,81	15,84
1 h	71,44 μg	6,38 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,67	-3,08
2 h	80,82 μg	7,27 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,34	0,89
4 h	81,99 μg	7,44 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,47	0,09
8 h	103,87 μg	9,44 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	6,96	0,50
12 h	115,99 μg	10,60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	7,84	0,29
18 h	118,33 μg	10,91 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	8,05	0,05
24 h	135,53 μg	12,53 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	9,27	0,27
30 h	142,56 μg	13,27 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	9,81	0,12
34 h	145,30 μg	13,64 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	10,06	0,09
36 h	141,78 μg	13,46 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	9,96	-0,09

Tabla 6-M. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT87 al 1% p/p a pH 6.

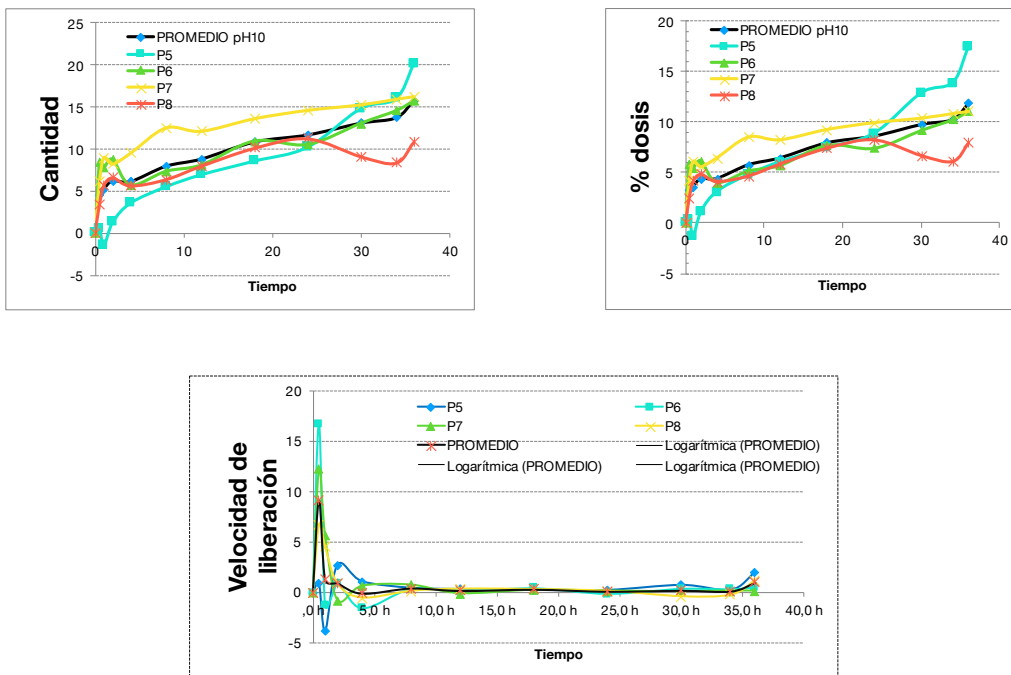


Gráficos 6-M1, 6-M2 y 6-M3. Representación de los diferentes parámetros de liberación de los 4 replicados del ensayo de liberación del polímero DT87 al 1% p/p a pH 6.

6.1.1.3.2. Lote DT870100N01 ensayo a pH 10.

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. Rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00
0,5 h	52,13 μg	4,60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,25	9,19
1 h	58,98 μg	5,25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,64	1,30
2 h	69,25 μg	6,20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,44	0,96
4 h	67,30 μg	6,09 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,43	-0,06
8 h	87,36 μg	7,92 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,79	0,46
12 h	96,17 μg	8,77 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	6,47	0,21
18 h	118,19 μg	10,80 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	7,97	0,34
24 h	126,50 μg	11,64 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	8,63	0,14
30 h	141,18 μg	13,04 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	9,79	0,23
34 h	147,06 μg	13,69 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	10,28	0,16
36 h	168,59 μg	15,72 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	11,90	1,01

Tabla 6-N. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT87 al 1% p/p a pH 10.

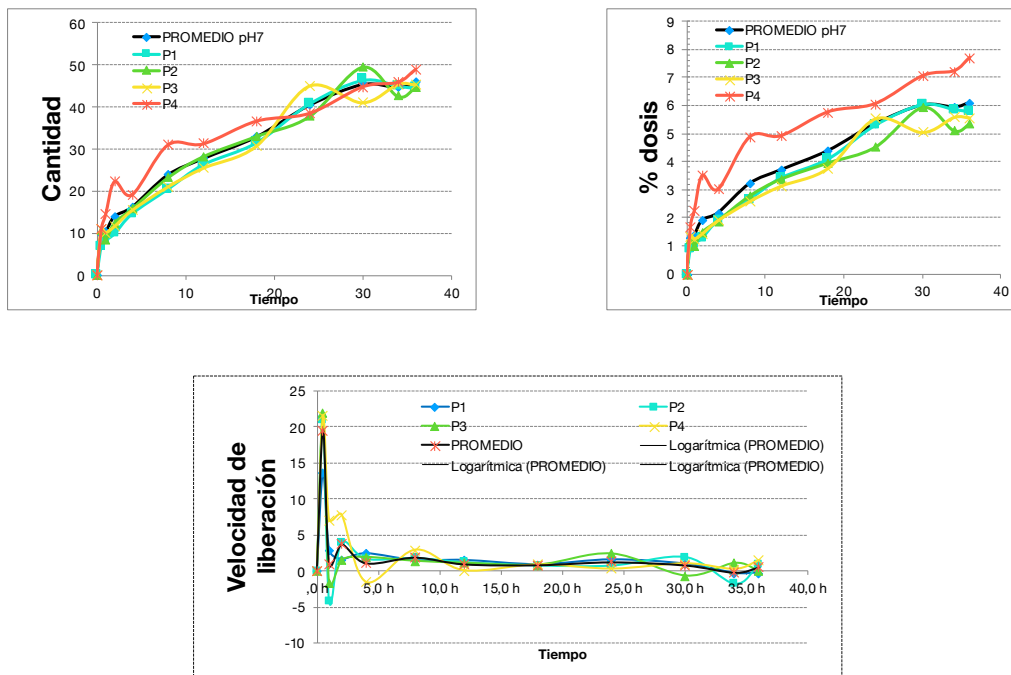


Gráficos 6-N1, 6-N2 y 6-N3. Representación de los diferentes parámetros de liberación de los 4 replicados del ensayo de liberación del polímero DT87 al 1% p/p a pH 10.

6.1.1.3.3. Lote DT870500N01 ensayo a pH 6.

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. Rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00
0,5 h	110,91 μg	9,78 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,30	19,56
1 h	115,60 μg	10,29 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,40	1,02
2 h	156,63 μg	14,01 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,92	3,72
4 h	180,47 μg	16,25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,18	1,12
8 h	264,87 μg	23,85 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,22	1,90
12 h	306,68 μg	27,77 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,71	0,98
18 h	362,17 μg	32,94 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,40	0,86
24 h	444,23 μg	40,49 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,36	1,26
30 h	495,82 μg	45,43 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	6,02	0,82
34 h	482,92 μg	44,73 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,95	-0,17
36 h	490,74 μg	45,85 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	6,11	0,56

Tabla 6-O. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT87 al 5% p/p a pH 6.

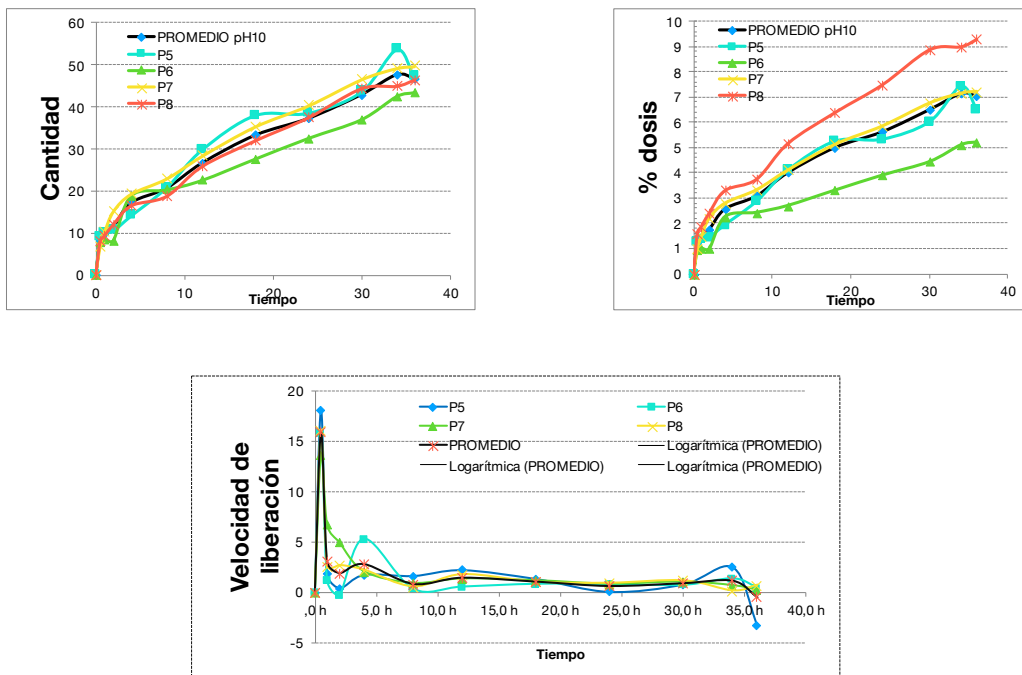


Gráficos 6-01, 6-02 y 6-03. Representación de los diferentes parámetros de liberación de los 4 replicados del ensayo de liberación del polímero DT87 al 5% p/p a pH 6.

6.1.1.3.4. Lote DT870500N01 ensayo a pH 10.

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. Rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00
0,5 h	90,30 μg	7,96 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,20	15,92
1 h	106,93 μg	9,51 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,44	3,09
2 h	127,97 μg	11,46 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,76	1,95
4 h	191,09 μg	17,14 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,57	2,84
8 h	228,77 μg	20,63 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,09	0,87
12 h	293,85 μg	26,57 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,02	1,49
18 h	365,78 μg	33,17 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,02	1,10
24 h	407,37 μg	37,16 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,64	0,66
30 h	467,56 μg	42,82 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	6,52	0,94
34 h	516,49 μg	47,55 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	7,17	1,18
36 h	500,83 μg	46,63 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	7,06	-0,46

Tabla 6-P. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT87 al 5% p/p a pH 10.

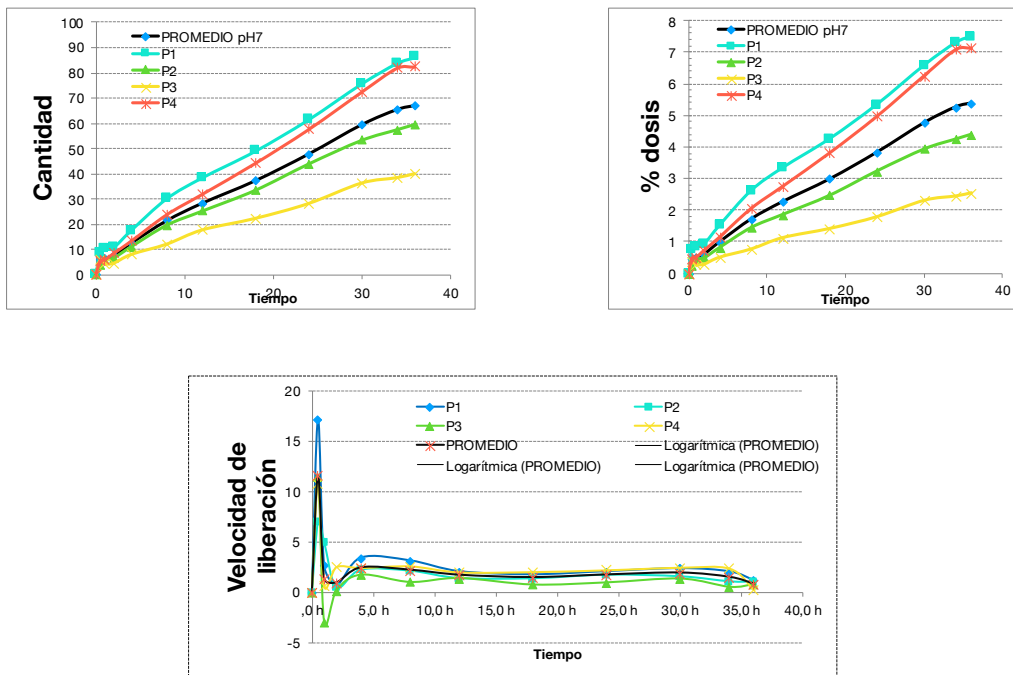


Gráficos 6-P1, 6-P2 y 6-P3. Representación de los diferentes parámetros de liberación de los 4 replicados del ensayo de liberación del polímero DT87 al 5% p/p a pH 10.

6.1.1.3.5. Lote DT871000N01 ensayo a pH 6.

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. Rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00
0,5 h	65,97 μg	5,82 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,46	11,63
1 h	73,00 μg	6,50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,52	1,36
2 h	83,16 μg	7,46 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,60	0,96
4 h	138,26 μg	12,39 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,99	2,47
8 h	237,91 μg	21,30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,72	2,23
12 h	313,72 μg	28,19 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,26	1,72
18 h	411,80 μg	37,11 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,99	1,49
24 h	527,08 μg	47,64 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,83	1,75
30 h	654,08 μg	59,30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,77	1,94
34 h	715,82 μg	65,33 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,26	1,51
36 h	727,15 μg	66,96 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,39	0,82

Tabla 6-Q. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT87 al 10% p/p a pH 6.

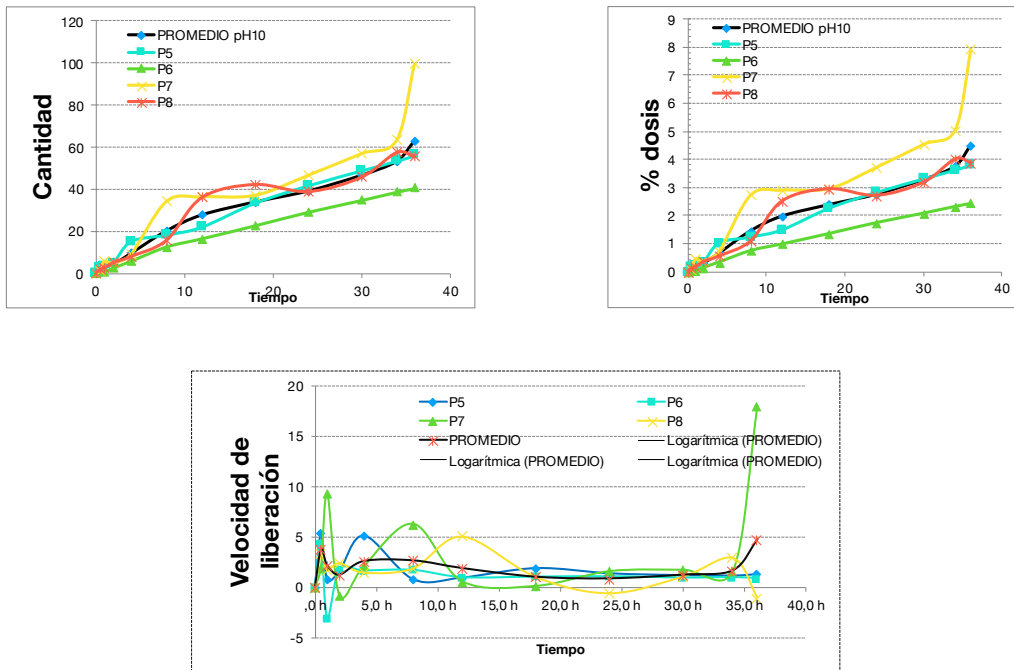


Gráficos 6-Q1, 6-Q2 y 6-Q3. Representación de los diferentes parámetros de liberación de los 4 replicados del ensayo de liberación del polímero DT87 al 10% p/p a pH 6.

6.1.1.3.6. Lote DT871000N01 ensayo a pH 10.

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. Rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00
0,5 h	21,30 μg	1,88 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,13	3,76
1 h	33,53 μg	2,98 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,22	2,19
2 h	47,24 μg	4,21 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,30	1,24
4 h	105,95 μg	9,43 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,66	2,61
8 h	225,84 μg	20,10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,45	2,67
12 h	309,51 μg	27,67 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,97	1,89
18 h	376,06 μg	33,81 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,38	1,02
24 h	431,35 μg	39,02 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,75	0,87
30 h	511,60 μg	46,48 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,28	1,24
34 h	582,55 μg	53,18 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,75	1,68
36 h	685,30 μg	62,76 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,51	4,79

Tabla 6-R. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT87 al 10% p/p a pH 10.



Gráficos 6-R1, 6-R2 y 6-R3. Representación de los diferentes parámetros de liberación de los 4 replicados del ensayo de liberación del polímero DT87 al 10% p/p a pH 10.

6.1.2. Efecto del pH.

6.1.2.1. DURO-TAK® 87-2051.

6.1.2.1.1. Lote DT510100N01.

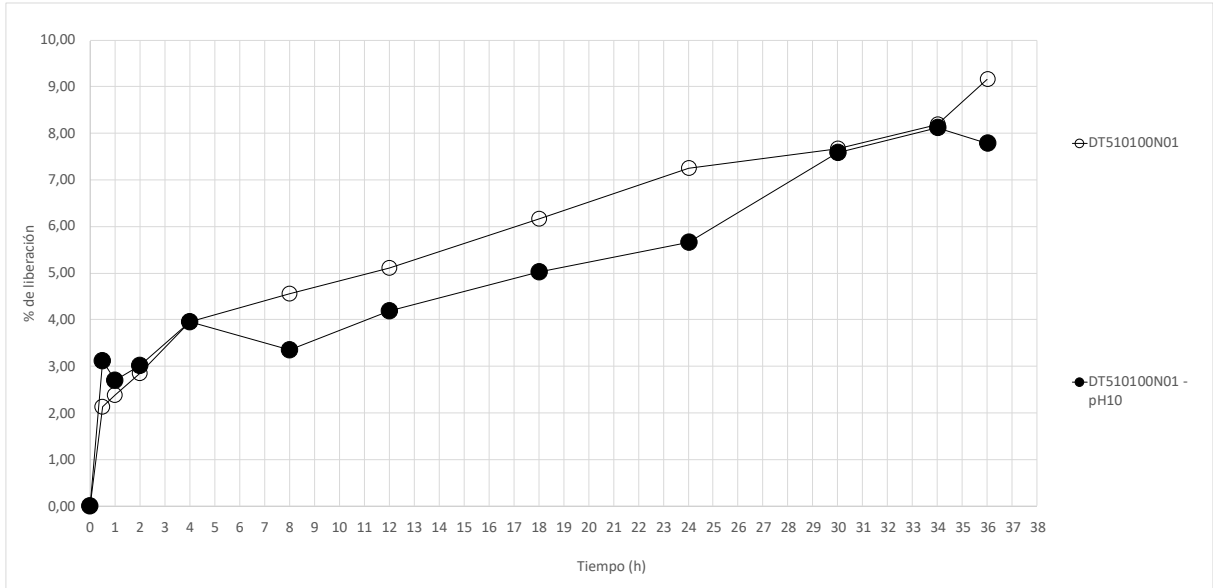


Gráfico 6-S. Representación de la curva de liberación del polímero DT51 al 1% p/p en condiciones distintas de pH.

6.1.2.1.2. Lote DT510500N01.

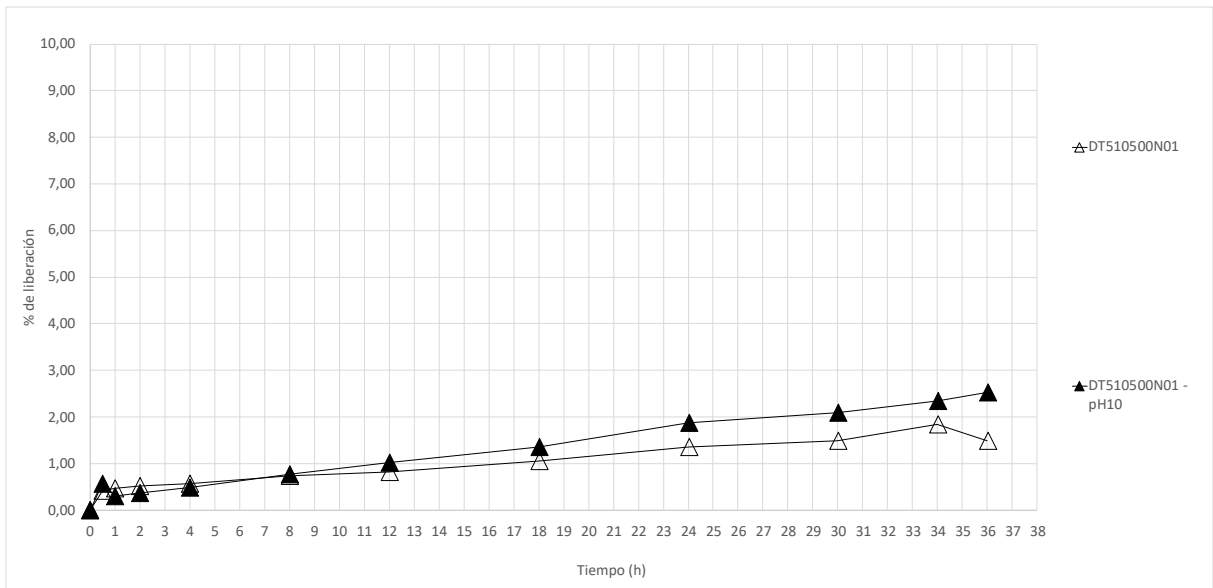


Gráfico 6-T. Representación de la curva de liberación del polímero DT51 al 5% p/p en condiciones distintas de pH.

6.1.2.1.3. Lote DT511000N01.

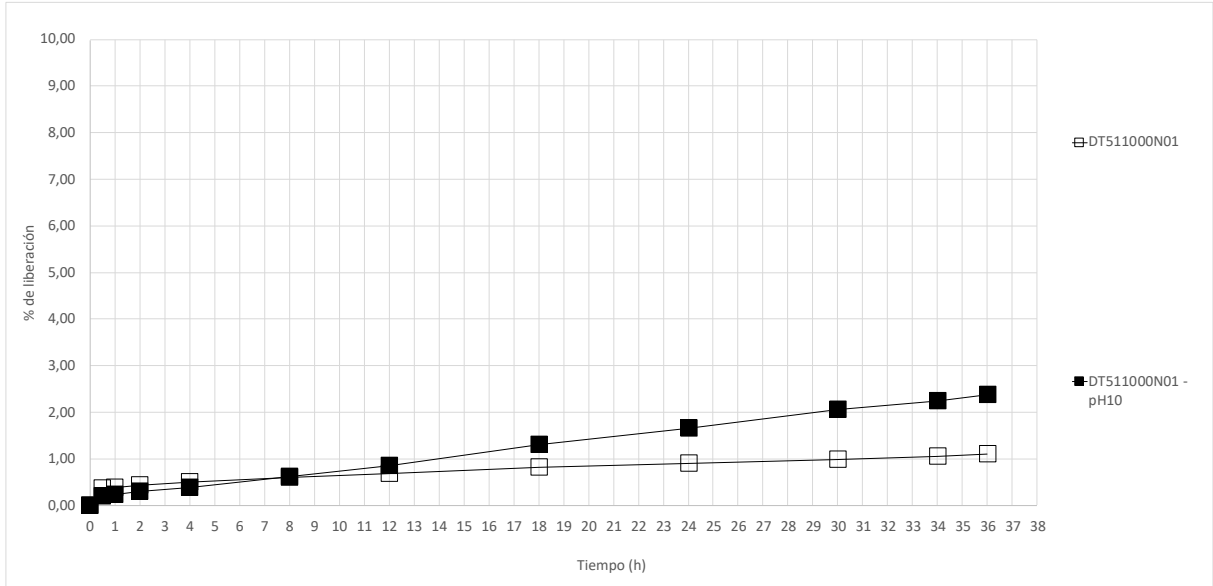


Gráfico 6-U. Representación de la curva de liberación del polímero DT51 al 10% p/p en condiciones distintas de pH.

6.1.2.2. DURO-TAK® 87-2353.

6.1.2.2.1. Lote DT530100N01.

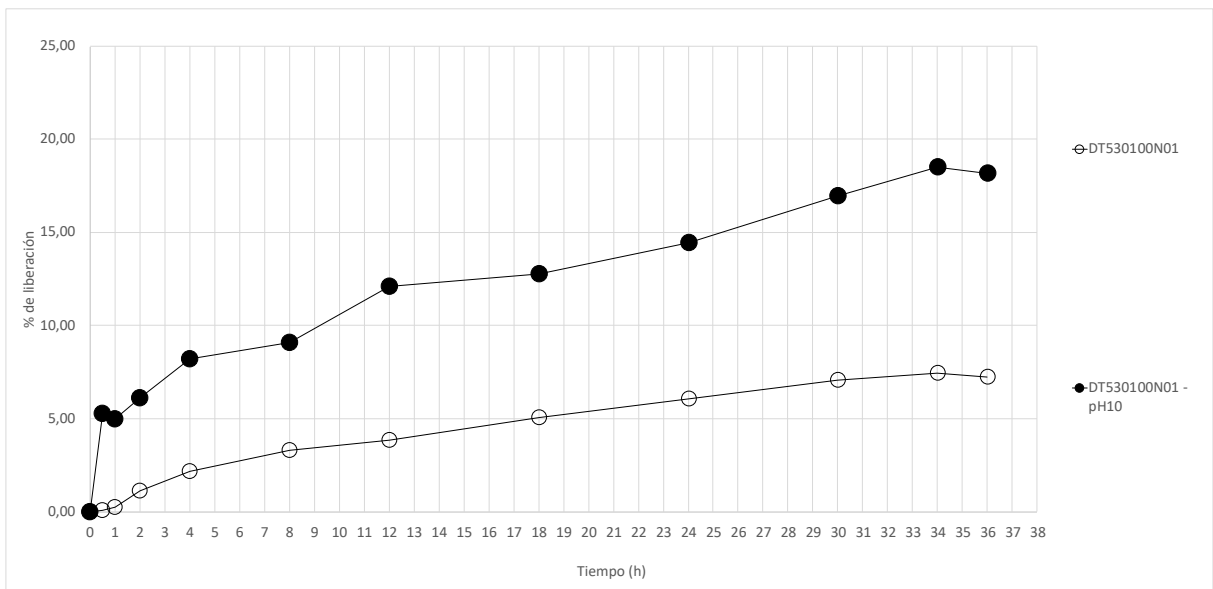


Gráfico 6-V. Representación de la curva de liberación del polímero DT53 al 1% p/p en condiciones distintas de pH.

6.1.2.2.2. Lote DT530500N01.

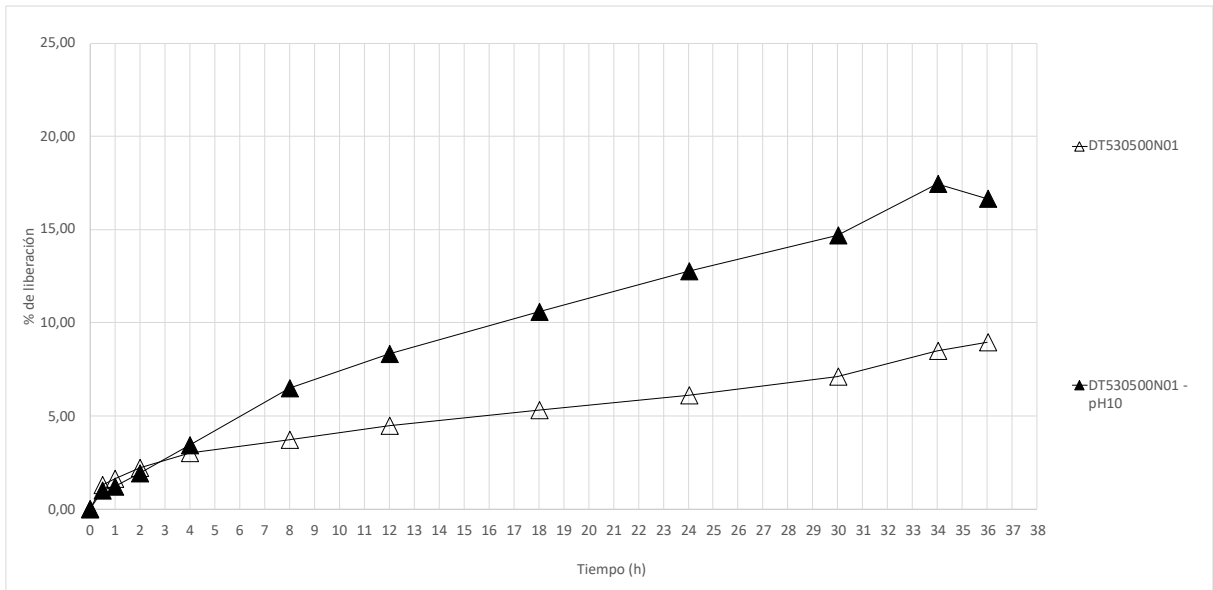


Gráfico 6-W. Representación de la curva de liberación del polímero DT53 al 5% p/p en condiciones distintas de pH.

6.1.2.2.3. Lote DT531000N01.

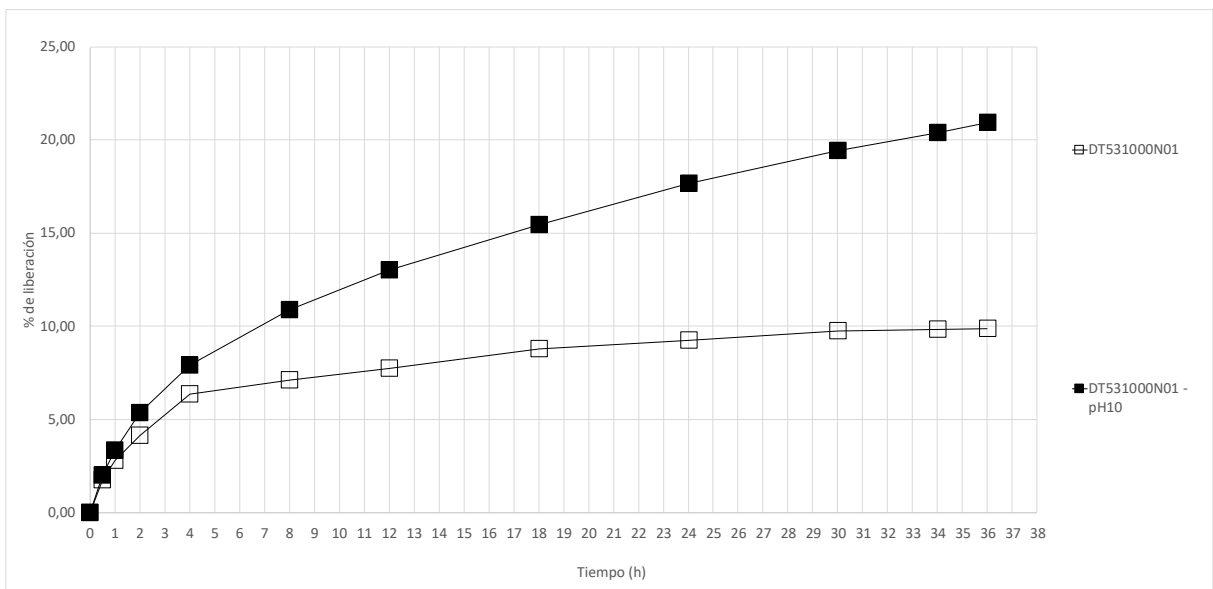


Gráfico 6-X. Representación de la curva de liberación del polímero DT53 al 10% p/p en condiciones distintas de pH.

6.1.2.3. DURO-TAK® 87-4287.

6.1.2.3.1. Lote DT870100N01.

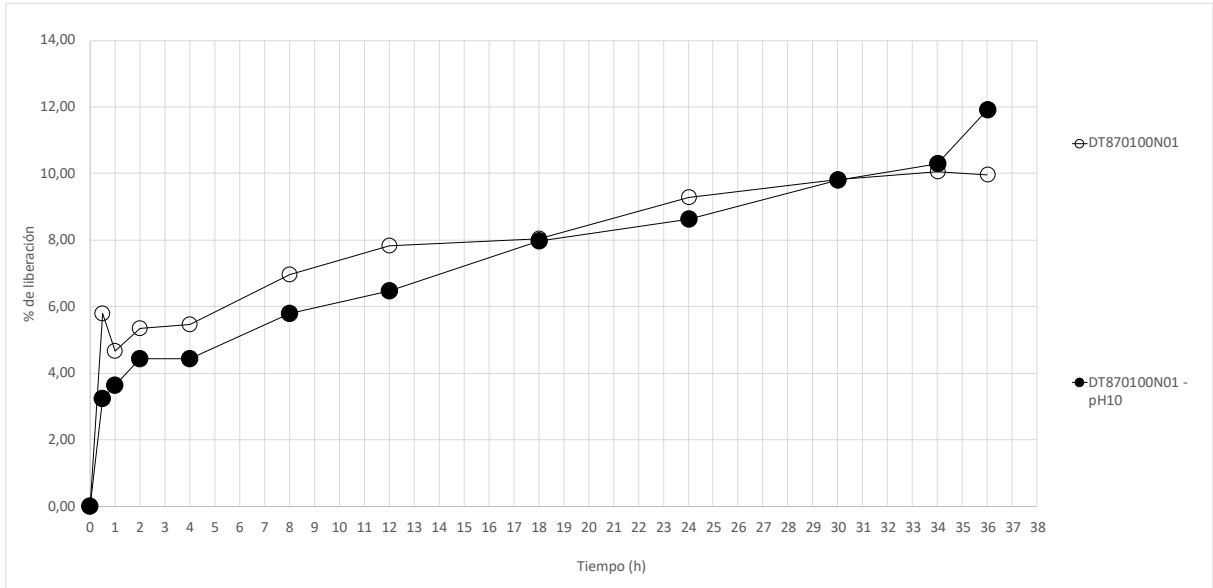


Gráfico 6-Y. Representación de la curva de liberación del polímero DT87 al 1% p/p en condiciones distintas de pH.

6.1.2.3.2. Lote DT870500N01.

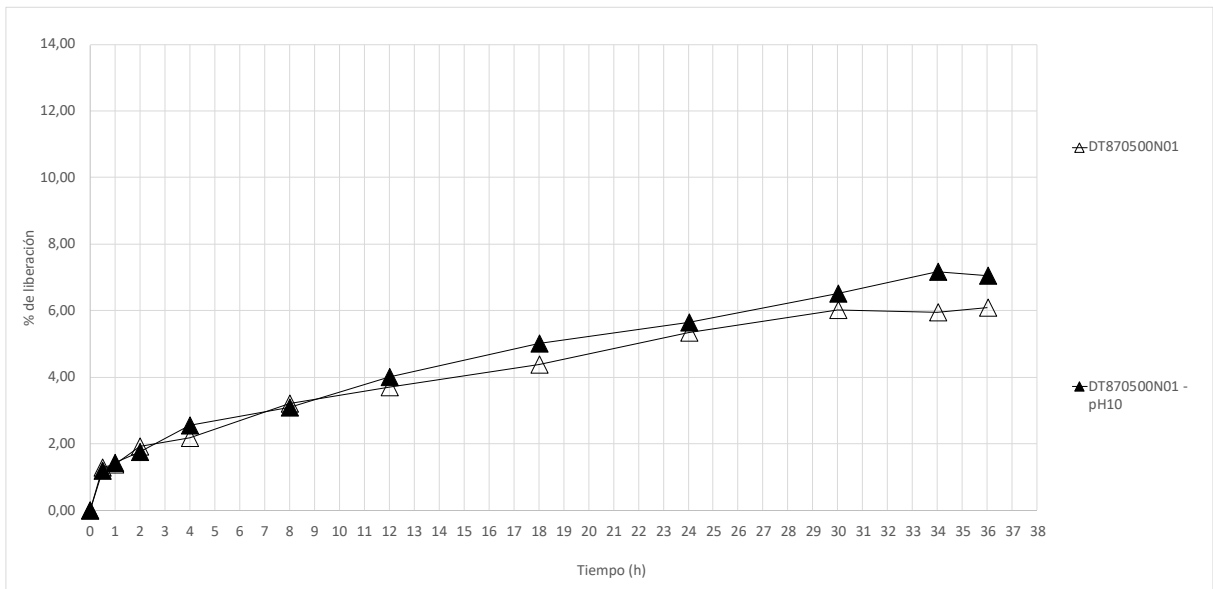


Gráfico 6-Z. Representación de la curva de liberación del polímero DT87 al 5% p/p en condiciones distintas de pH.

6.1.2.3.3. Lote DT871000N01.

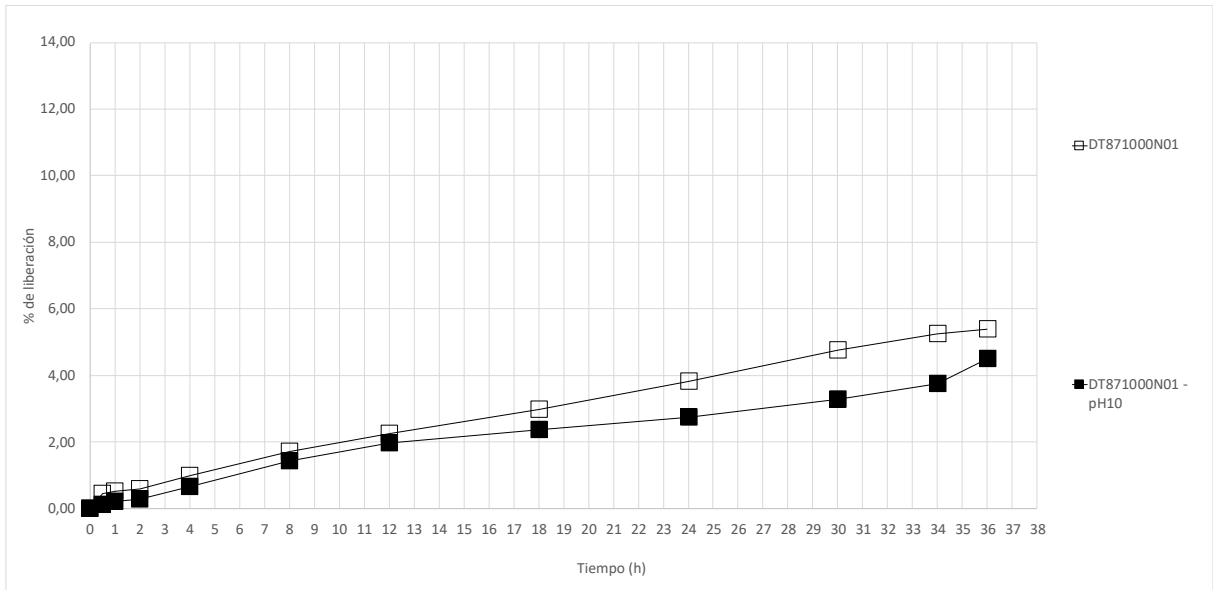


Gráfico 6-AA. Representación de la curva de liberación del polímero DT87 al 10% p/p en condiciones distintas de pH.

6.1.3. Carga de fármaco.

6.1.3.1. DURO-TAK® 87-2051.

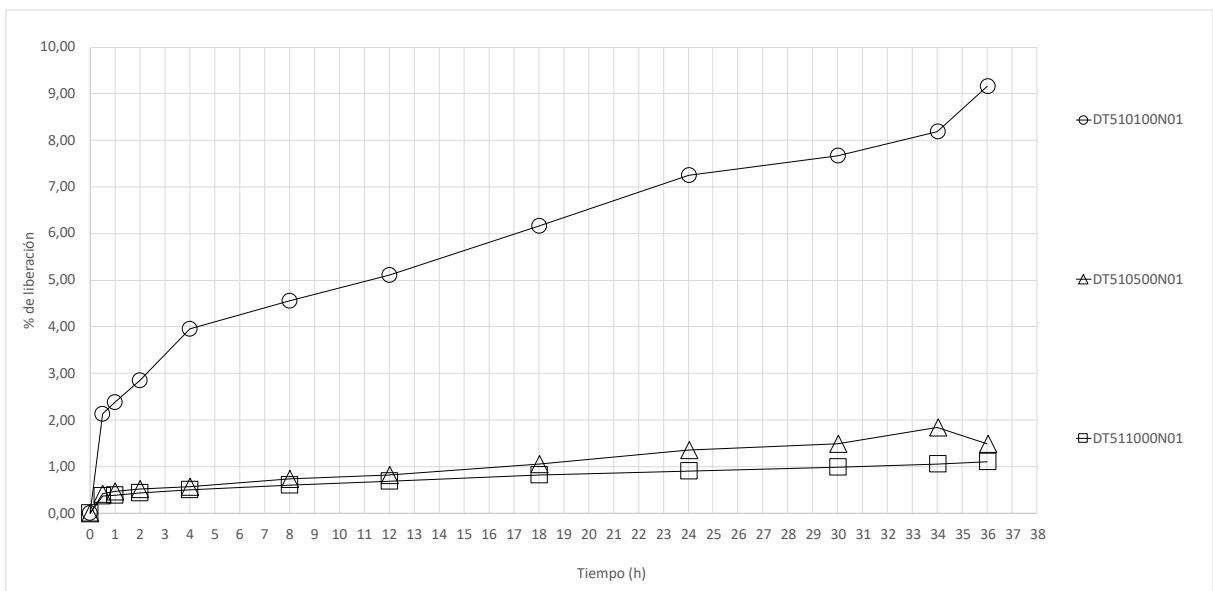


Gráfico 6-AB. Representación de la curva de liberación del polímero DT51 a concentraciones de 1,00% p/p (círculos), 5,00% p/p (triángulos) y 10% (cuadrados) p/p a pH 6.

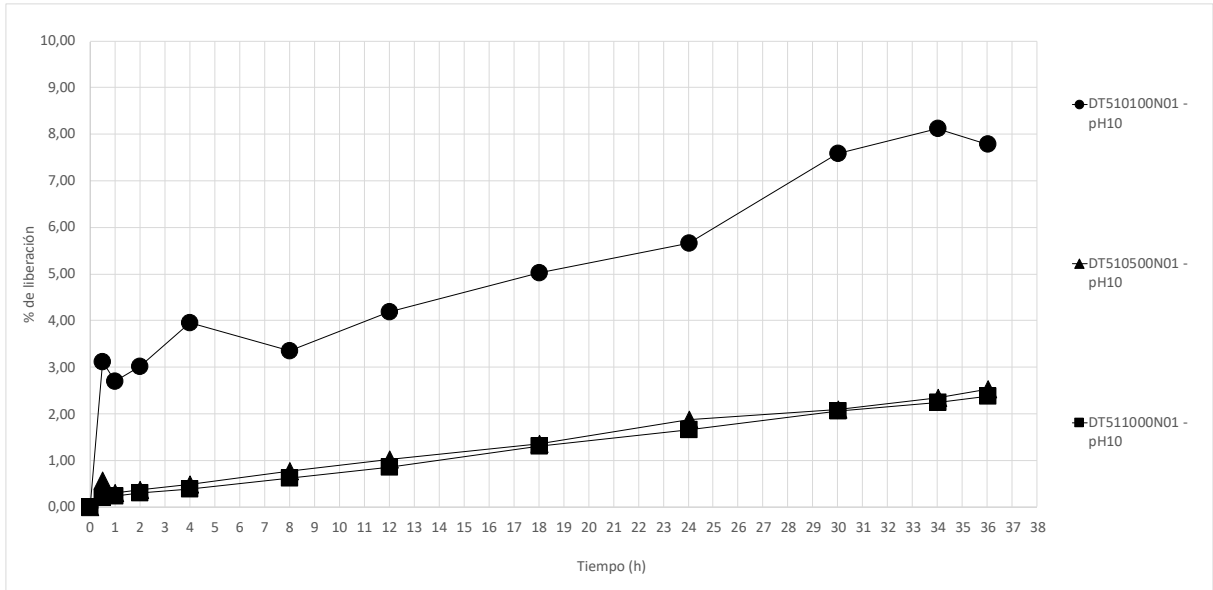


Gráfico 6-AC. Representación de la curva de liberación del polímero DT51 a concentraciones de 1,00% p/p (círculos), 5,00% p/p (triángulos) y 10% (cuadrados) p/a pH 10.

6.1.3.2. DURO-TAK® 87-2353.

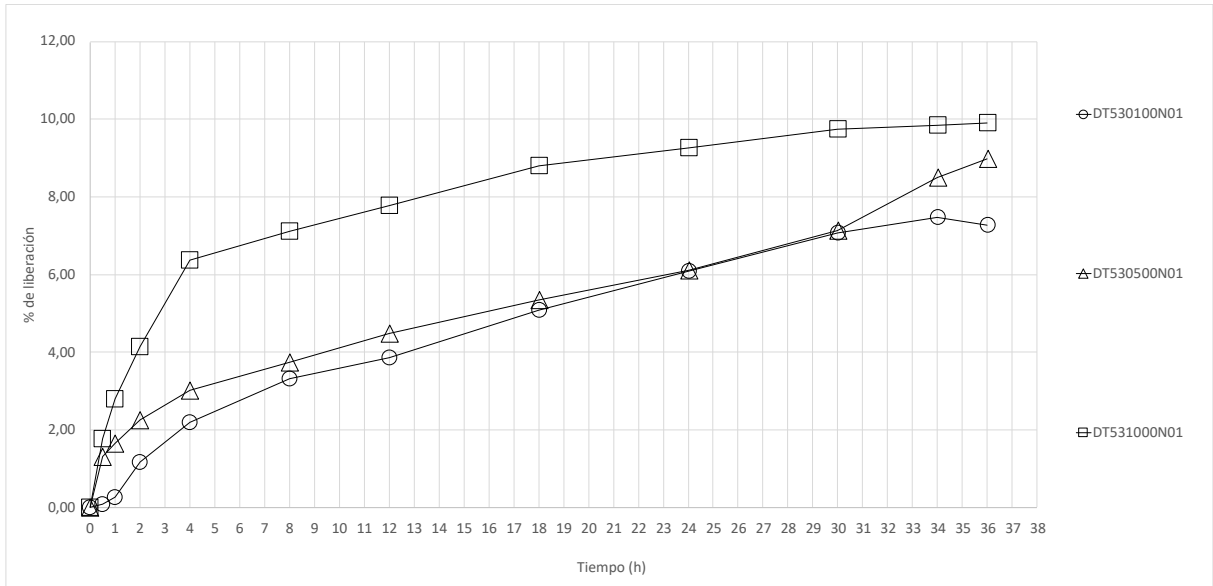


Gráfico 6-AD. Representación de la curva de liberación del polímero DT53 a concentraciones de 1,00% p/p (círculos), 5,00% p/p (triángulos) y 10% (cuadrados) p/p a pH 6.

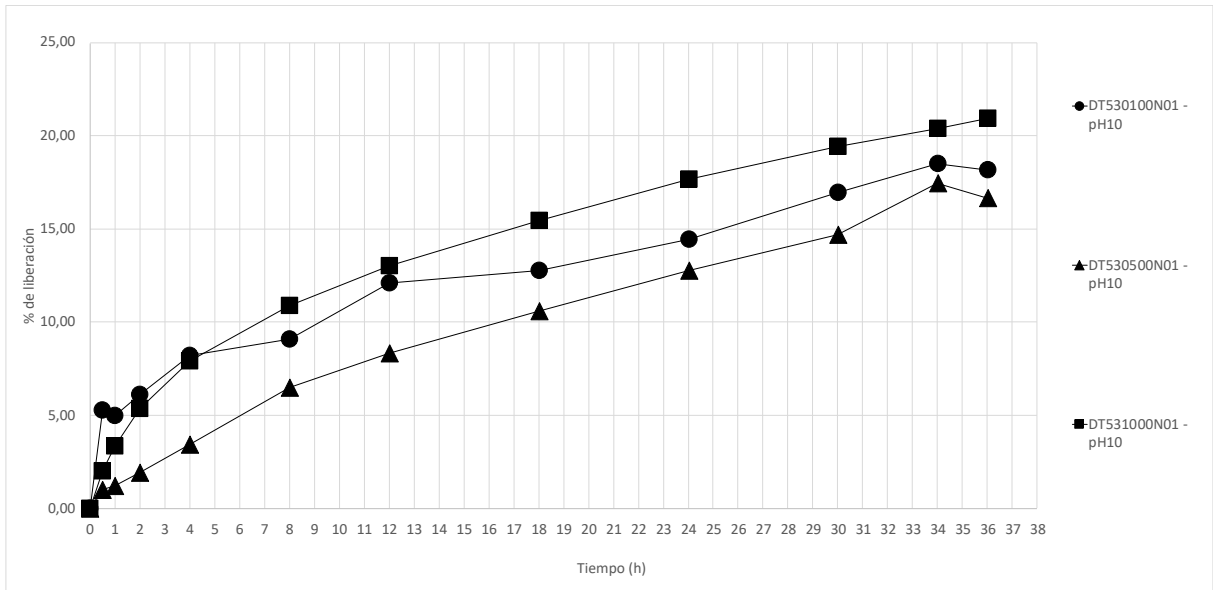


Gráfico 6-AE. Representación de la curva de liberación del polímero DT53 a concentraciones de 1,00% p/p (círculos), 5,00% p/p (triángulos) y 10% (cuadrados) p/p a pH 10.

6.1.3.3. DURO-TAK® 87-4287.

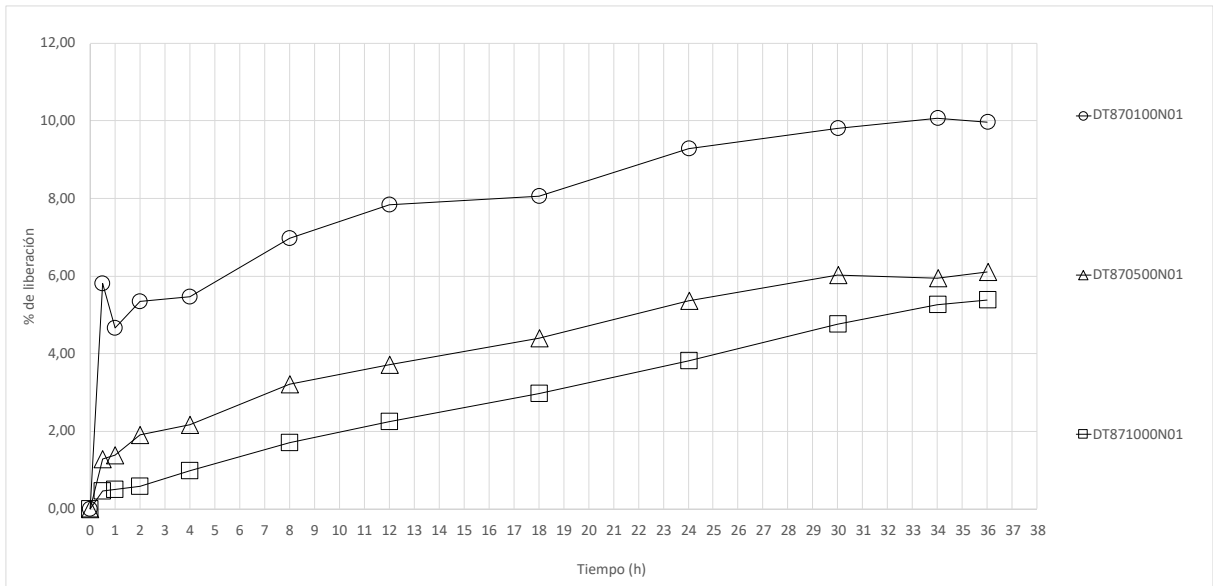


Gráfico 6-AF. Representación de la curva de liberación del polímero DT87 a concentraciones de 1,00% p/p (círculos), 5,00% p/p (triángulos) y 10% (cuadrados) p/p a pH 6.

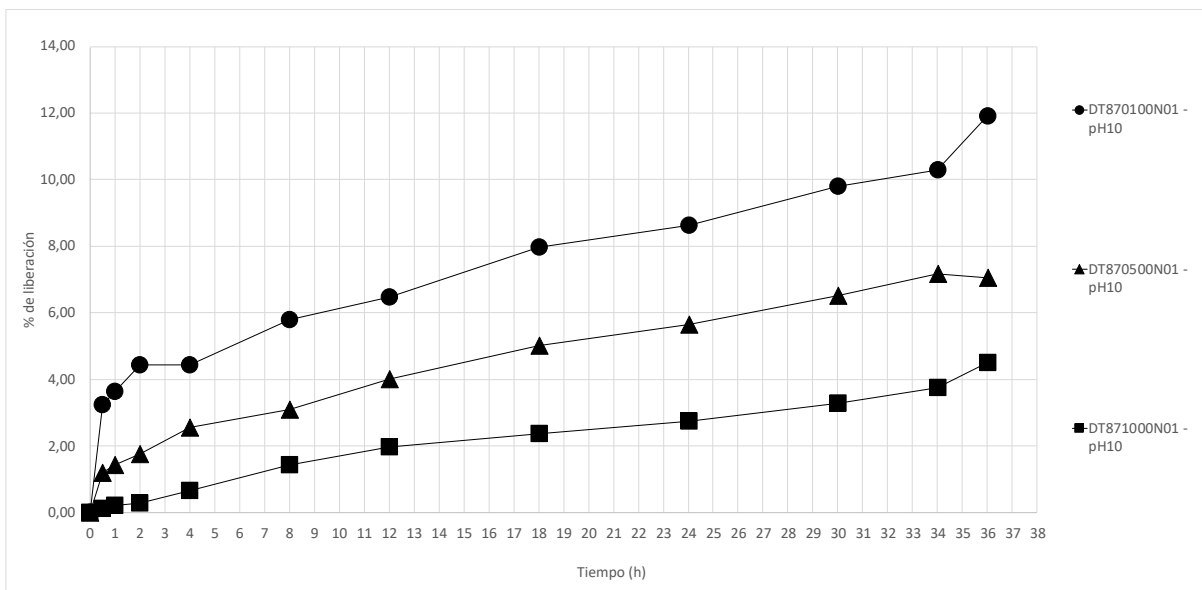


Gráfico 6-AG. Representación de la curva de liberación del polímero DT87 a concentraciones de 1,00% p/p (círculos), 5,00% p/p (triángulos) y 10% (cuadrados) p/p a pH 10.

6.1.4. Análisis ANOVA AUC_{Q36} y Q_{24} .

Los resultados medios y SD de AUC_{Q36} (hasta 36h) y Q_{24} para cada conjunto de réplicas se resumen en la Tabla 6-S. Los valores de liberación más altos se lograron con DT53.

Polímero	Concentración	pH	AUC_{Q36}	SD_{AUC}	Q_{24}	SD_{Q24}
DT51	1%	6	4010,31	461,97	7,25%	0,65
	5%		4257,70	2263,93	1,37%	0,70
	10%		6519,53	1202,29	0,92%	0,24
	1%	10	4250,77	1334,82	5,66%	1,35
	5%		5096,31	998,21	1,88%	0,43
	10%		9797,59	1113,25	1,67%	0,28
DT53	1%	6	2465,69	240,98	6,08%	0,92
	5%		13838,46	1100,00	6,11%	0,27
	10%		45965,68	2346,86	9,26%	0,35
	1%	10	6439,40	1672,07	14,45%	2,81

	5%		26764,40	1395,65	12,79%	0,85
	10%		79751,50	3268,24	17,66%	1,55
	1%		4470,79	1718,34	9,27%	2,76
DT87	5%	6	13205,45	646,84	5,36%	0,64
	10%		15313,37	4873,60	3,83%	1,65
	1%		4151,08	835,52	8,63%	1,06
	5%	10	12706,81	1134,98	5,64%	1,49
	10%		13022,45	3014,94	2,75%	0,80

Tabla 6-S. Parámetros de liberación amodelista, AUC (mg/h) y Q₂₄ (mg) en las diferentes condiciones

En cuanto el análisis estadístico ANOVA de los parámetros de liberación, las trascendencias estadísticas de las comparaciones de F en función del pH o la carga de fármaco se resumen en las Tablas 6-T y 6-U.

6.1.5. Análisis ANOVA del efecto del pH.

Los resultados muestran los efectos del pH sobre ambos acrilatos carboxílicos (DT51 y DT53) observándose valores más elevados de AUC_{Q36} y Q₂₄ a pH 10 que a pH 6,0. Este efecto fue más pronunciado en ausencia de vinilacetato (VA). La significación estadística (véase Tabla 6-T) se logra en todos los casos con respecto al DT53 (acrilato carboxílico) y sólo en el nivel de carga alta DT51. Aunque, este efecto no se produce con el acrilato hidroxílico (DT87).

Polímero	AUC _{Q36} (mg/h)			Q ₂₄ (mg)		
	1%	5%	10%	1%	5%	10%
DT51	0,745000	0,523000	0,007110	0,104000	0,263000	0,006790
DT53	0,003310	0,000007	0,000003	0,001310	0,000006	0,000043
DT87	0,749000	0,474000	0,454000	0,680000	0,739000	0,284000

Tabla 6-T. Efectos del pH en los perfiles de versión teniendo en cuenta los parámetros amodelistas. Probabilidades estadísticas (significativos en negrita).

6.1.6. Análisis ANOVA del efecto de la carga de fármaco.

Polímero	AUC _{Q36} (mg/h)		Q ₂₄ (mg)	
	pH 6	pH 10	pH 6	pH 10
DT51	0,080300	0,000165	0,000110	0,000127
DT53	0,000000	0,000000	0,000058	0,016700
DT87	0,001490	0,000148	0,007630	0,000183

Tabla 6-U. Efectos de la carga de fármacos en los perfiles de liberación teniendo en cuenta los parámetros amodelistas. Probabilidades estadísticas (significativos en negrita).

6.1.7. Adaptación de modelos de liberación.

En cuanto a la adaptación de modelos, los resultados fueron concordantes con la comparación de AUC sin ninguna información descriptiva adicional, de manera que todas las selecciones de modelos se basan principalmente en AIC, como se resume en la Tabla 6-V.

Polímero	pH 6			pH 10		
	1%	5%	10%	1%	5%	10%
DT51	HF ₀	PS	HF ₀	HF ₀	PS	PS
DT53	HF ₀	PS	PS	PS	PS	PS
DT87	PS	H	PS	PS	H	PS

Tabla 6-V. Las mejores ecuaciones descriptivas para cada conjunto de réplicas basadas en valores AIC (H: Higuchi, HF₀: Higuchi con F₀, PS: Peppas-Sahlin 0.5).

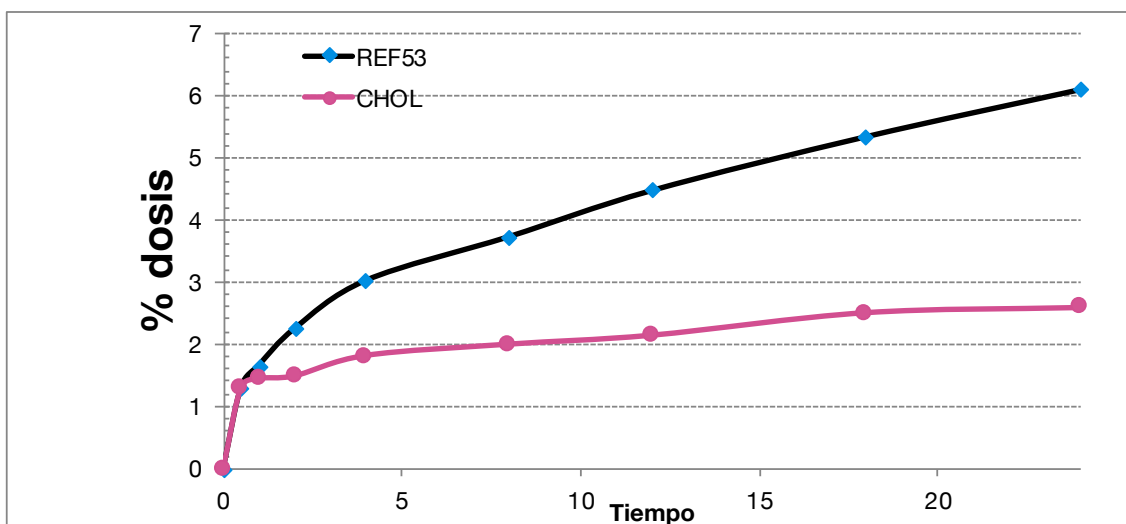
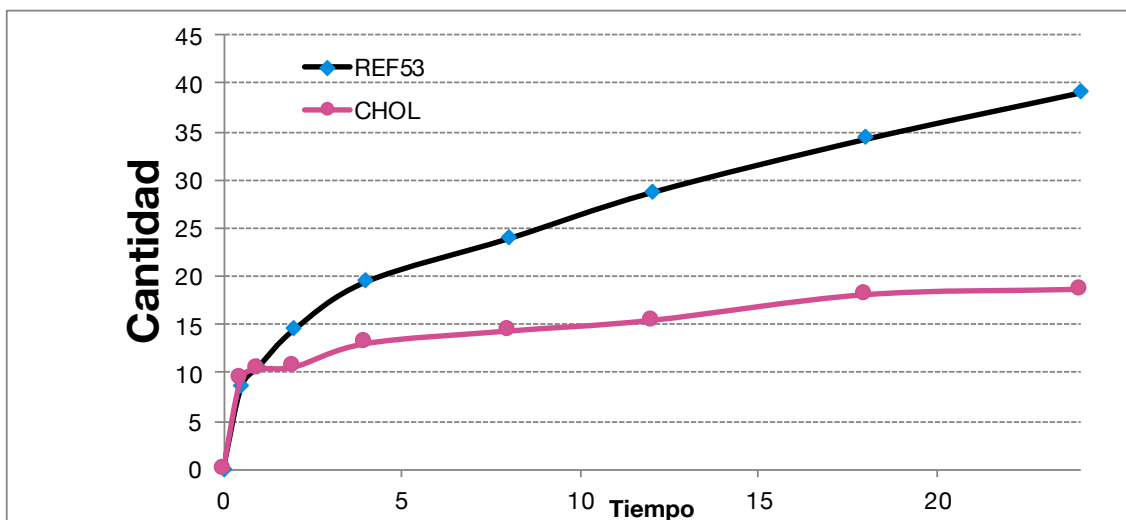
6.2. Relativos al efecto de los potenciadores/excipientes (Fase II).

6.2.1. Resultados de liberación a 24 h.

6.2.1.1. Colesterol (CHOL).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	105,83 μg	9,33 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,30	18,66	3,26	6,51
1 h	115,99 μg	10,32 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,45	1,98	4,08	5,09
2 h	117,55 μg	10,56 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,49	0,24	5,82	1,87
4 h	143,73 μg	12,97 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,82	1,21	5,60	0,59
8 h	157,02 μg	14,27 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,00	0,32	6,57	0,49
12 h	167,96 μg	15,37 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,14	0,28	6,92	0,74
18 h	196,49 μg	18,04 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,51	0,44	4,34	0,47
24 h	200,79 μg	18,59 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,59	0,09	5,68	0,26

Tabla 6-W. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con CHOL al 5% p/p.

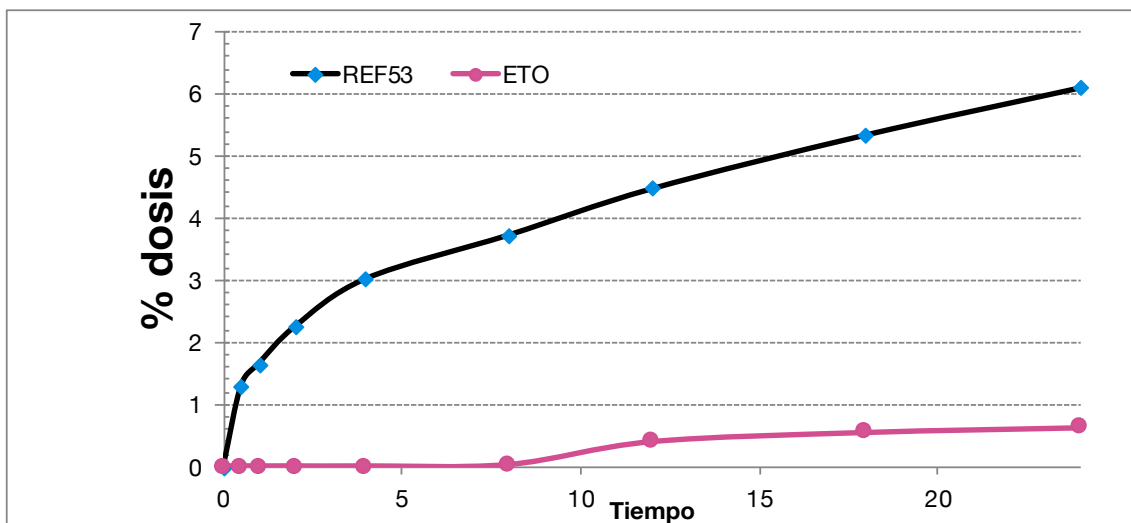
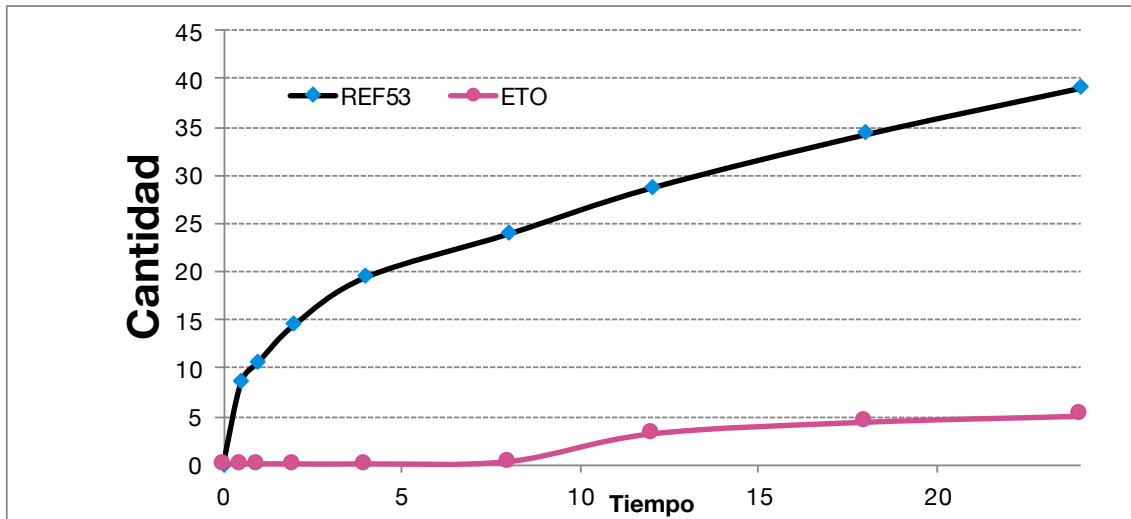


Gráficos 6-AH, 6-AI. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de CHOL.

6.2.1.2. Oleato de etilo (ETO).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
1 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
2 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
4 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
8 h	3,06 μg	0,24 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,02	0,22	1,09	0,27
12 h	36,27 μg	3,18 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,40	0,73	3,74	0,89
18 h	49,95 μg	4,41 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,55	0,21	2,41	0,26
24 h	56,59 μg	5,04 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,63	0,10	2,84	0,10

Tabla 6-X. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con ETO al 5% p/p.

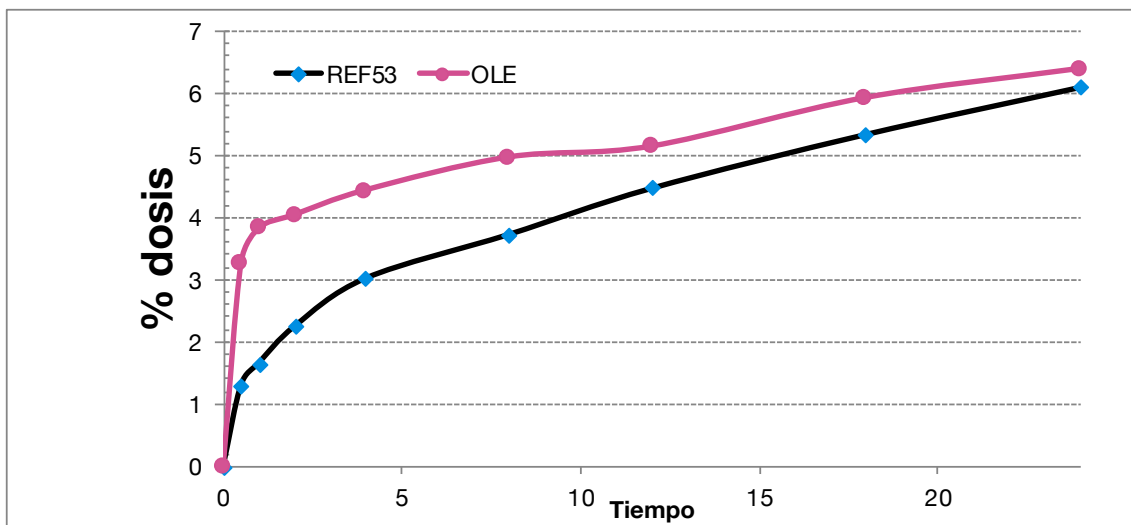
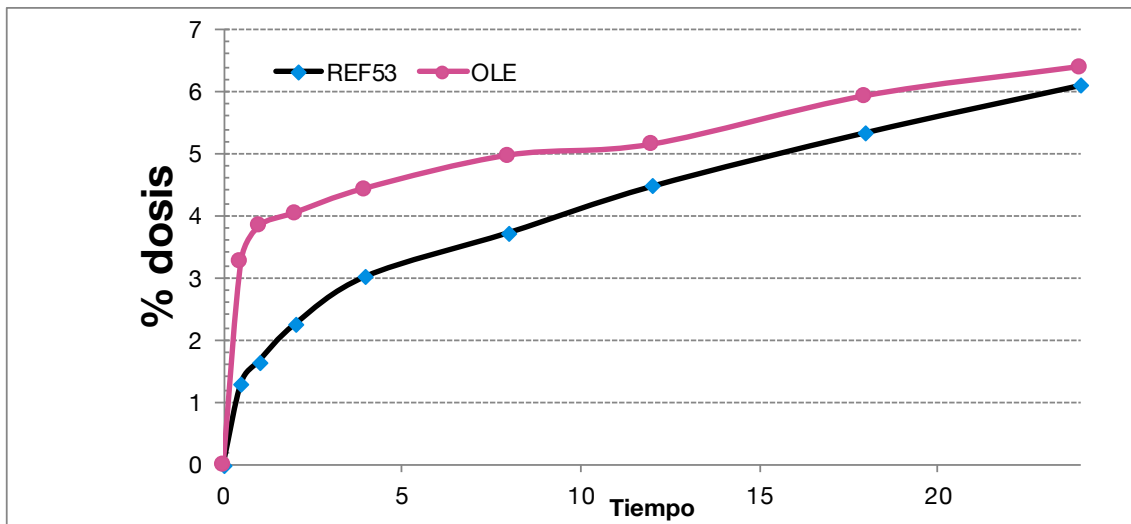


Gráficos 6-AJ, 6-AK. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de ETO.

6.2.1.3. Ácido oleico (OLE).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	212,51 μg	18,74 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,27	37,48	10,06	20,12
1 h	246,90 μg	21,96 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,82	6,44	11,92	5,57
2 h	258,23 μg	23,17 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,04	1,22	12,50	2,24
4 h	282,07 μg	25,50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,43	1,16	11,65	0,46
8 h	314,11 μg	28,58 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,96	0,77	12,49	0,33
12 h	322,31 μg	29,58 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,14	0,25	12,42	0,32
18 h	370,38 μg	34,10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,92	0,75	12,62	0,33
24 h	397,34 μg	36,80 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	6,38	0,45	13,47	0,50

Tabla 6-Y. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con OLE al 5% p/p.

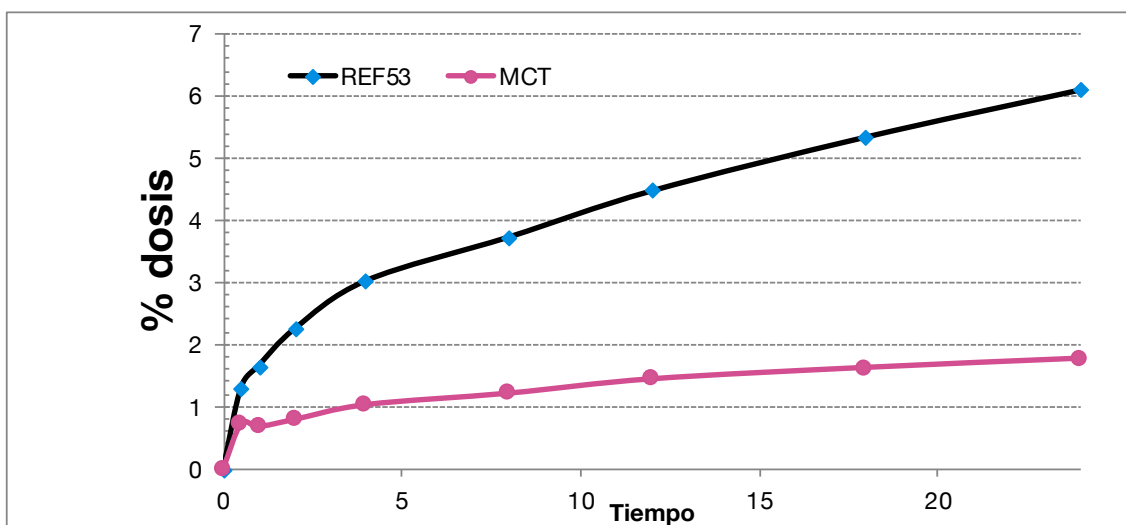
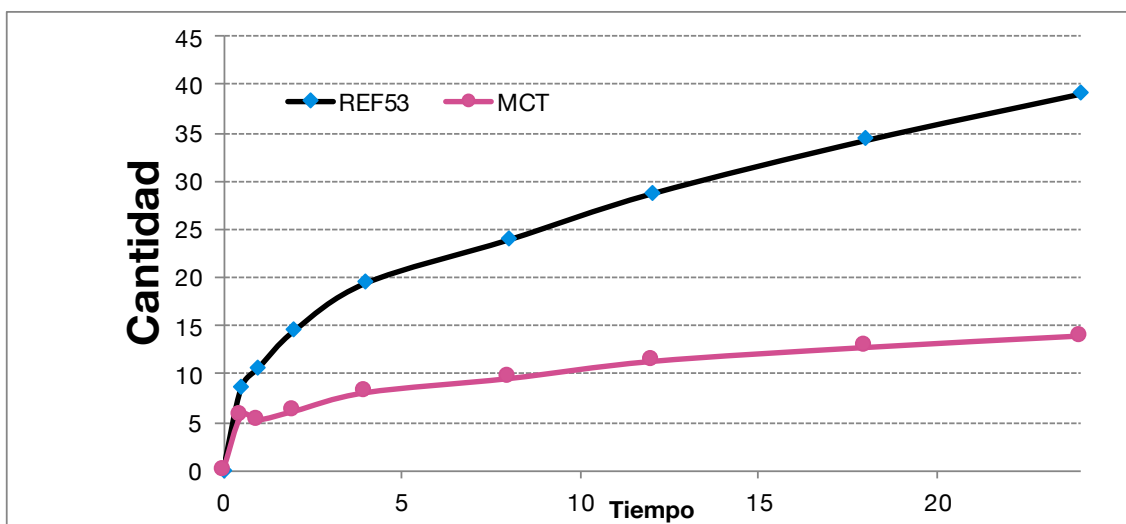


Gráficos 6-AL, 6-AM. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de OLE.

6.2.1.4. Ácidos grasos de cadena media (MCT).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	63,63 μg	5,61 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,71	11,22	1,40	2,81
1 h	58,55 μg	5,22 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,67	-0,78	1,57	3,57
2 h	68,31 μg	6,13 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,79	0,91	1,61	0,45
4 h	89,42 μg	8,05 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,02	0,96	1,57	0,36
8 h	105,05 μg	9,51 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,21	0,36	1,84	0,08
12 h	124,19 μg	11,29 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,44	0,45	1,39	0,46
18 h	139,43 μg	12,74 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,62	0,24	1,38	0,07
24 h	151,55 μg	13,93 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,77	0,20	1,46	0,43

Tabla 6-Z. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con MCT al 5% p/p.

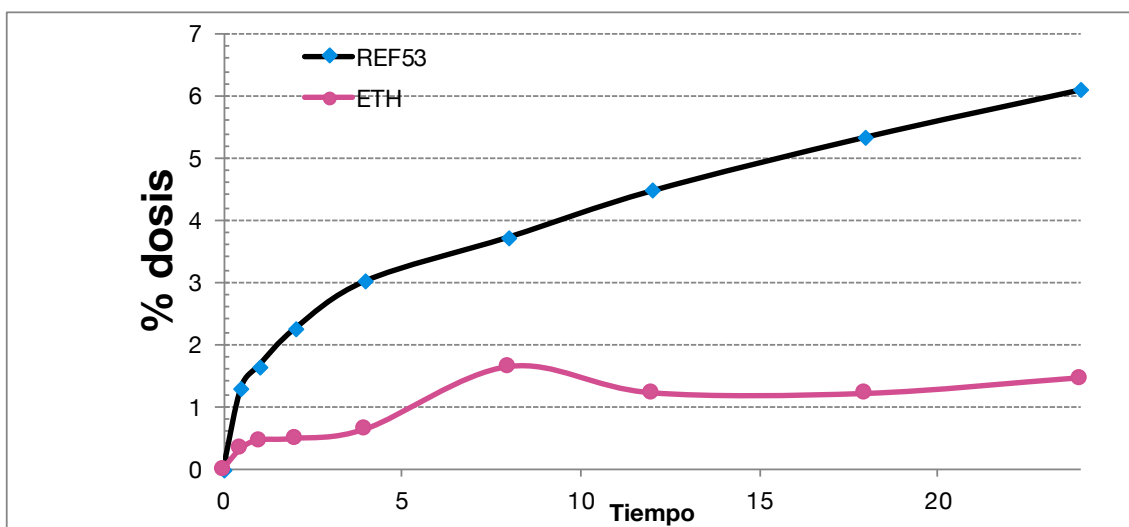
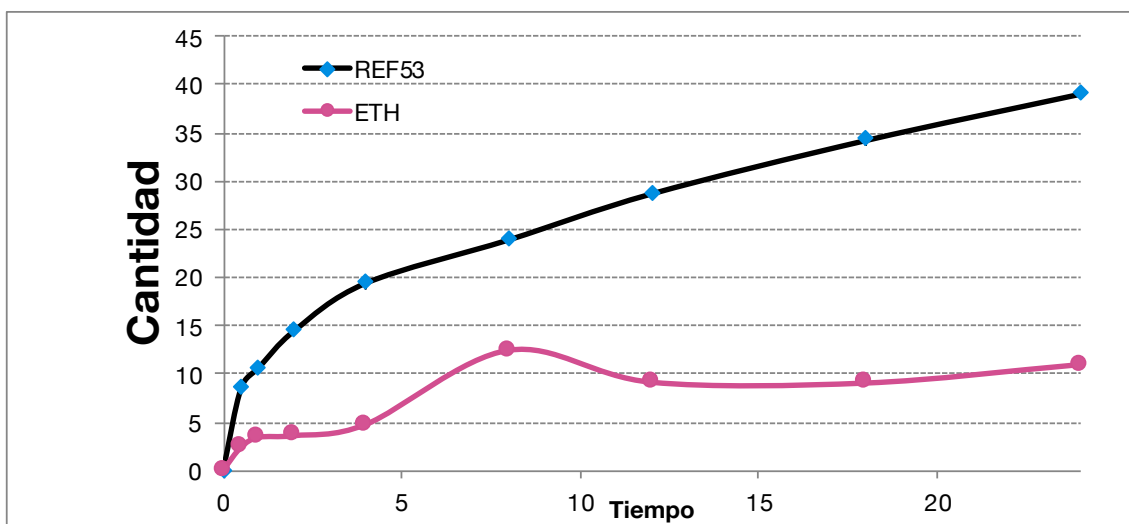


Gráficos 6-AN, 6-AO. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de MCT.

6.2.1.5. Etanol (ETH).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	26,89 μg	2,37 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,32	4,74	1,76	3,52
1 h	38,23 μg	3,39 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,45	2,05	1,01	3,12
2 h	39,79 μg	3,57 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,48	0,17	1,21	0,73
4 h	52,68 μg	4,74 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,63	0,59	1,28	0,35
8 h	139,43 μg	12,43 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,64	1,92	6,37	1,89
12 h	100,36 μg	9,11 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,21	-0,83	0,92	1,75
18 h	98,40 μg	9,03 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,20	-0,01	0,65	0,21
24 h	119,11 μg	10,94 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,46	0,32	1,35	0,29

Tabla 6-AA. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con ETH al 5% p/p.

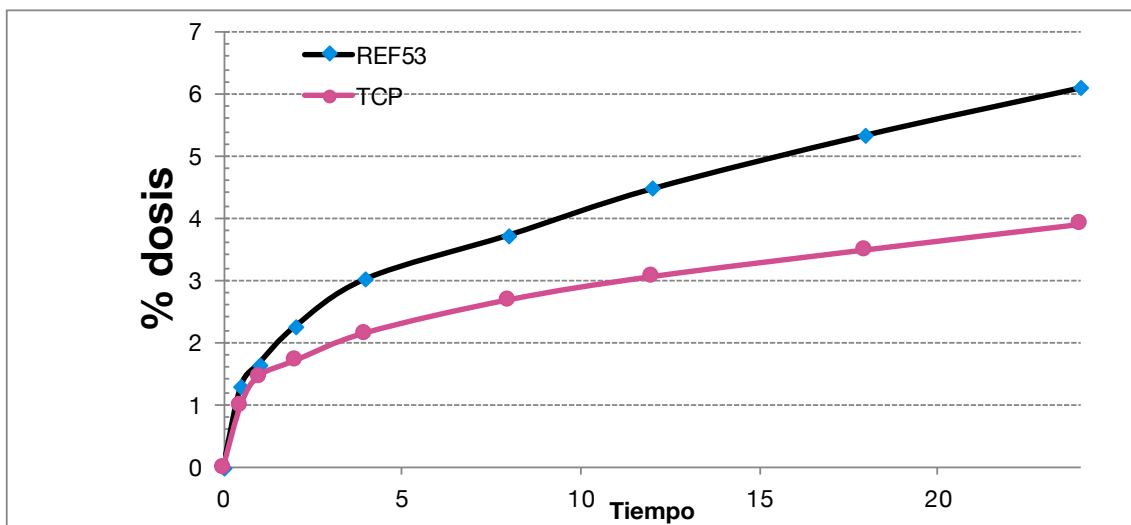
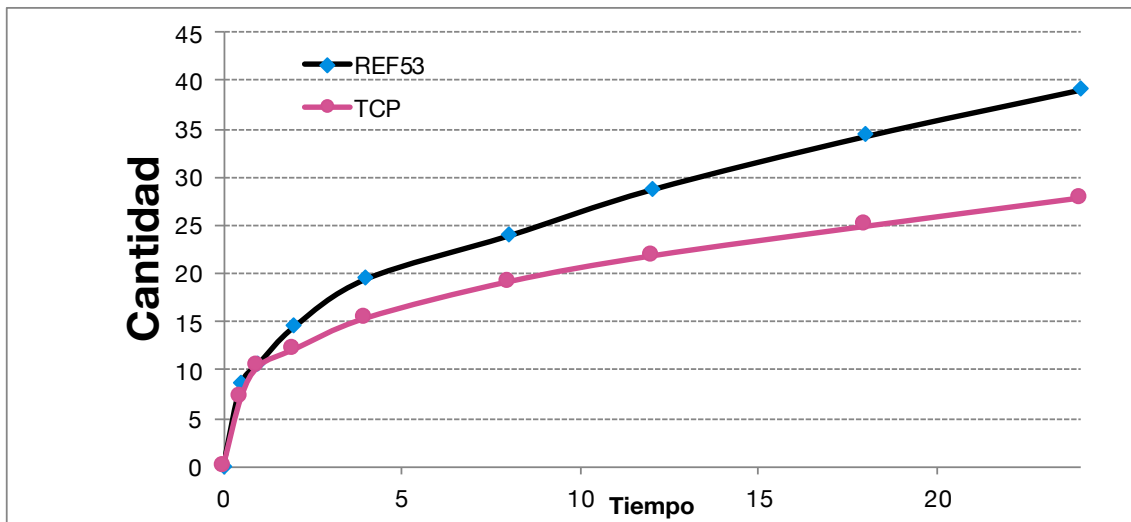


Gráficos G-AP, 6-AQ. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de ETH.

6.2.1.6. Transcutol P (TCP).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	80,82 μg	7,13 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,01	14,25	3,17	6,34
1 h	116,77 μg	10,37 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,46	6,48	2,63	4,87
2 h	135,53 μg	12,12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,71	1,76	3,60	1,79
4 h	170,70 μg	15,34 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,16	1,61	3,79	0,30
8 h	211,73 μg	19,11 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,69	0,94	4,42	0,25
12 h	239,86 μg	21,78 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,07	0,67	5,29	0,38
18 h	272,30 μg	24,85 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,50	0,51	4,73	0,16
24 h	302,78 μg	27,78 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,91	0,49	4,27	0,43

Tabla 6-AB. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con TCP al 5% p/p.

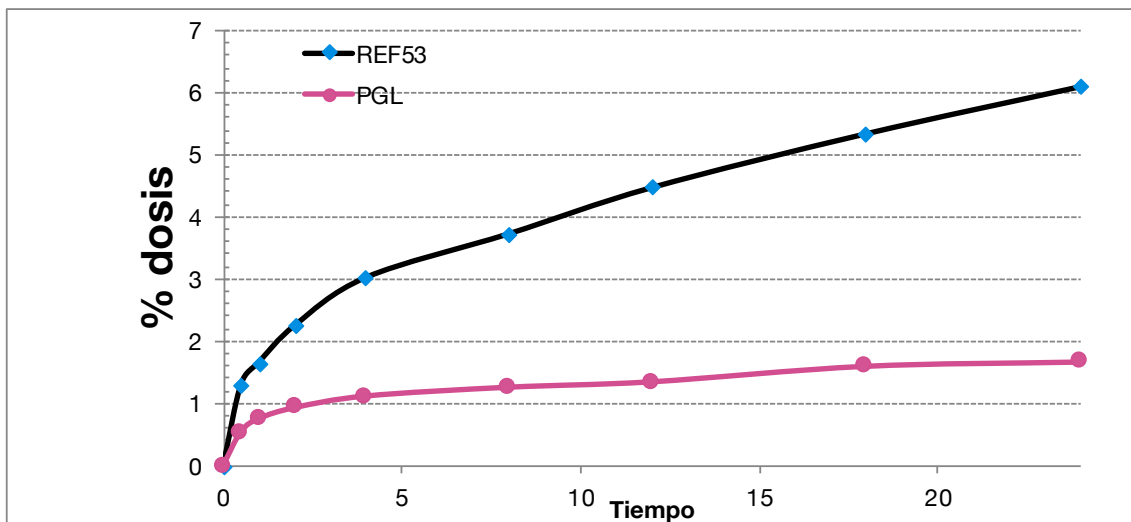
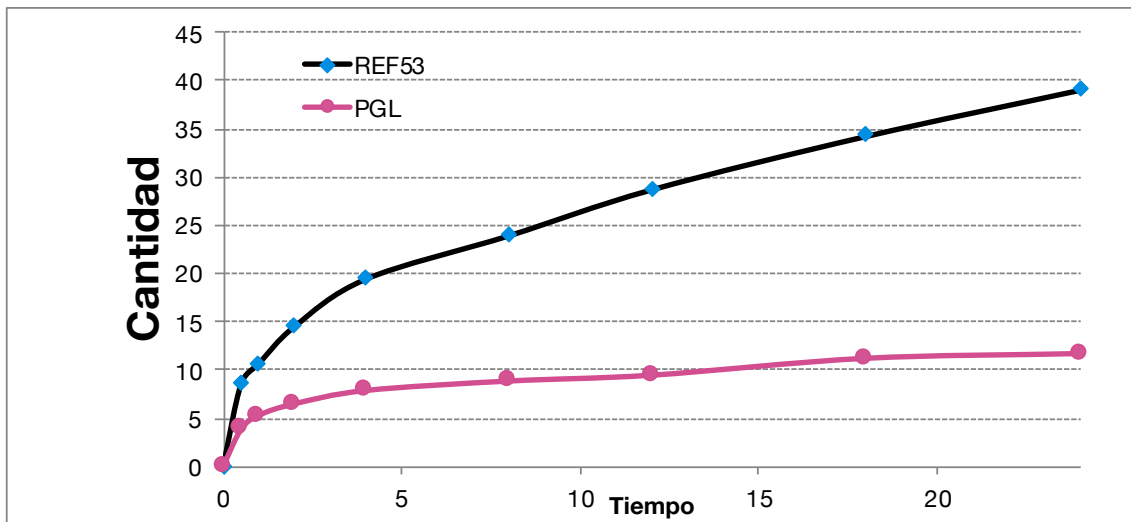


Gráficos 6-AR, 6-AS. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de TCP.

6.2.1.7. Propilenglicol (PGL).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	42,91 μg	3,78 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,55	7,57	1,92	3,85
1 h	58,94 μg	5,23 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,76	2,90	2,65	4,12
2 h	71,83 μg	6,42 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,93	1,19	2,72	2,15
4 h	86,68 μg	7,80 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,12	0,69	1,71	0,82
8 h	96,84 μg	8,77 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,27	0,24	1,51	0,19
12 h	102,70 μg	9,37 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,35	0,15	2,19	0,18
18 h	121,46 μg	11,12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,61	0,29	1,71	0,09
24 h	125,76 μg	11,60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,68	0,08	2,25	0,11

Tabla 6-AC. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con PGL al 5% p/p.

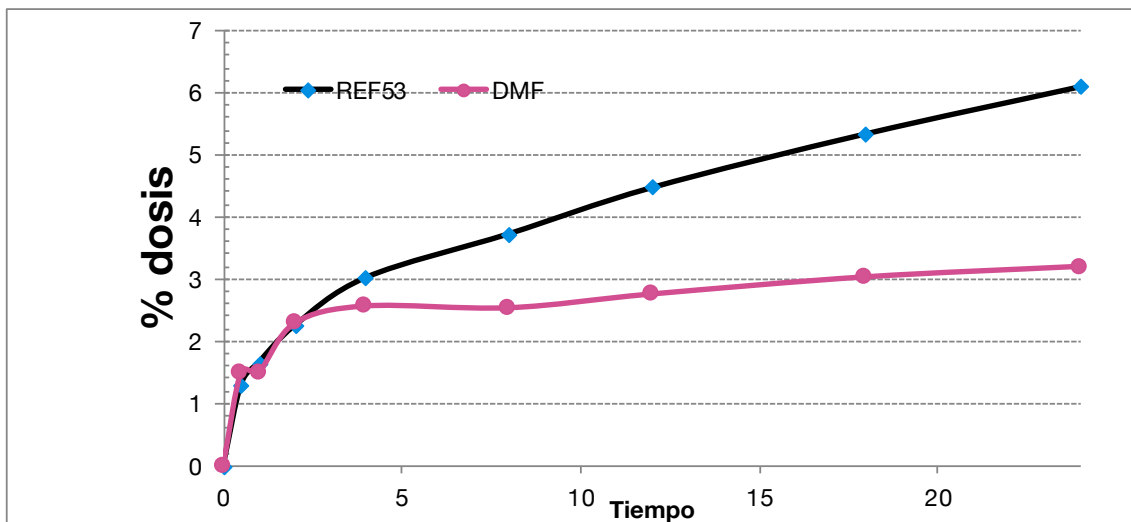
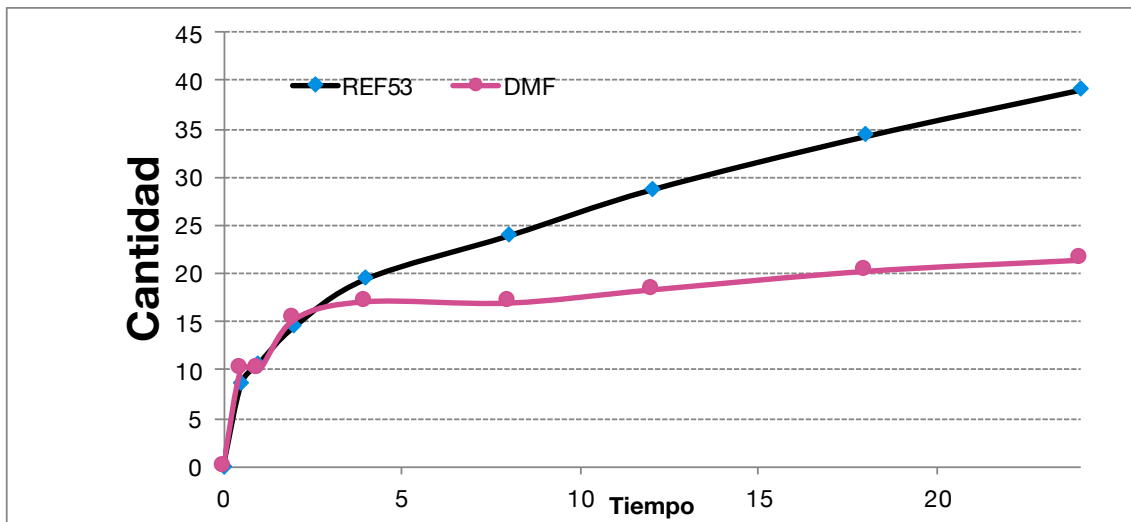


Gráficos 6-AT, 6-AU. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de PGL.

6.2.1.8. Dimetilformamida (DMF).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	114,43 μg	10,09 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,50	20,18	2,09	4,18
1 h	112,08 μg	9,98 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,50	-0,21	2,46	2,47
2 h	171,09 μg	15,29 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,28	5,30	2,48	0,47
4 h	190,23 μg	17,12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,56	0,92	4,47	1,25
8 h	186,72 μg	16,98 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,53	-0,04	2,34	0,58
12 h	200,39 μg	18,35 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,75	0,34	2,78	0,40
18 h	220,32 μg	20,29 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,03	0,32	2,62	0,22
24 h	231,27 μg	21,45 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,20	0,19	1,65	0,25

Tabla 6-AD. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con DMF al 5% p/p.

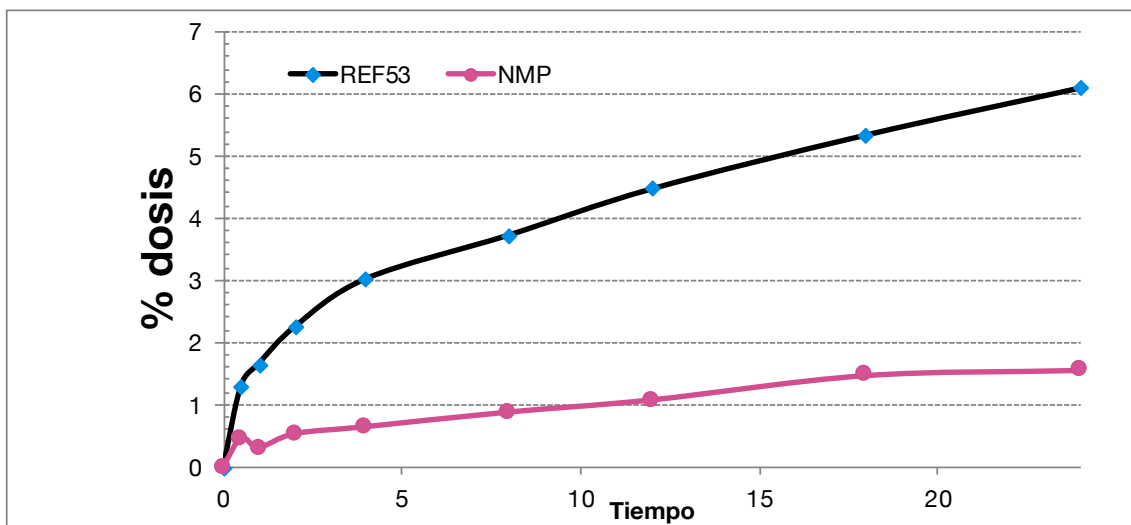
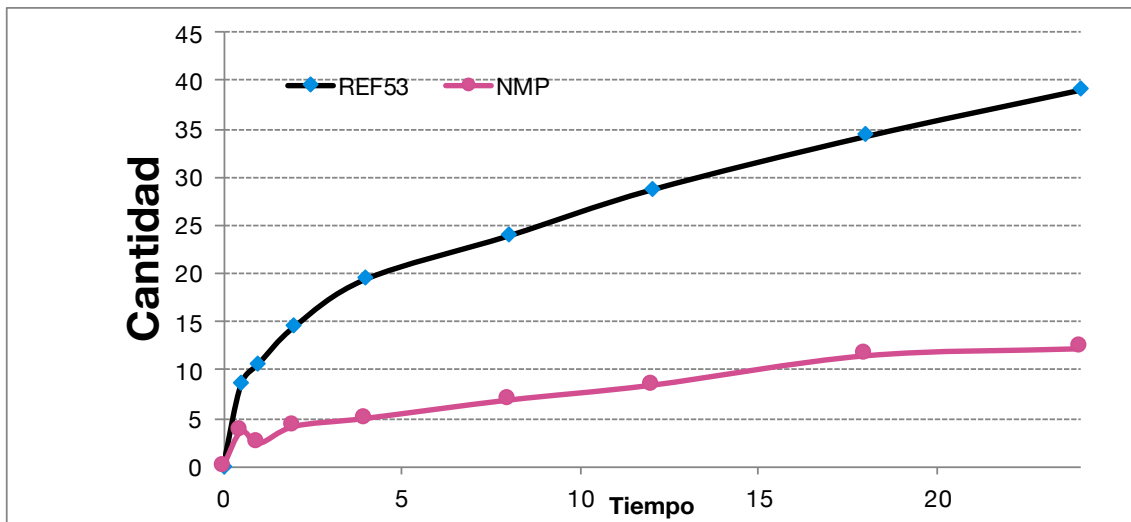


Gráficos 6-AV, 6-AW. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de DMF.

6.2.1.9. N-metil-2-pirrolidona (NMP).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	40,96 μg	3,61 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,46	7,22	2,92	5,85
1 h	26,50 μg	2,37 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,31	-2,48	1,94	2,91
2 h	46,43 μg	4,15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,53	1,78	2,90	1,34
4 h	55,42 μg	4,99 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,65	0,42	2,08	0,90
8 h	76,52 μg	6,90 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,89	0,48	1,52	0,18
12 h	93,32 μg	8,45 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,09	0,39	1,60	0,03
18 h	127,32 μg	11,53 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,48	0,51	2,12	0,13
24 h	134,35 μg	12,26 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,57	0,12	1,16	0,17

Tabla 6-AE. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con NMP al 5% p/p.

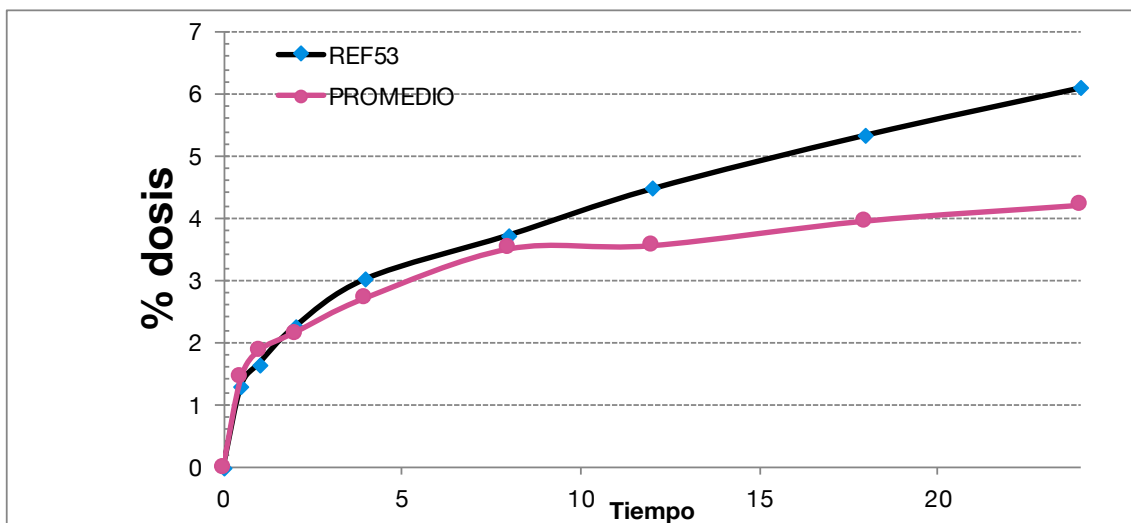
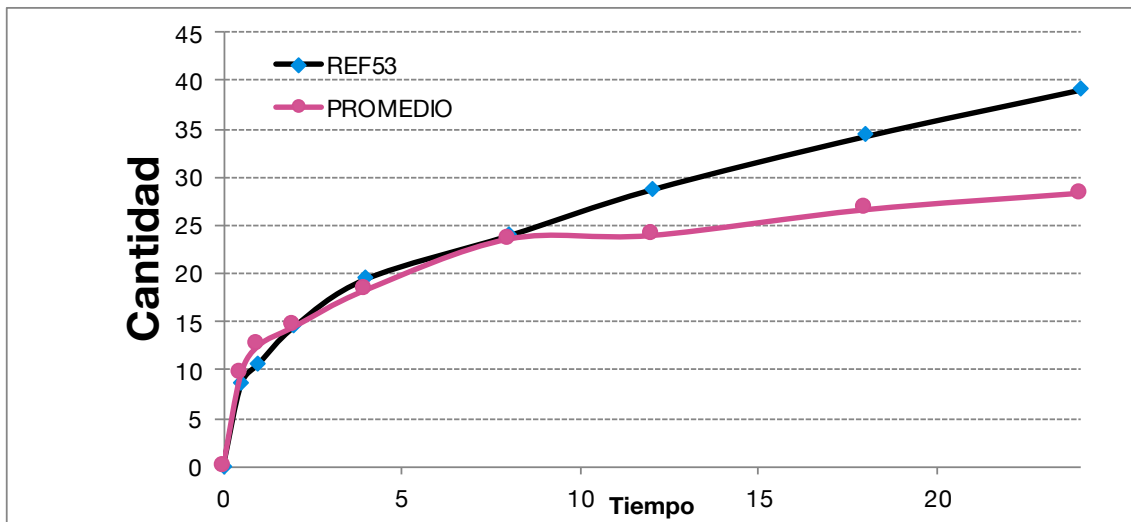


Gráficos 6-AX, 6-AY. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de NMP.

6.2.1.10. Dimetilsulfóxido (DMSO).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	108,95 μg	9,61 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,44	19,21	5,14	10,28
1 h	141,00 μg	12,53 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,87	5,84	5,62	2,22
2 h	161,71 μg	14,48 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,16	1,95	5,17	1,40
4 h	203,13 μg	18,27 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,73	1,90	4,28	0,93
8 h	260,96 μg	23,55 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,52	1,32	6,01	0,60
12 h	262,53 μg	23,92 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,57	0,09	5,96	0,62
18 h	290,27 μg	26,60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,97	0,45	6,16	0,09
24 h	306,68 μg	28,30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,22	0,28	6,23	0,15

Tabla 6-AF. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con DMSO al 5% p/p.

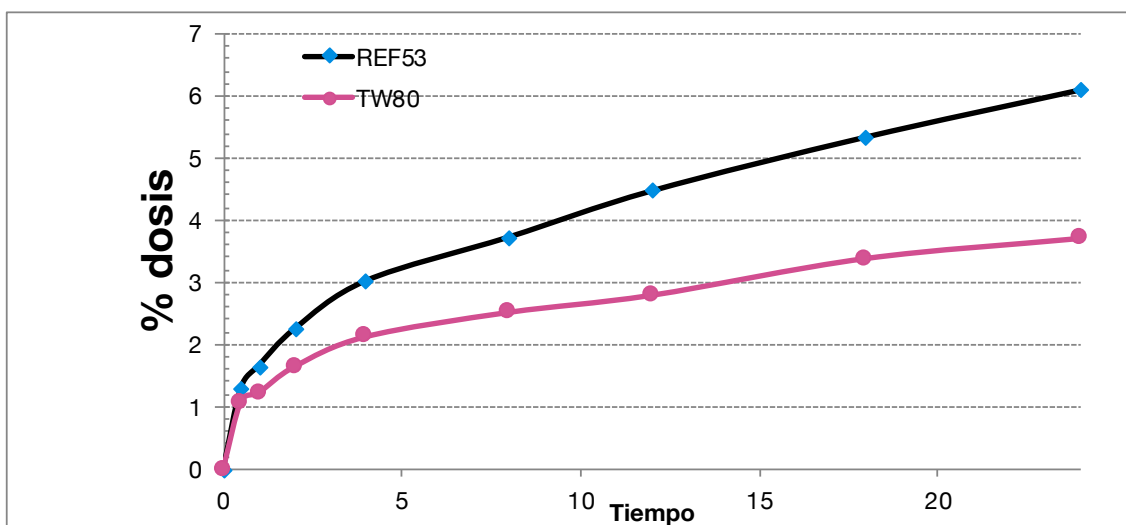
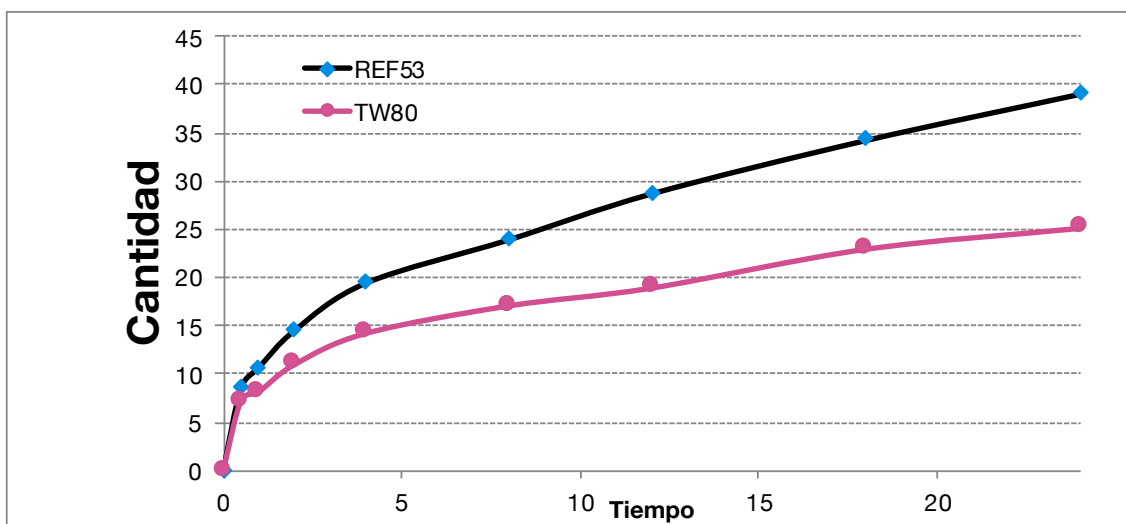


Gráficos 6-AZ, 6-BA. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de DMSO.

6.2.1.11. Tween 80 (TW80).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	81,99 μg	7,23 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,09	14,46	3,17	6,34
1 h	91,76 μg	8,16 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,22	1,87	3,31	0,39
2 h	123,02 μg	11,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,64	2,84	3,55	0,38
4 h	158,58 μg	14,24 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,13	1,62	3,65	0,60
8 h	189,45 μg	17,11 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,52	0,72	2,07	0,83
12 h	208,60 μg	18,96 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,80	0,46	2,12	0,44
18 h	252,37 μg	23,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,39	0,67	1,87	0,06
24 h	274,64 μg	25,19 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,72	0,36	1,78	0,21

Tabla 6-AG. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con TW80 al 5% p/p.

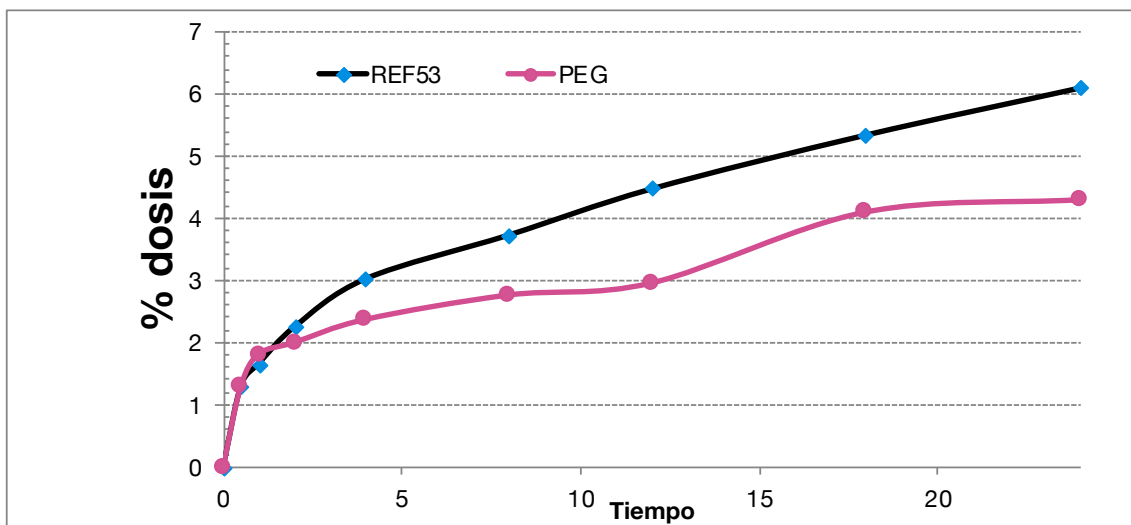
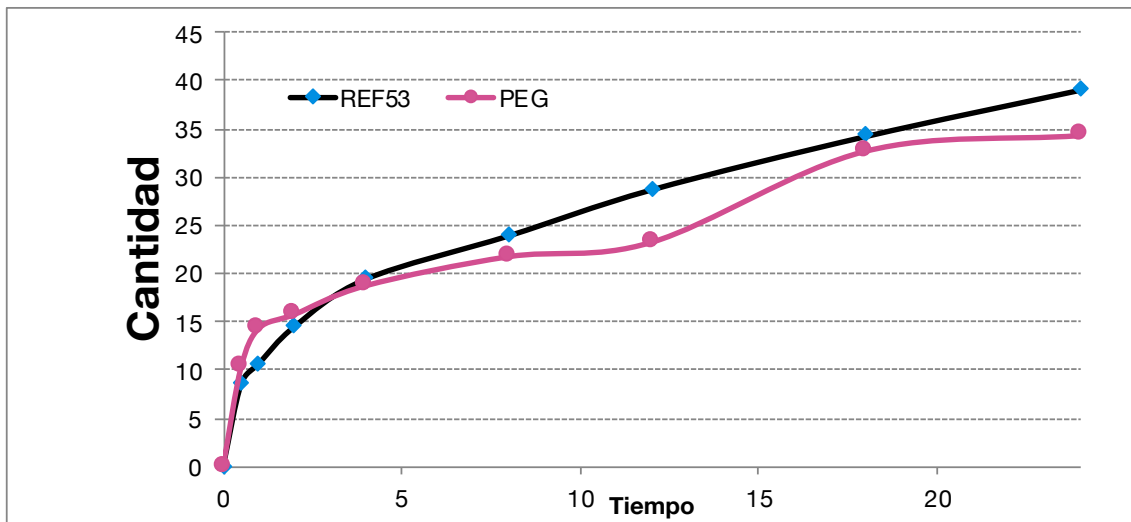


Gráficos 6-BB, 6-BC. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de TW80.

6.2.1.12. Polietilenglicol 400 (PEG).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	116,38 μg	10,26 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,30	20,52	6,72	13,44
1 h	160,93 μg	14,29 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,81	8,06	8,28	4,50
2 h	175,78 μg	15,74 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,99	1,45	8,08	0,28
4 h	207,82 μg	18,72 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,37	1,49	7,85	1,58
8 h	239,86 μg	21,73 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,76	0,75	8,11	0,25
12 h	254,32 μg	23,22 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,95	0,37	7,64	0,14
18 h	359,05 μg	32,68 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,09	1,58	19,76	2,29
24 h	373,90 μg	34,30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,29	0,27	21,21	0,26

Tabla 6-AH. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con PEG al 5% p/p.

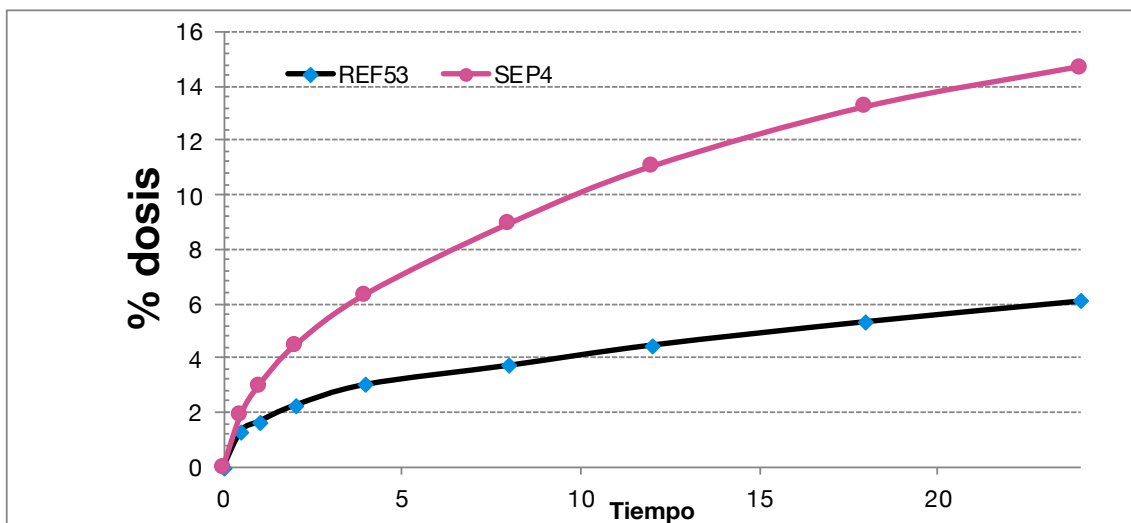
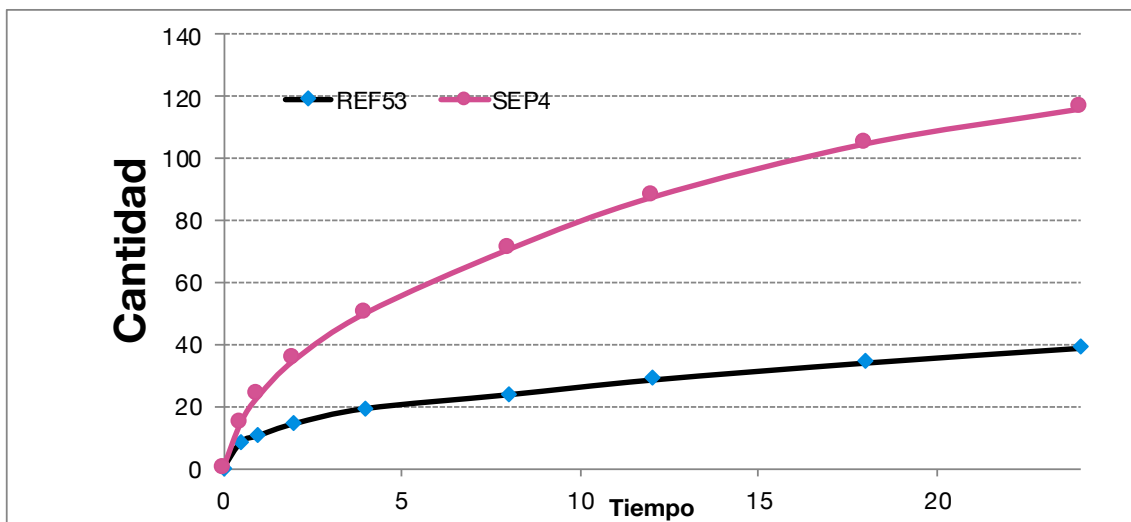


Gráficos 6-BD, 6-BE. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de PEG.

6.2.1.13. SEPITRAP™ 4000 (SEP4).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	168,35 μg	14,84 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,92	29,69	7,36	14,72
1 h	263,31 μg	23,37 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,97	17,04	3,81	8,07
2 h	391,87 μg	34,93 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,44	11,57	4,64	1,32
4 h	560,29 μg	50,13 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	6,33	7,60	6,41	1,84
8 h	787,33 μg	70,64 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	8,92	5,13	7,24	0,45
12 h	969,82 μg	87,43 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	11,03	4,20	9,81	0,69
18 h	1157,00 μg	104,79 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	13,23	2,89	10,03	0,24
24 h	1272,66 μg	116,01 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	14,70	1,87	7,77	1,26

Tabla 6-AI. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con SEP4 al 5% p/p.

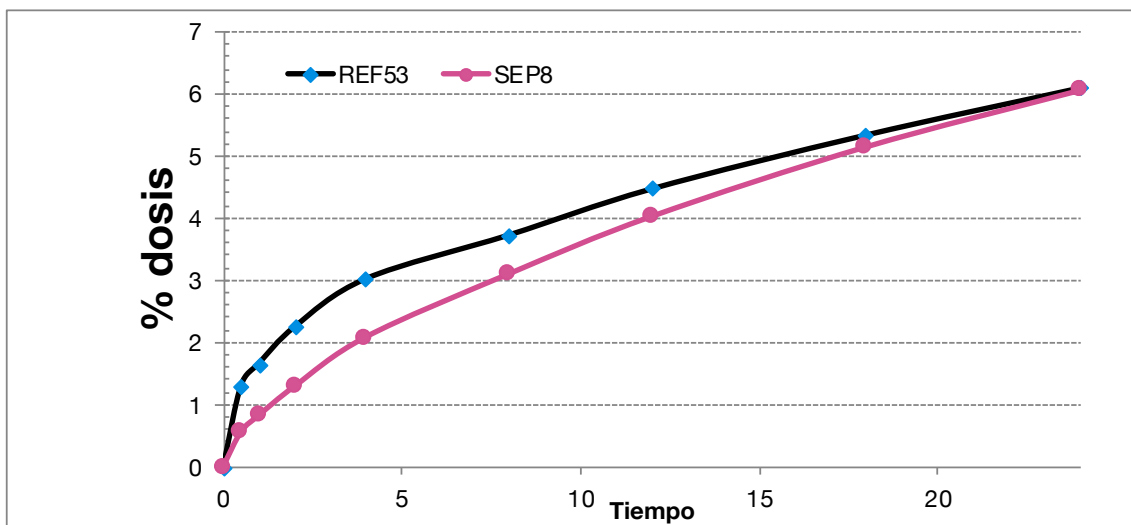
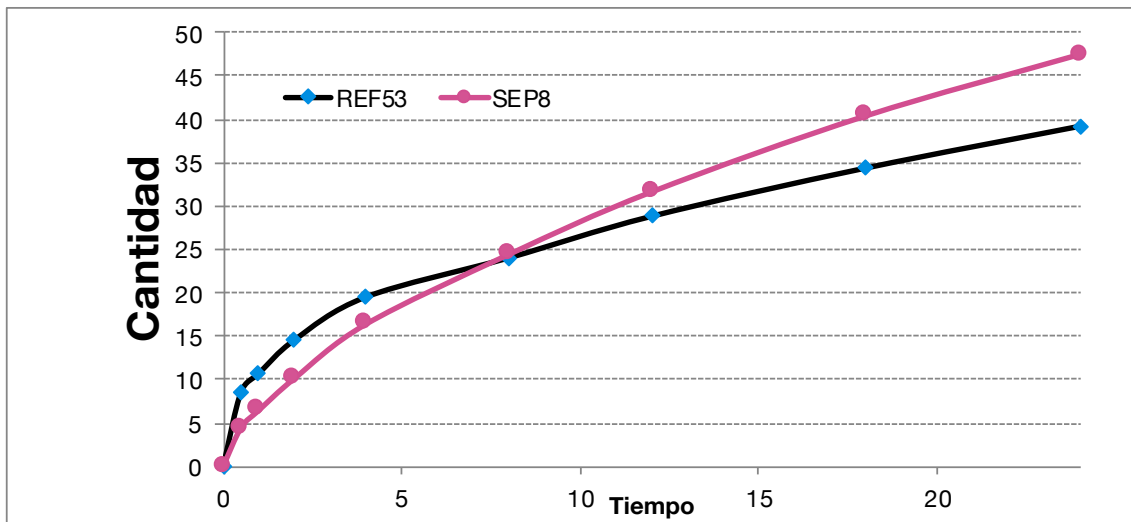


Gráficos 6-BF, 6-BG. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de SEP4.

6.2.1.14. SEPITRAP™ 80 (SEP8).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	49,95 μg	4,40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,56	8,81	1,91	3,83
1 h	72,22 μg	6,41 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,82	4,02	1,44	1,81
2 h	113,25 μg	10,09 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,29	3,68	1,76	2,46
4 h	182,81 μg	16,33 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,09	3,12	2,71	0,50
8 h	271,91 μg	24,34 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,10	2,00	4,62	0,66
12 h	350,84 μg	31,54 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,03	1,80	4,13	0,30
18 h	446,58 μg	40,29 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,15	1,46	5,06	0,18
24 h	522,39 μg	47,37 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	6,06	1,18	4,89	0,05

Tabla 6-AJ. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con SEP8 al 5% p/p.

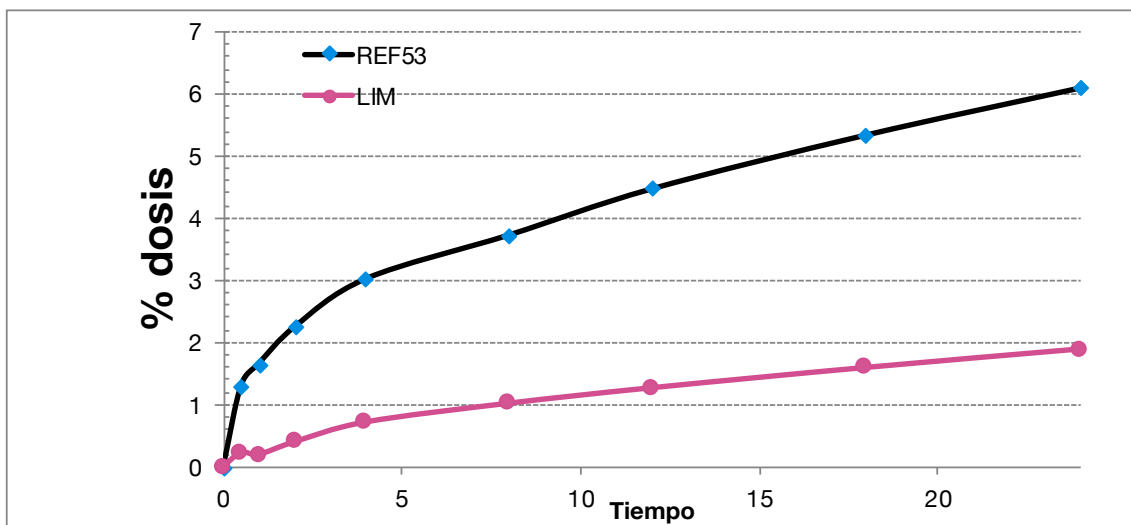
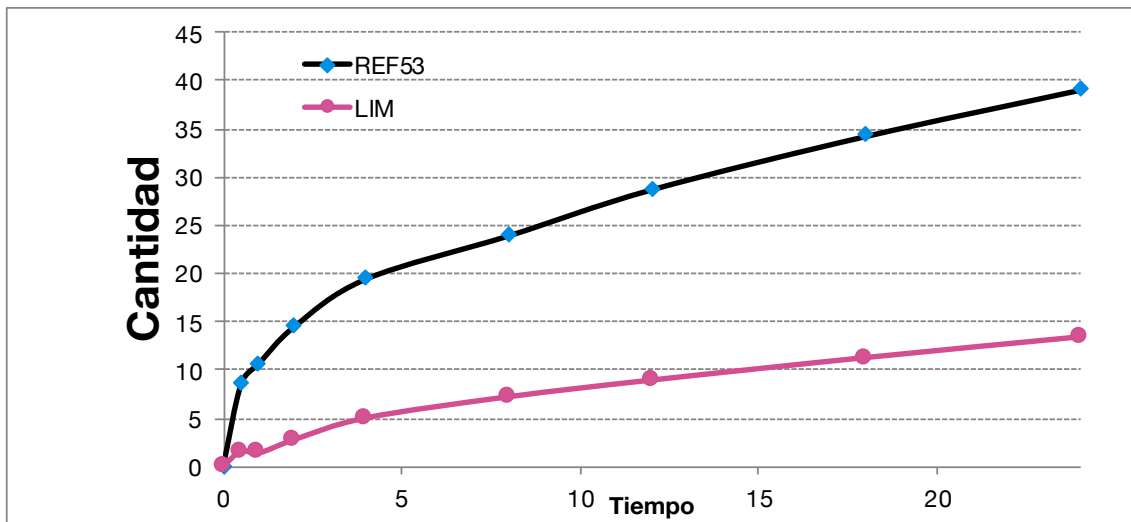


Gráficos 6-BH, 6-BI. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de SEP8.

6.2.1.15. D-Limoneno (LIM).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	17,51 μg	1,54 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,22	3,09	1,09	2,19
1 h	15,17 μg	1,35 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,19	-0,38	0,33	2,29
2 h	30,80 μg	2,74 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,39	1,39	0,95	0,95
4 h	55,81 μg	4,98 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,71	1,12	1,67	0,53
8 h	80,04 μg	7,16 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,01	0,55	1,83	0,48
12 h	98,79 μg	8,89 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,26	0,43	1,47	0,31
18 h	124,19 μg	11,21 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,59	0,39	1,35	0,22
24 h	147,25 μg	13,36 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,89	0,36	2,86	0,26

Tabla 6-AK. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con LIM al 5% p/p.

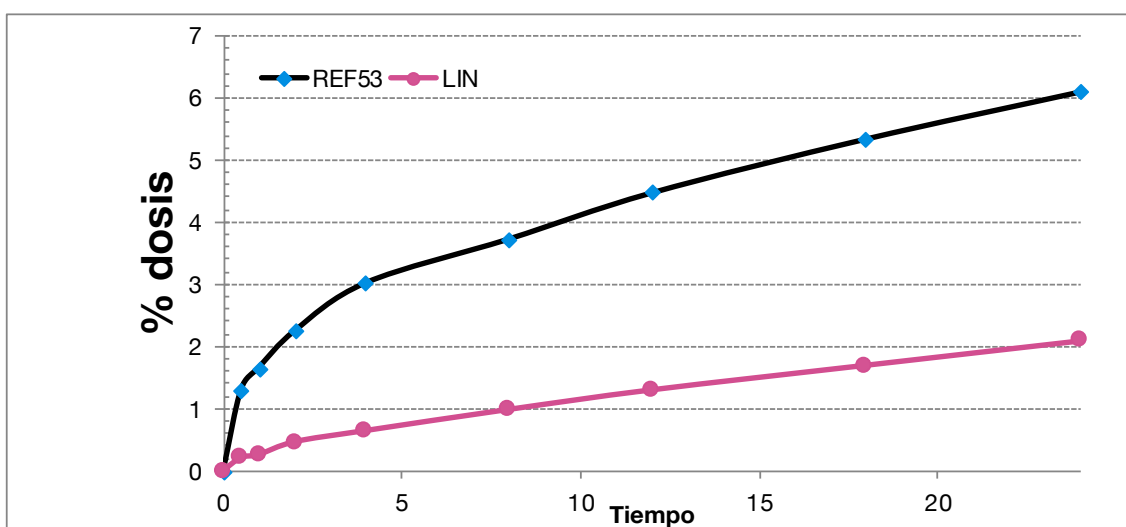
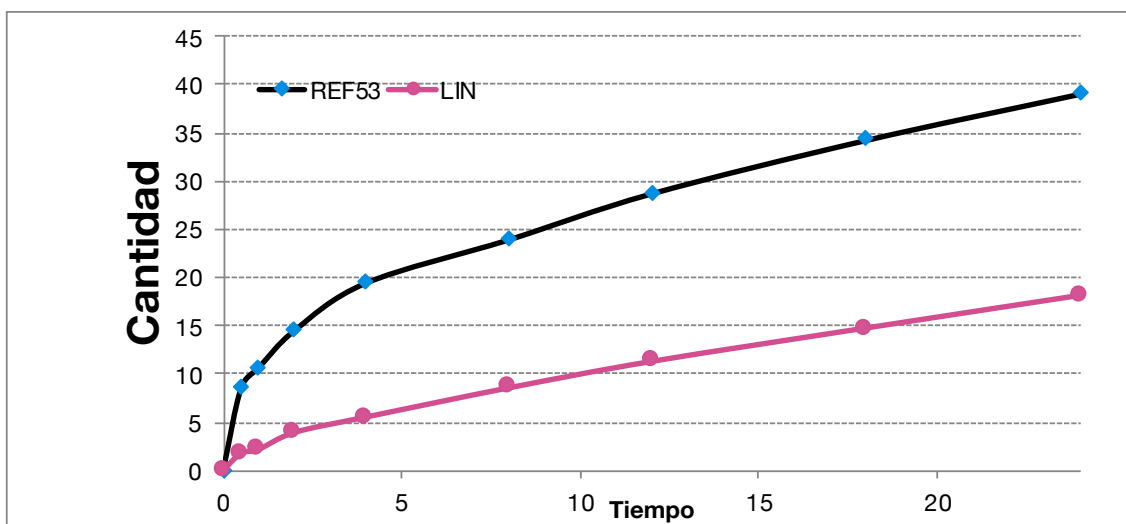


Gráficos 6-BJ, 6-BK. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de LIM.

6.2.1.16. Linalol (LIN).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	19,47 μg	1,72 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,21	3,43	1,41	2,82
1 h	24,16 μg	2,15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,26	0,86	1,62	1,09
2 h	43,70 μg	3,89 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,46	1,74	2,77	1,38
4 h	61,28 μg	5,48 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,64	0,79	2,70	0,08
8 h	94,89 μg	8,50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,98	0,75	1,68	0,38
12 h	124,98 μg	11,23 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,30	0,68	1,95	0,25
18 h	162,88 μg	14,69 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,70	0,58	2,18	0,10
24 h	199,61 μg	18,07 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,09	0,56	3,12	0,19

Tabla 6-AL. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con LIN al 5% p/p.

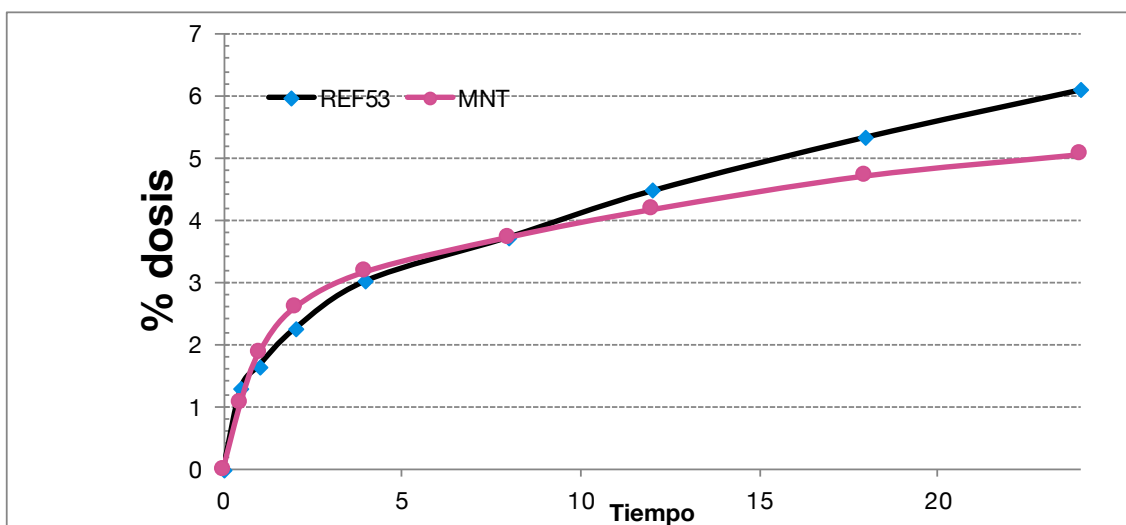
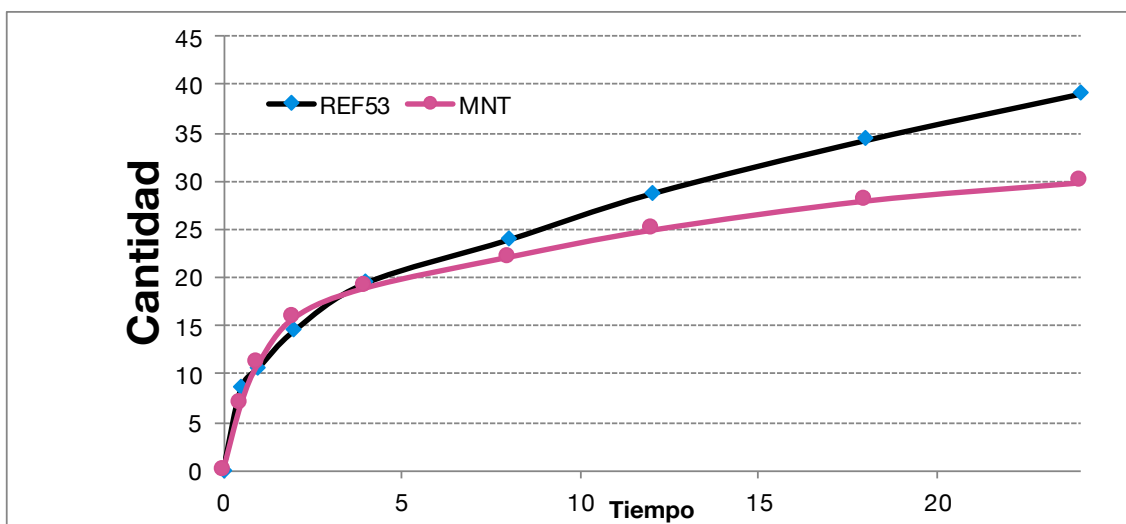


Gráficos 6-BL, 6-BM. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de LIN.

6.2.1.17. Mentol (MNT).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	78,08 μg	6,88 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,09	13,77	4,88	9,76
1 h	125,76 μg	11,16 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,86	8,54	6,22	4,09
2 h	177,73 μg	15,85 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,59	4,69	6,37	3,79
4 h	210,95 μg	18,94 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,17	1,54	7,98	1,95
8 h	244,94 μg	22,12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,72	0,80	8,49	0,15
12 h	274,25 μg	24,92 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,17	0,70	9,23	0,31
18 h	305,90 μg	27,95 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,71	0,51	9,10	0,10
24 h	324,27 μg	29,84 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,06	0,31	9,05	0,09

Tabla 6-AM. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con MNT al 5% p/p.

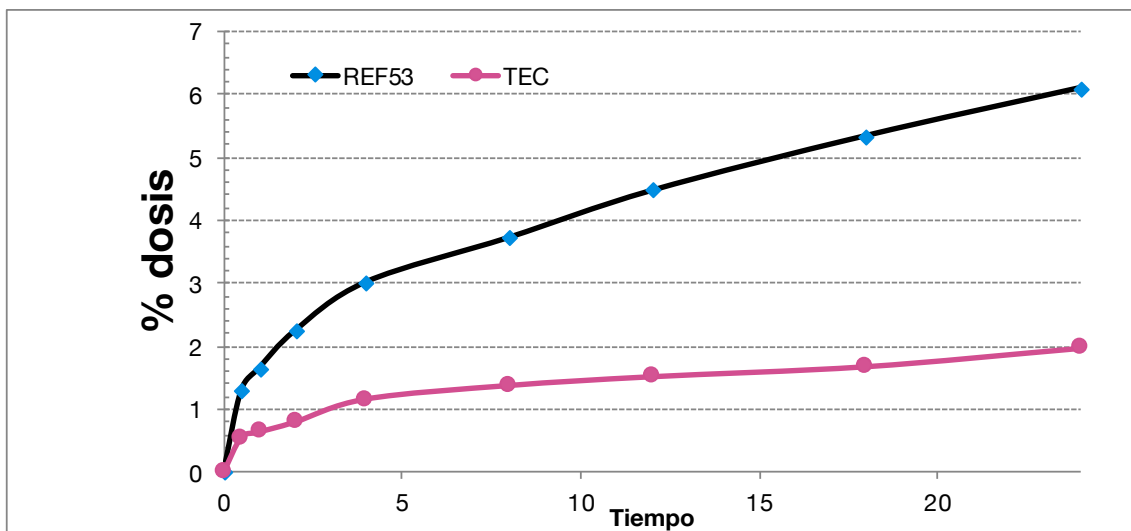
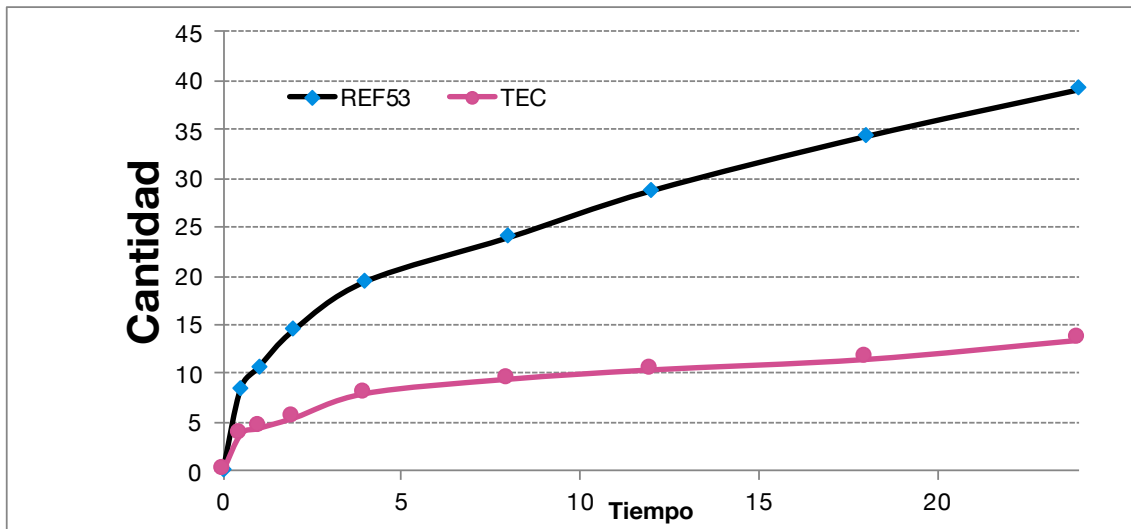


Gráficos 6-BN, 6-BO. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de MNT.

6.2.1.18. Citrato de trietilo (TEC).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	42,91 μg	3,78 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,55	7,57	1,13	2,25
1 h	49,56 μg	4,41 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,65	1,25	1,03	0,46
2 h	61,28 μg	5,48 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,80	1,08	1,61	0,72
4 h	89,03 μg	7,99 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,17	1,25	1,44	0,38
8 h	104,66 μg	9,44 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,38	0,36	1,69	0,14
12 h	114,43 μg	10,40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,52	0,24	1,95	0,12
18 h	125,37 μg	11,46 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,68	0,18	1,69	0,09
24 h	146,47 μg	13,43 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,97	0,33	2,23	0,17

Tabla 6-AN. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con TEC al 5% p/p.

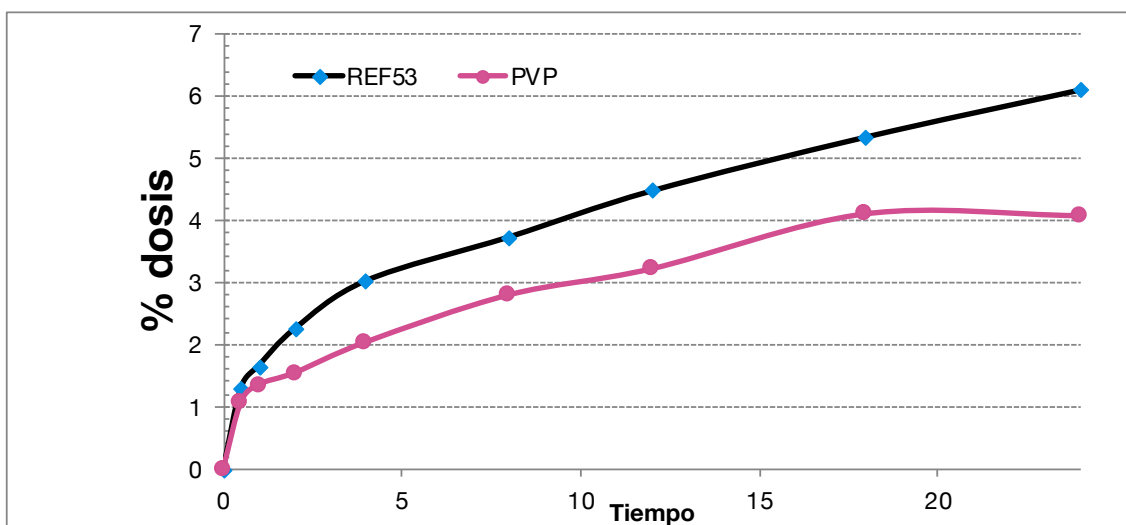
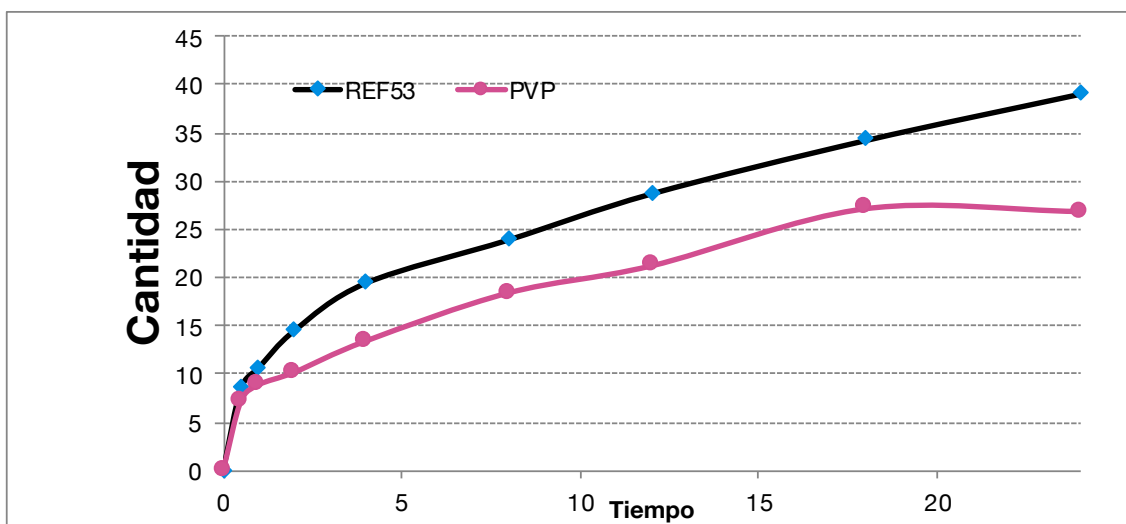


Gráficos 6-BP, 6-BQ. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de TEC.

6.2.1.19. Polivinilpirrolidona (PVP).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	81,60 μg	7,20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,08	14,39	1,94	3,87
1 h	99,58 μg	8,85 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,35	3,31	2,42	6,87
2 h	113,25 μg	10,15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,54	1,29	0,98	2,39
4 h	148,81 μg	13,38 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,03	1,62	1,28	0,38
8 h	203,91 μg	18,37 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,79	1,25	1,57	0,08
12 h	233,61 μg	21,17 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,21	0,70	2,40	0,37
18 h	298,48 μg	27,09 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,10	0,99	1,47	0,30
24 h	292,23 μg	26,81 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,07	-0,05	2,30	0,34

Tabla 6-AO. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con PVP al 5% p/p.

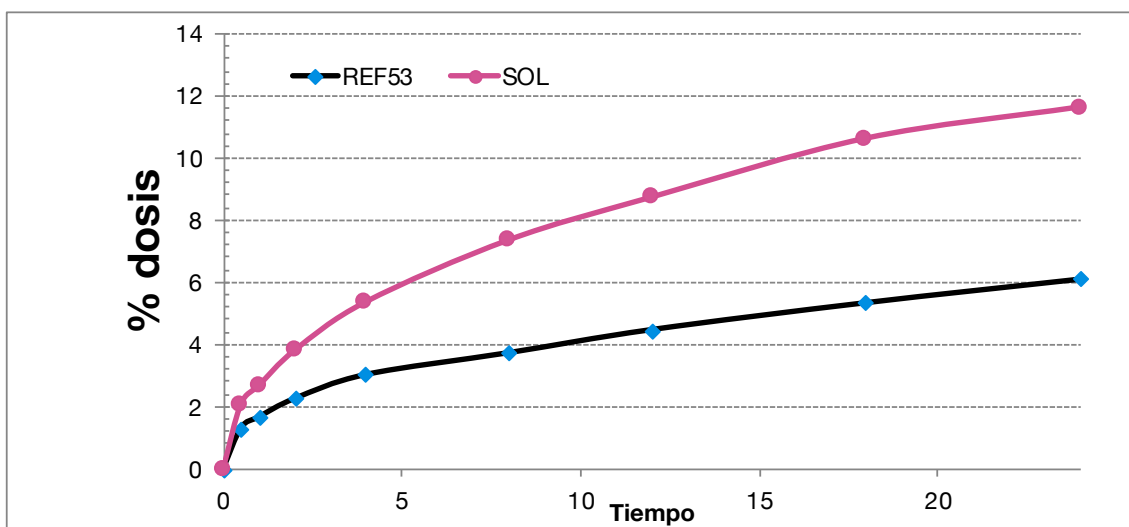
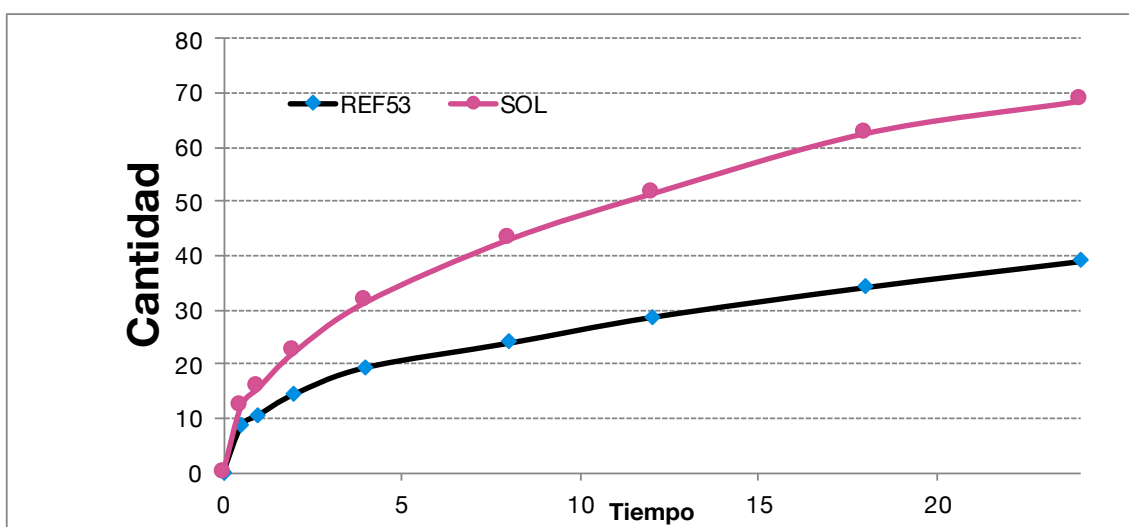


Gráficos 6-BR, 6-BS. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de PVP.

6.2.1.20. Soluplus (SOL).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	137,87 μg	12,16 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,08	24,31	2,24	4,48
1 h	175,78 μg	15,62 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,67	6,93	2,47	0,96
2 h	248,85 μg	22,22 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,79	6,60	3,70	1,51
4 h	350,84 μg	31,43 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,36	4,61	4,65	0,75
8 h	447,75 μg	42,98 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	7,35	2,21	4,00	0,29
12 h	569,67 μg	51,43 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	8,73	2,79	4,82	0,26
18 h	690,81 μg	62,61 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	10,62	1,86	5,31	0,13
24 h	751,38 μg	68,56 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	11,63	0,99	6,68	0,31

Tabla 6-AP. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con SOL al 5% p/p.

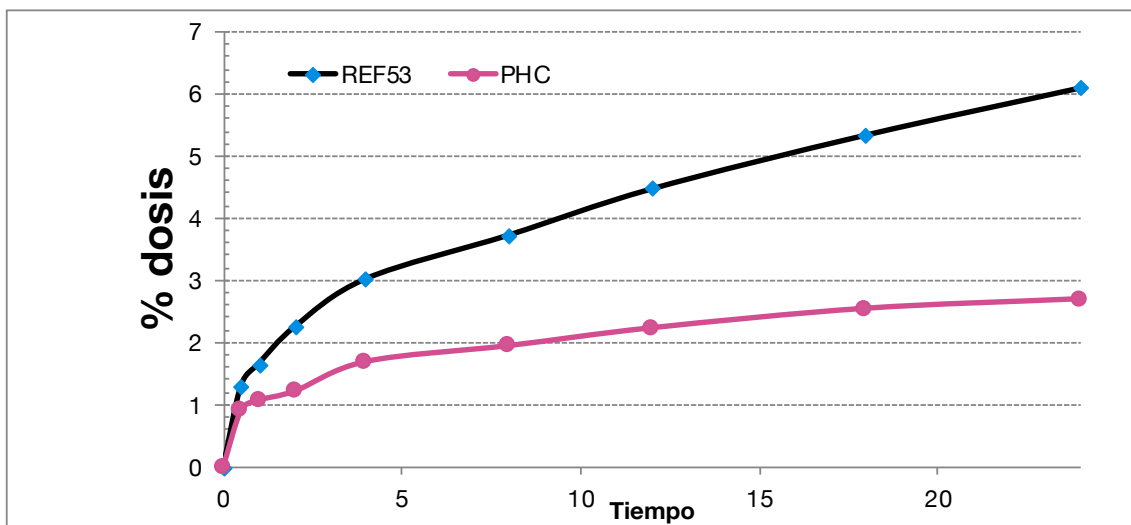
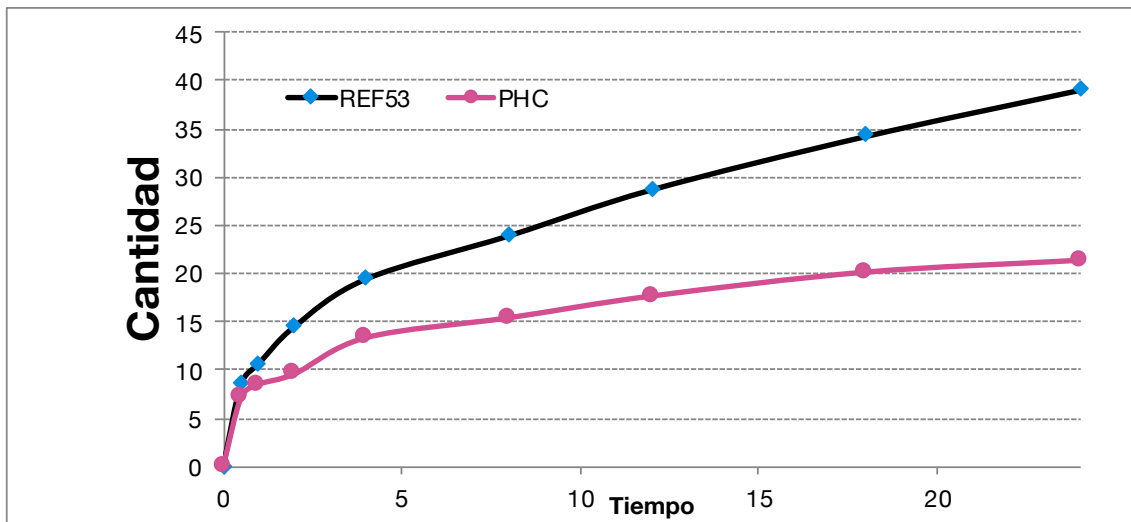


Gráficos 6-BT, 6-BU. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de SOL.

6.2.1.21. Pharmacoat HPMC 606 (PHC).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	80,43 μg	7,09 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,90	14,18	1,87	3,75
1 h	95,28 μg	8,47 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,07	2,76	1,94	2,98
2 h	106,61 μg	9,56 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,21	1,08	1,52	2,27
4 h	148,03 μg	13,30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,69	1,87	2,70	0,62
8 h	169,91 μg	15,36 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,95	0,52	2,15	0,15
12 h	193,75 μg	17,61 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,23	0,56	2,84	0,20
18 h	219,93 μg	20,09 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,55	0,41	3,25	0,14
24 h	231,66 μg	21,32 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,70	0,20	3,08	0,04

Tabla 6-AQ. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con PHC al 5% p/p.

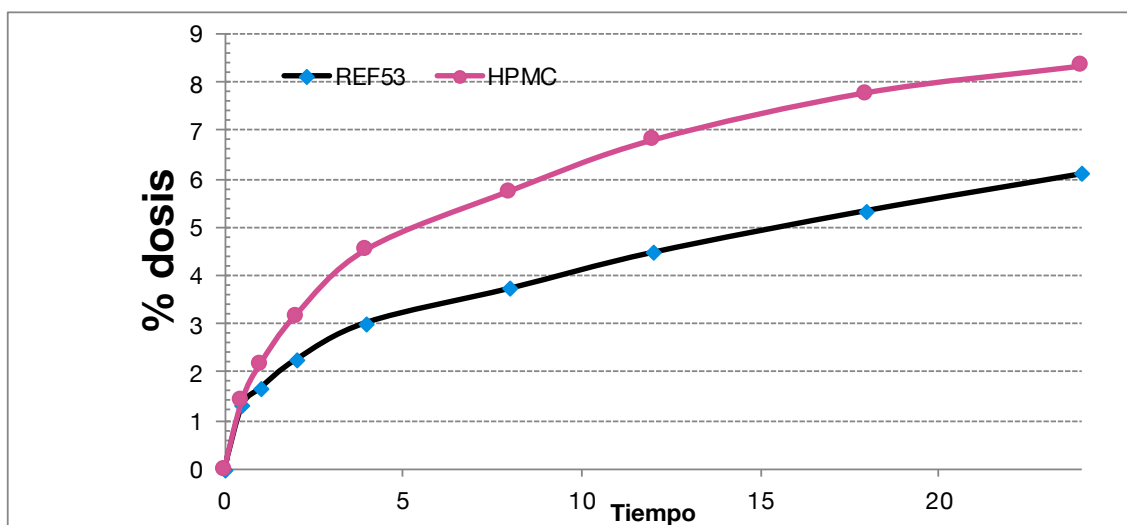
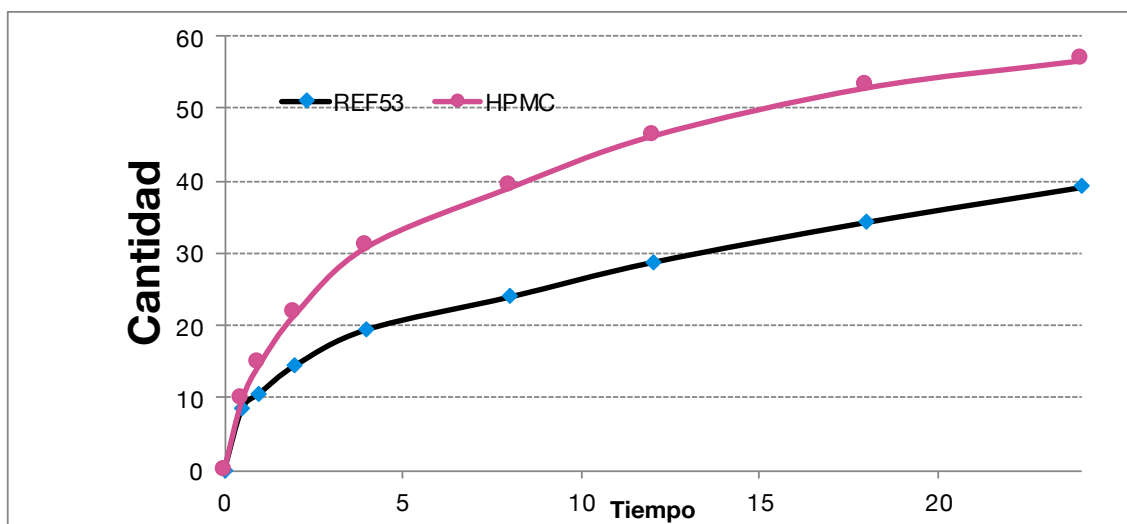


Gráficos 6-BV, 6-BW. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de PHC.

6.2.1.22. Hipromelosa 2910 (HPMC).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	109,74 μg	9,68 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,41	19,35	5,66	11,31
1 h	165,62 μg	14,70 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,15	10,05	4,35	4,01
2 h	242,60 μg	21,63 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,17	6,93	4,67	1,55
4 h	345,37 μg	30,91 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,54	4,64	6,15	1,27
8 h	434,86 μg	39,10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,75	2,05	5,90	0,39
12 h	511,84 μg	46,28 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	6,80	1,79	6,16	0,09
18 h	582,57 μg	52,96 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	7,78	1,11	6,49	0,17
24 h	619,30 μg	56,72 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	8,33	0,63	6,86	0,34

Tabla 6-AR. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con HPMC al 5% p/p.

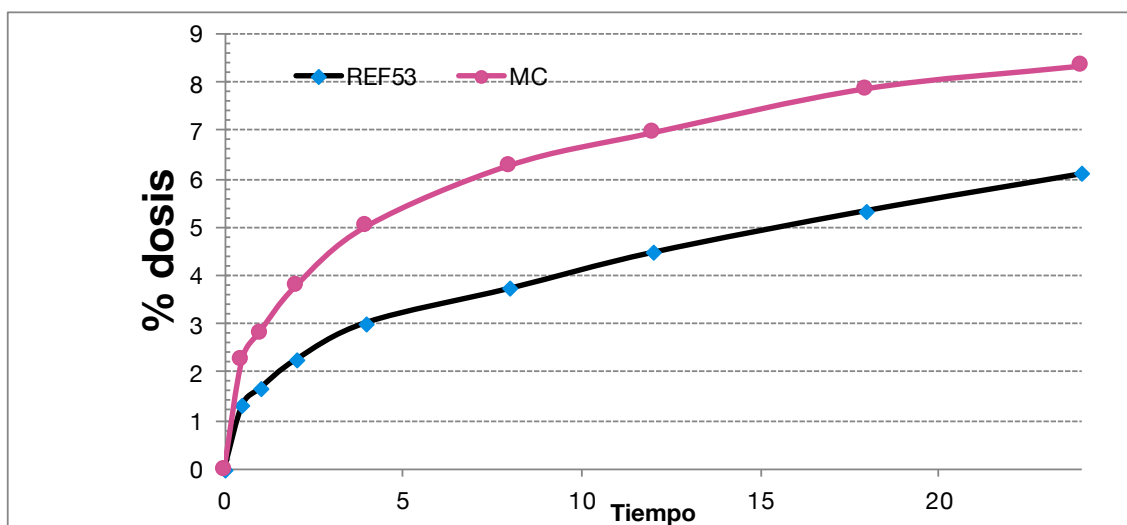
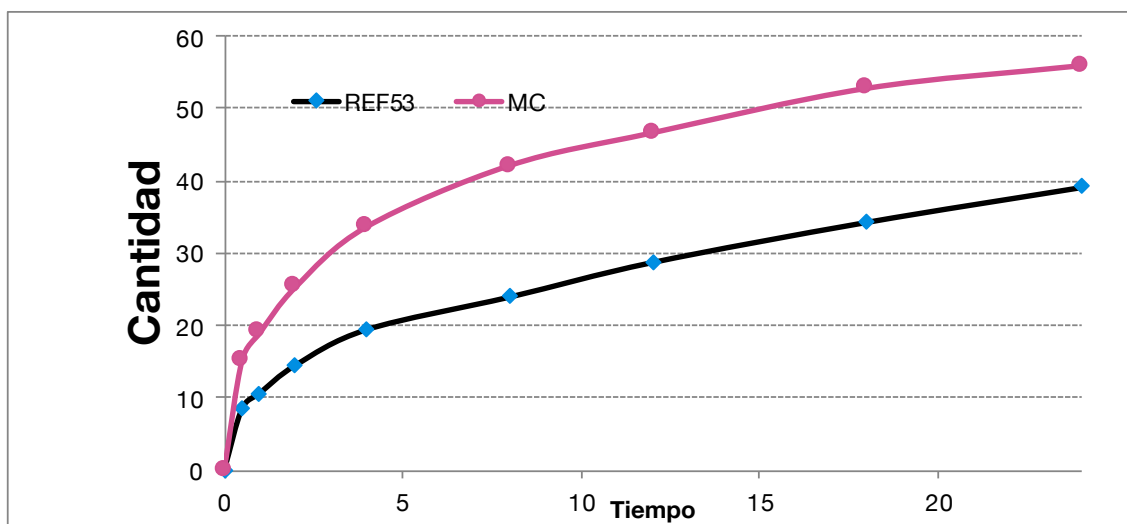


Gráficos 6-BX, 6-BY. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de HPMC.

6.2.1.23. Metilcelulosa 1000 (MC).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	171,48 μg	15,12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,26	30,24	1,95	3,91
1 h	212,90 μg	18,92 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,83	7,61	1,85	2,91
2 h	282,46 μg	25,24 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,78	6,32	2,23	0,41
4 h	374,29 μg	33,59 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,02	4,17	2,69	0,44
8 h	466,12 μg	42,02 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	6,28	2,11	2,40	0,36
12 h	512,62 μg	46,53 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	6,96	1,13	2,94	0,14
18 h	577,10 μg	52,67 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	7,87	1,02	3,09	0,13
24 h	606,79 μg	55,79 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	8,34	0,52	3,18	0,11

Tabla 6-AS. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con MC al 5% p/p.

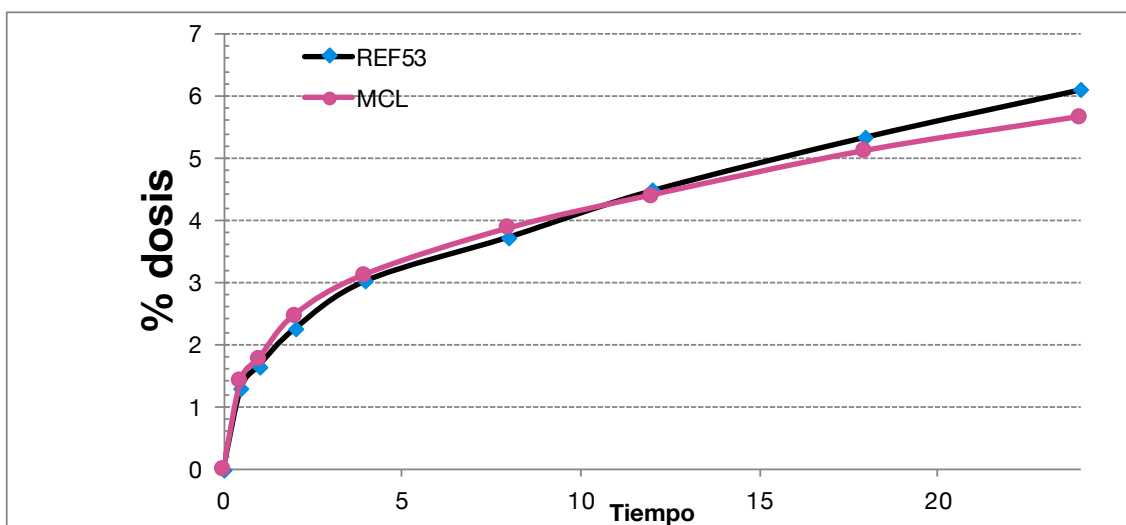
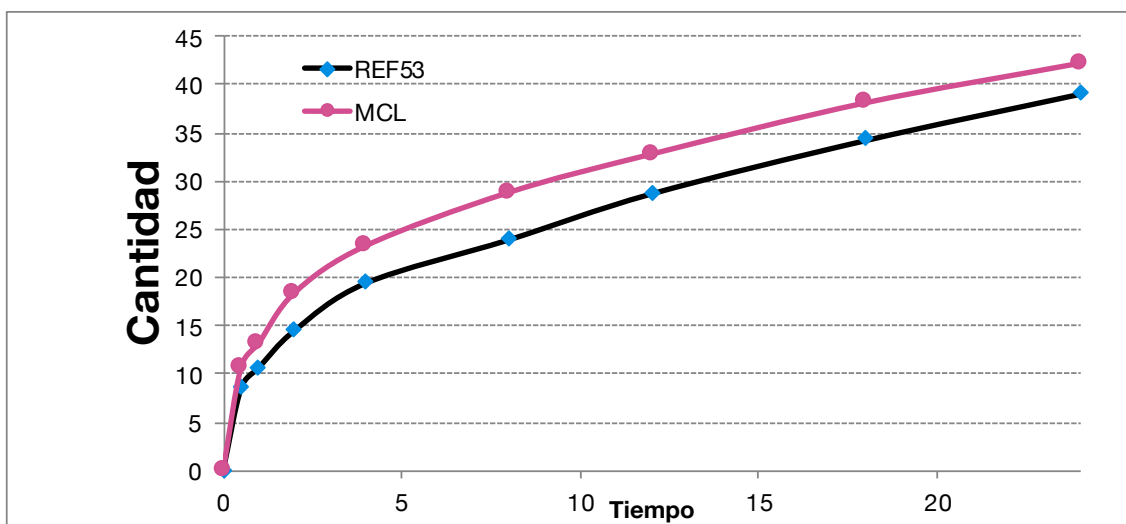


Gráficos 6-BZ, 6-CA. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de MC.

6.2.1.24. Methocel E4M (MCL).

Tiempo	Cantidad	Cantidad rel	% dosis	Rel. rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	SD CANT REL	SD% DOSIS
0 h	0,00 μg	0,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5 h	120,68 μg	10,64 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,43	21,28	9,20	18,40
1 h	148,03 μg	13,16 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1,77	5,04	10,22	2,85
2 h	205,47 μg	18,35 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2,47	5,20	8,79	2,02
4 h	258,62 μg	23,22 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,12	2,43	12,80	2,21
8 h	318,41 μg	28,72 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,86	1,37	11,90	0,23
12 h	360,22 μg	32,69 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,39	0,99	10,85	0,36
18 h	416,88 μg	38,00 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,11	0,89	11,95	0,26
24 h	459,08 μg	42,09 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,65	0,68	13,00	0,32

Tabla 6-AT. Resultados promedio del ensayo de liberación del polímero DT53 con MCL al 5% p/p.



Gráficos 6-CB, 6-CC. Representación de las curvas de liberación de los valores medios de MCL.

6.2.2. Análisis ANOVA de AUC%.

El análisis ANOVA de AUC% nos indica que hay diferencias significativas cuando hay presencia de cosolventes o excipientes en la formulación con el polímero DURO-TAK® 87-2353.

Promotor/excipiente	AUC_1	AUC_2	AUC_3	AUC_4	SD _{AUC}	Probabilidad AUC%
CHOL	22,25	62,49	57,91	61,21	19,24	0,002950
ETO	6,24	19,73	7,30	14,37	6,34	0,000003
OLE	63,97	166,17	174,15	91,81	54,57	0,458000
MCT	33,54	28,24	27,83	39,08	5,29	0,000010
ETH	27,61	25,57	26,67	29,45	1,64	0,000003
TCP	62,29	83,23	52,69	79,63	14,44	0,008550
PGL	21,84	36,48	36,77	33,33	7,02	0,000018
DMF	50,32	63,09	76,75	68,43	11,08	0,001900
NMP	34,61	27,82	16,42	24,29	7,57	0,000013
DMSO	61,82	80,63	75,08	110,21	20,44	0,121000
TW80	56,25	74,91	75,09	57,24	10,55	0,001940
PEG	117,35	39,83	80,53	63,44	32,63	0,164000
SEP4	207,06	233,79	264,34	267,24	28,40	0,000079
SEP8	88,91	99,09	82,57	92,26	6,88	0,090400
LIM	25,66	25,07	30,93	32,67	3,79	0,000005
LIN	29,16	25,06	23,54	41,57	8,18	0,000021
MNT	151,64	73,80	84,83	67,82	38,72	0,717000
TEC	26,95	35,57	38,50	37,54	5,27	0,000013
PVP	80,65	73,98	78,54	62,58	8,07	0,003420
SOL	250,80	180,72	160,83	185,47	39,05	0,003650
PHC	55,02	44,28	39,05	63,47	10,93	0,000334
HPMC	133,85	142,53	145,82	175,42	18,06	0,003340
MC	167,08	167,57	147,77	142,30	13,06	0,000481
MCL	83,04	77,38	83,36	156,71	37,83	0,923000

Tabla 6-AU. Resumen de cálculo de ANOVA para AUC% de los promotores y/o excipientes realizado con IBM® SPSS® Statistics versión 26.

6.2.3. Análisis ANOVA de AUC_{Q24}.

El análisis ANOVA de AUC_{Q24} nos indica que hay diferencias significativas cuando hay presencia de promotores o excipientes en la formulación con el polímero DURO-TAK® 87-2353.

Promotor/excipiente	AUC_1	AUC_2	AUC_3	AUC_4	SD _{AUC}	Probabilidad AUC _{Q24}
CHOL	1935,41	5057,42	4833,30	4737,22	1476,39	0,009790
ETO	607,25	223,73	585,02	1332,88	464,95	0,000015
OLE	4550,97	10641,41	11240,73	5972,16	3338,97	0,711000
MCT	2875,10	2564,47	2837,77	3191,97	256,94	0,000097
ETH	2443,69	2147,67	2187,09	2546,90	194,62	0,000048
TCP	5083,92	6569,34	4186,65	6541,41	1167,58	0,052000
PGL	1760,44	2830,33	2705,77	2786,33	509,47	0,000106
DMF	4004,53	4821,22	5136,51	5661,59	693,75	0,005430
NMP	2771,46	2559,25	1741,17	2024,49	474,34	0,000074
DMSO	4801,12	6101,77	5718,83	8285,44	1476,96	0,223000
TW80	4359,92	5502,92	5402,08	4959,02	520,72	0,004960
PEG	11329,89	3545,18	6398,42	5837,90	3276,11	0,717000
SEP4	20198,57	21024,15	21219,67	24847,49	2064,66	0,000015
SEP8	8520,79	8754,21	6511,70	8427,30	1037,02	0,410000
LIM	2115,70	1954,10	2317,97	2742,73	340,95	0,000056
LIN	2897,69	2556,35	2475,41	3740,04	578,16	0,000201
MNT	8286,94	6031,48	7910,73	3298,52	2280,10	0,431000
TEC	2046,59	2664,97	3039,50	2963,77	451,37	0,000111
PVP	6075,60	5351,51	5524,88	5182,03	387,56	0,010800
SOL	14665,24	12463,89	11654,66	13162,64	1277,51	0,000442
PHC	4844,38	4150,68	3742,15	5325,41	706,00	0,002800
HPMC	10146,04	10661,10	11492,37	13825,67	1627,05	0,004870
MC	12486,29	12356,99	11482,28	11056,98	689,42	0,000301
MCL	6822,85	6512,85	7349,93	13111,38	3127,23	0,555000

Tabla 6-AV. Resumen de cálculo de ANOVA para AUC_{Q24} de los promotores y/o excipientes realizado con IBM® SPSS® Statistics versión 26.

6.2.4. Análisis ANOVA de AUC_{QMAX} .

El análisis ANOVA de AUC_{QMAX} nos indica que hay diferencias significativas cuando hay presencia de promotores o excipientes en la formulación con el polímero DURO-TAK® 87-2353.

Promotor/excipiente	AUC_1	AUC_2	AUC_3	AUC_4	SD _{AUC}	Probabilidad AUC_{QMax}
CHOL	116,01	260,03	232,46	234,83	64,44	0,000619
ETO	57,52	23,99	46,50	100,80	32,24	0,000002
OLE	251,84	563,23	530,17	324,38	152,81	0,750000
MCT	149,33	181,11	143,24	158,46	16,61	0,000003
ETH	116,62	113,22	119,82	146,63	15,28	0,000002
TCP	324,08	345,61	244,09	346,44	48,43	0,004170
PGL	93,40	145,02	141,44	146,42	25,53	0,000004
DMF	227,20	233,08	243,01	269,58	18,75	0,000031
NMP	153,60	144,30	122,62	135,56	13,18	0,000002
DMSO	262,39	310,13	288,48	422,89	70,69	0,019100
TW80	256,57	298,87	299,76	287,59	20,19	0,000134
PEG	742,80	208,35	322,38	282,62	240,53	0,670000
SEP4	1208,25	1280,08	1374,83	1399,42	88,16	0,000002
SEP8	553,15	571,58	455,07	569,25	55,41	0,025000
LIM	153,10	121,48	135,15	196,16	32,48	0,000012
LIN	204,23	180,19	180,09	255,20	35,39	0,000052
MNT	424,39	309,77	414,05	205,57	102,60	0,097600
TEC	119,10	161,26	179,33	149,68	25,30	0,000006
PVP	337,04	290,06	311,33	277,64	26,04	0,000440
SOL	864,08	746,52	689,83	809,95	75,71	0,000179
PHC	252,28	221,50	207,37	286,04	34,95	0,000128
HPMC	567,94	596,03	667,19	741,74	77,83	0,003060
MC	653,49	659,38	637,79	580,40	36,08	0,000201
MCL	388,58	381,06	445,68	694,16	147,38	0,667000

Tabla 6-AW. Resumen de cálculo de ANOVA para AUC_{QMAX} de los promotores y/o excipientes realizado con IBM® SPSS® Statistics versión 26.

6.2.5. Comparativa/resumen ANOVA de AUC%, AUC_{Q24} y AUC_{QMAX}.

Para poder tener una visión más clara se ha representado los valores estadísticos de probabilidad de AUC%, AUC_{Q24} y AUC_{QMAX}.

Promotor/excipiente	Probabilidad AUC%	Probabilidad AUC _{Q24}	Probabilidad AUC _{QMax}
CHOL	0,002950	0,009790	0,000619
ETO	0,000003	0,000015	0,000002
OLE	0,458000	0,711000	0,750000
MCT	0,000010	0,000097	0,000003
ETH	0,000003	0,000048	0,000002
TCP	0,008550	0,052000	0,004170
PGL	0,000018	0,000106	0,000004
DMF	0,001900	0,005430	0,000031
NMP	0,000013	0,000074	0,000002
DMSO	0,121000	0,223000	0,019100
TW80	0,001940	0,004960	0,000134
PEG	0,164000	0,717000	0,670000
SEP4	0,000079	0,000015	0,000002
SEP8	0,090400	0,410000	0,025000
LIM	0,000005	0,000056	0,000012
LIN	0,000021	0,000201	0,000052
MNT	0,717000	0,43100	0,097600
TEC	0,000013	0,000111	0,000006
PVP	0,003420	0,010800	0,000440
SOL	0,003650	0,000442	0,000179
PHC	0,000334	0,002800	0,000128
HPMC	0,003340	0,00487	0,003060
MC	0,000481	0,000301	0,000201
MCL	0,923000	0,555000	0,667000

Tabla 6-AX. Tabla resumen con los resultados de probabilidad de AUC%, AUC_{Q24} y AUC_{QMAX} realizados con IBM® SPSS® Statistics versión 26.

Como se puede observar cada uno de los promotores o excipientes comparten resultados muy similares en el análisis de la probabilidad.

Para OLE, PEG, MNT y MCL, vemos que siempre $p > \alpha$ por lo que existen diferencias significativas. Sin embargo, encontramos que TCP difiere en cuanto AUC_{Q24} , pero esta probabilidad es muy próxima a $\alpha = 0,05$ con un valor de $p = 0,052$ por lo que nos indica que no hay diferencias en la cantidad liberada durante 24 horas y sin embargo hay diferencias en la curva de liberación y lo mismo pasa con DMF

DMSO y SEP8, tan sólo muestran diferencias significativas cuando comparamos AUC_{QMAX} , valores fácilmente explicables cuando observamos las curvas de liberación.

Para el resto de los promotores y/o excipientes vemos que $p < \alpha$, por lo que podemos afirmar que la hipótesis nula no es cierta, y esto nos indica que existen diferencias significativas, aunque no indica si mejora o no las curvas de liberación. Con lo cual ANOVA corrobora estadísticamente lo que podemos observar analizando las gráficas.

6.2.6. Naturaleza del promotor/excipiente.

En la Tabla 5-F, donde se pueden observar todos los promotores y excipientes utilizados, se puede apreciar como éstos han sido clasificado en función de su naturaleza química de manera que se pueda relacionar las posibles diferencias y similitudes en los perfiles de liberación con las distintas familias.

En el gráfico 6-CE se pueden observar las curvas de liberación de los 24 componentes ensayados.

El valor que se toma de referencia es el que corresponde a las muestras de polímero DT53 y ROP al 5% p/p sin ningún excipiente o promotor (se muestra de color rojo). Como se puede observar la gran mayoría de los compuestos ensayados producen más

retención del ROP, sin embargo, hay cinco compuestos que mejoran la curva de liberación, aumentando en algún caso notablemente.

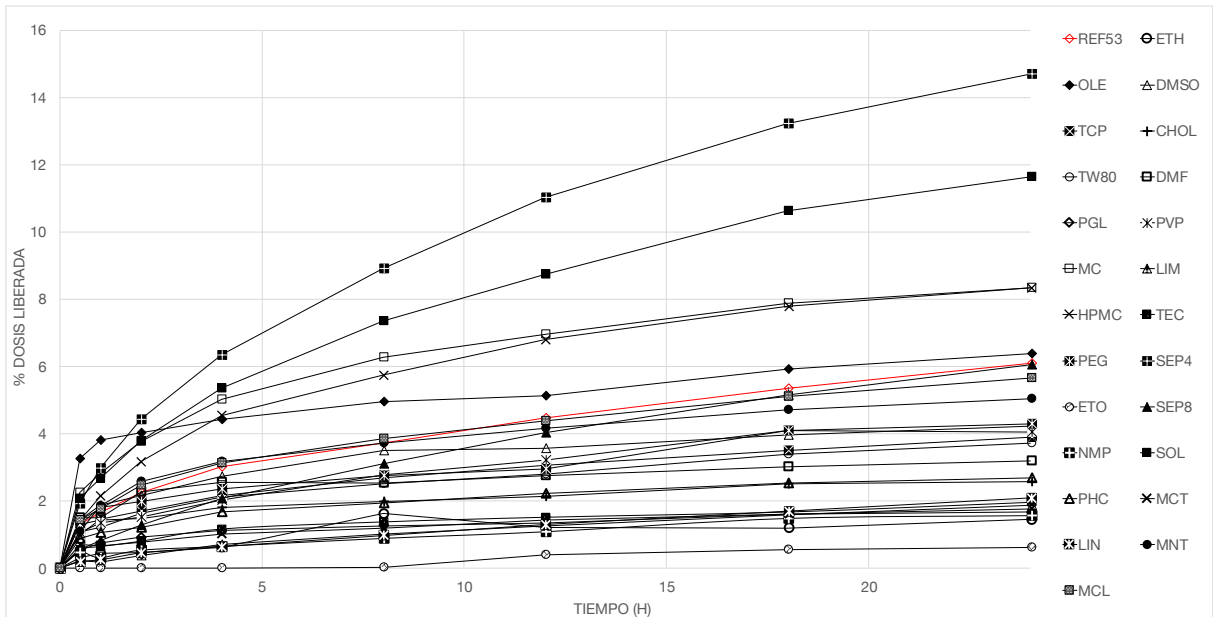


Gráfico 6-CD. Curvas de liberación de los 24 componentes ensayados en 24 horas.

Para facilitar la lectura, el análisis y la comprensión de los datos, éstos se han agrupado por familias y éstas se han representado dejando como referencia siempre el lote que corresponde a las muestras de polímero DT53 con ROP al 5% p/p.

Se ha resumido en la Tabla 6-AZ los resultados de porcentaje de dosis liberada, así como la cantidad liberada por unidad de superficie a las 24 h de cada uno de los promotores y/o excipientes ensayados; siempre utilizando como referencia siempre el lote que corresponde a las muestras de polímero DT53 con ROP al 5% p/p.

Promotor/excipiente	Porcentaje de dosis a 24 h	Cantidad rel. A 24 h
DT53 (referencia)	6,11%	39,09 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
CHOL	2,59%	18,59 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
ETO	0,63%	5,04 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
OLE	6,38%	36,80 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
MCT	1,77%	13,93 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
ETH	1,46%	10,94 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
TCP	3,91%	27,78 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
PGL	1,68%	11,60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
DMF	3,20%	21,45 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
NMP	1,57%	12,26 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
DMSO	4,22%	28,30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
TW80	3,72%	25,19 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
PEG	4,29%	34,30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
SEP4	14,70%	116,01 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
SEP8	6,06%	47,37 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
LIM	1,89%	13,36 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
LIN	2,09%	18,07 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
MNT	5,06%	29,84 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
TEC	1,97%	13,43 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
PVP	4,07%	26,81 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
SOL	11,63%	68,56 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
PHC	2,70%	21,32 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
HPMC	8,33%	56,72 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
MC	8,34%	55,79 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
MCL	5,65%	42,09 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

Tabla 6-AY. Resumen de los porcentajes de liberación totales y de las cantidades relativas expresadas en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ en 24 horas de ROP para cada uno de los promotores y excipientes.

6.2.6.1. Lípidos.

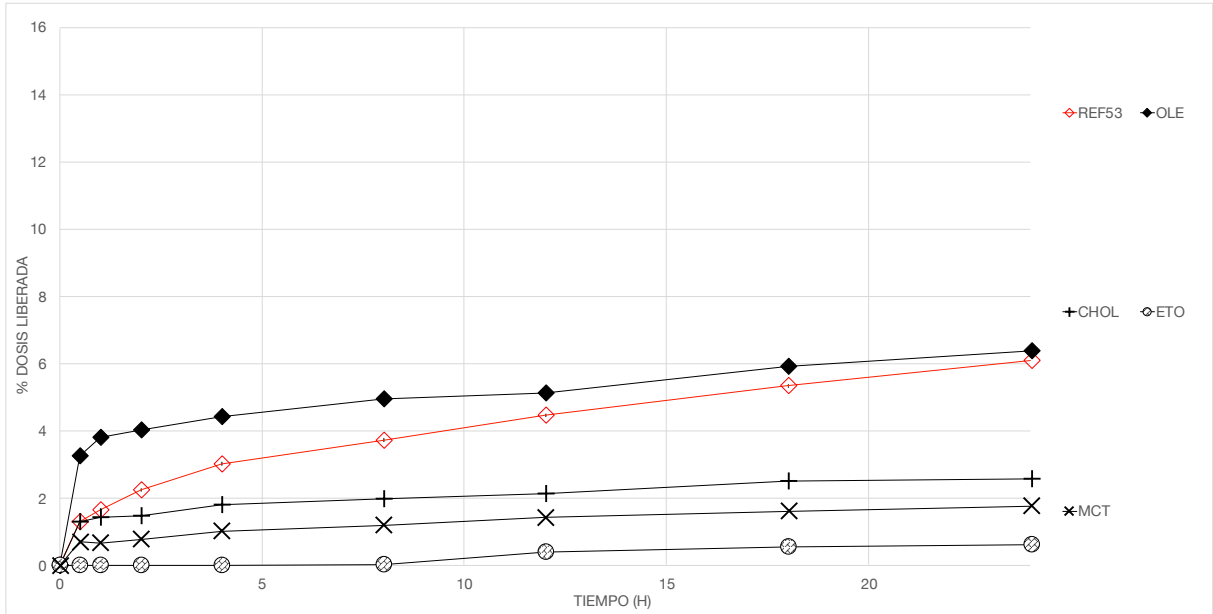


Gráfico 6-CE. Curvas de liberación del grupo de lípidos ensayados en 24 horas.

6.2.6.2. Alcoholes.

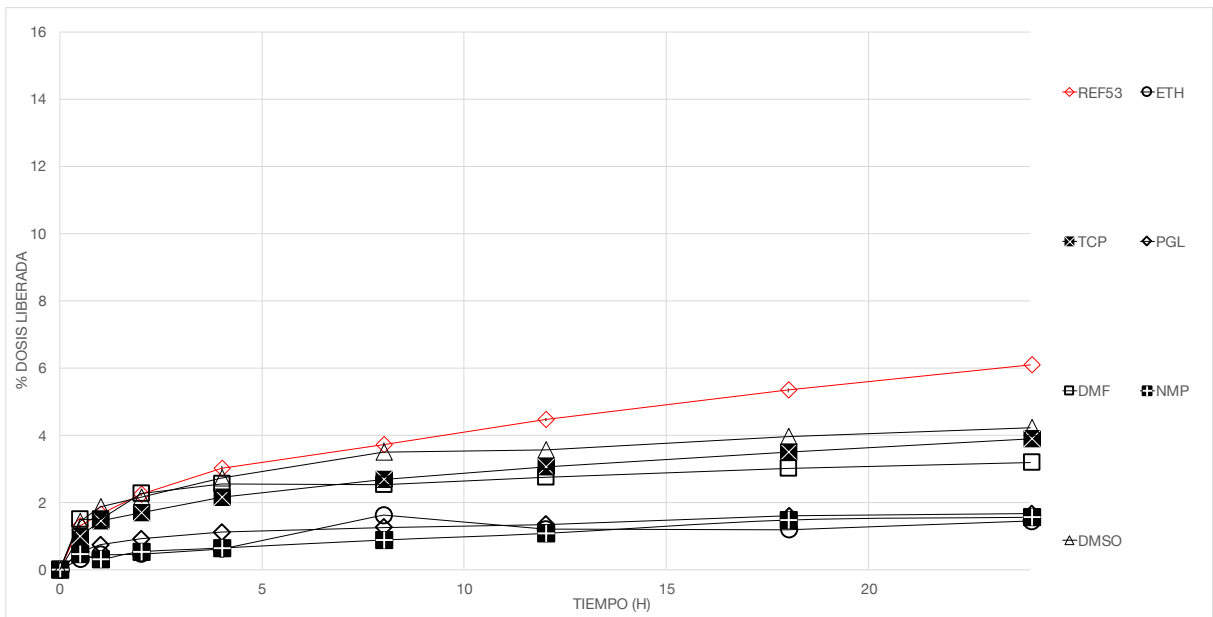


Gráfico 6-CF. Curvas de liberación del grupo de alcoholes ensayados en 24 horas.

6.2.6.3. Poliéteres.

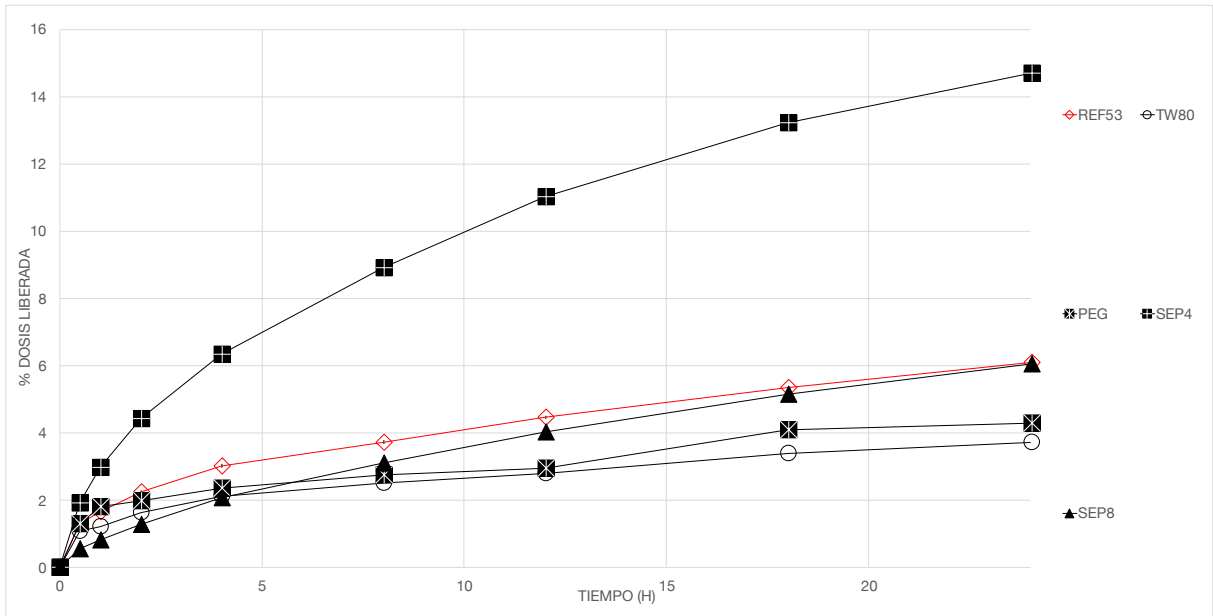


Gráfico 6-CG. Curvas de liberación del grupo de poliéteres ensayados en 24 horas.

6.2.6.4. Terpenos.

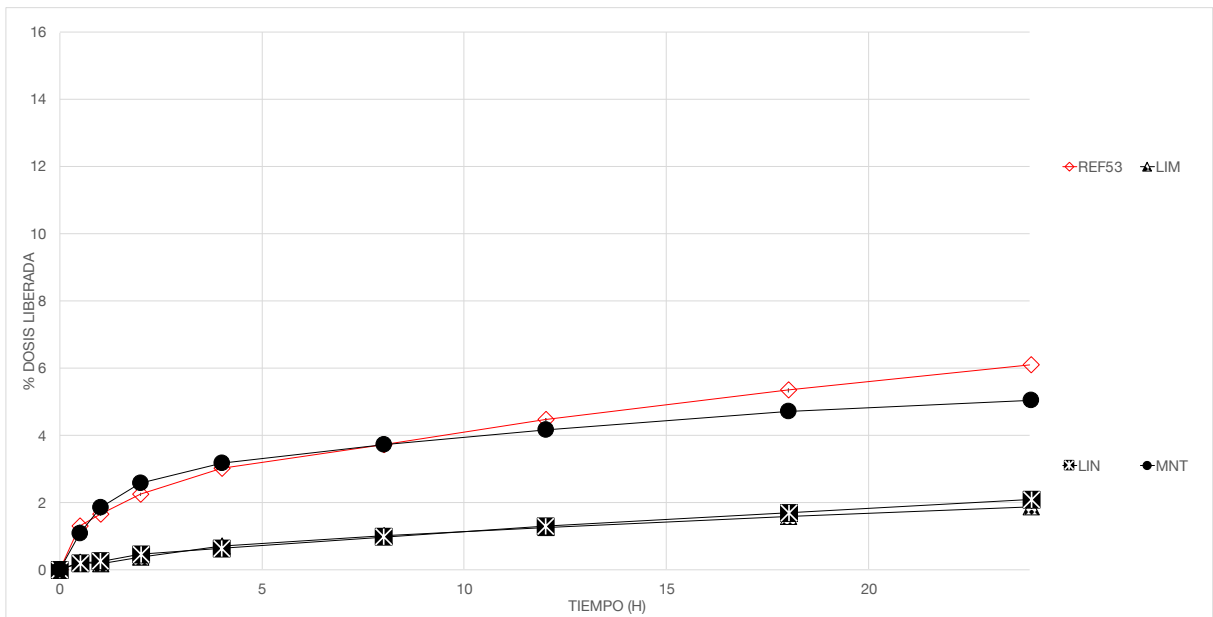


Gráfico 6-CH. Curvas de liberación del grupo de terpenos ensayados en 24 horas.

6.2.6.5. Ésteres.

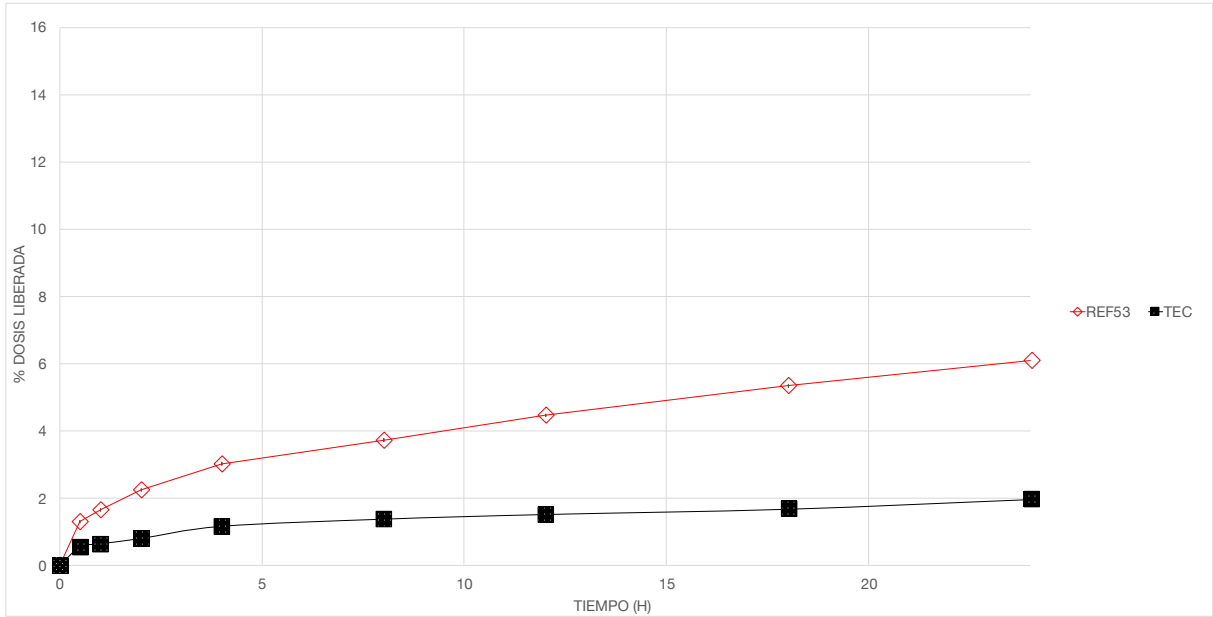


Gráfico 6-CH. Curvas de liberación del grupo de ésteres ensayados en 24 horas.

6.2.6.6. Polímeros, copolímeros y celulosas.

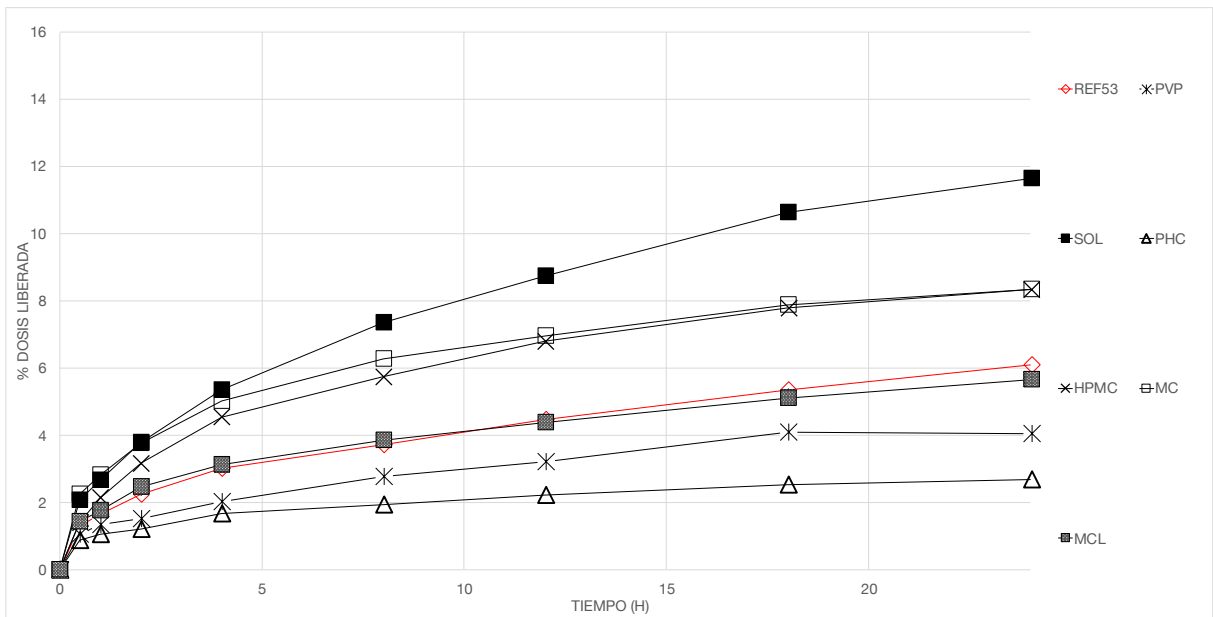


Gráfico 6-CJ. Curvas de liberación del grupo de polímeros, copolímeros y derivados de celulosas ensayados en 24 horas.

6.2.7. Adaptación de modelos de liberación.

En cuanto a la adaptación de modelos, los resultados fueron concordantes con la comparación de AUC sin ninguna información descriptiva adicional, por lo que, siendo minuciosos, todas las selecciones de modelos se basan principalmente en AIC, utilizando MSC como valor discriminante en caso de similitud de AIC como se resume en la Tabla 6-BA.

	Higuchi $F = k_H \cdot t^{0,5}$	Higuchi con F_0 $F = F_0 + k_H \cdot t^{0,5}$	Peppas-Sahlin $F = k_1 \cdot t^{0,5} + k_2 \cdot t$	Primer orden $F = 100 \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$
CHOL	00.010	00.007	00.002	00.019
ETO	-00.012	00.001	-00.016	-00.021
OLE	00.024	00.020	00.015	00.035
MCT	-00.005	-00.007	-00.011	00.008
ETH	00.000	00.000*	-00.003	00.009
TCP	00.003	00.001	-00.008	00.020
PGL	-00.003	-00.006	-00.012	00.019
DMF	00.015	00.011	00.002	00.025
NMP	-00.012	-00.014	-00.019	-00.005
DMSO	00.011	00.009	-00.005	00.026
TW80	-00.001	-00.003	-00.009	00.019
PEG	00.009	00.026	00.000	00.022
SEP4	00.004	00.005	00.005	00.036
SEP8	-00.002	-00.004	-00.014	00.013
LIM	-00.013	-00.014	-00.018	-00.007
LIN	-00.013	-00.014	-00.024	-00.007
MNT	00.011	00.010	-00.002	00.026
TEC	-00.009	-00.011	-00.024	00.009*
PVP	00.001	00.000	-00.007	00.020
SOL	-00.001*	-00.001	-00.005	00.033
PHC	00.001	-00.002	-00.015	00.016
HPMC	00.010	00.009	-00.005	00.032
MC	00.018	00.015	-00.013	00.036
MCL	00.002	00.000	00.007	00.025

Tabla 6-AZ. Tabla con los resultados de valor de AIC. Los valores con (*) seleccionados por MSC.

Con los valores obtenidos por DDSolver, podemos resumir las mejores ecuaciones descriptivas para cada uno de los diferentes promotores o excipientes como se puede ver en la Tabla 6-BA.

Formulación	Clasificación	Ecuación descriptiva
DT530500N01	-----	PS
Colesterol	Lípido (esterol)	PS
Oleato de etilo	Éster de ácido graso	HF ₀
Ácido oleico	Ácido graso omega 9	PS
Ácidos grasos de cadena media	Éster de ácido graso	H
Etanol	Alcohol (disolvente polar)	HF ₀
Transcutol P	Alcohol (disolvente polar)	HF ₀
Propilenglicol	Polialcohol (disolvente polar)	HF ₀
Dimetilformamida	Amida (disolventes aprótico amídico)	PS
N-metil-2-pirrolidona	Amida (disolventes aprótico amídico)	P ₁
Dimetilsulfóxido	Sulfóxido (disolvente aprótico)	PS
Tween 80	Poliéter	H
Polietilenglicol 400	Poliéter	PS
SEPITRAP™ 4000	Poliéter + mineral	H
SEPITRAP™ 80	Poliéter + mineral	H
D-Limoneno	Terpeno	P ₁
Linalol	Terpeno	P ₁
Mentol	Terpeno	HF ₀
Citrato de trietilo	Éster del ácido cítrico	P ₁
Polivinilpirrolidona	Polímero vinílico	H
Soluplus	Copolímero	H
Pharmacoat HPMC 606	Polímero de celulosa	H
Hipromelosa 2910	Polímero de celulosa	PS
Metilcelulosa 1000	Polímero de celulosa	PS
Methocel E4M	Polímero de celulosa	HF ₀

Tabla 6-BA. Las mejores ecuaciones descriptivas para cada promotor/excipiente basadas en valores AIC
 (H: Higuchi, HF₀: Higuchi con F₀, PS: Peppas-Sahlin 0.5, P₁: Primer orden).

Con los valores de las constantes de las distintas ecuaciones de los diferentes ajustados obtenidos por DDSolver, podemos calcular los valores predichos referentes a%₂₄ para cada uno de los diferentes promotores o excipientes (véase Tabla 6-BB).

	Higuchi $F = k_H \cdot t^{0,5}$	Higuchi con F_0 $F = F_0 + k_H \cdot t^{0,5}$		Peppas-Sahlin $F = k_1 \cdot t^{0,5} + k_2 \cdot t$		Primer orden $F = 100 \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$
	k_H	k_H	F_0	K_1	K_2	K_1
DT53	1,302082	1,125254	0,597874	1,635197	-0,085644	0,003142
CHOL	0,640686	0,836971	0,372509	1,229192	-0,151306	0,001448
ETO	0,119467	0,161842	-0,165692	0,069949	0,008996	0,000280
OLE	1,567073	0,877362	2,266595	3,131220	-0,402144	0,003593
MCT	0,406978	0,304792	0,349246	0,956176	-0,120238	0,000940
ETH	0,340986	0,281007	0,202796	0,531405	-0,048957	0,000788
TCP	0,879711	0,661283	0,738525	1,311932	-0,111124	0,002066
PGL	0,402866	0,312293	0,341832	0,704199	-0,077473	0,001959
DMF	0,807625	0,525247	0,817720	1,640676	-0,214178	0,001813
NMP	0,329892	0,299567	0,102530	0,357201	-0,007021	0,000791
DMSO	1,024896	0,653890	1,254408	1,800250	-0,199344	0,002364
TW80	0,834278	0,686523	0,508214	1,234111	-0,102797	0,001959
PEG	0,959269	0,743766	0,758239	1,426025	-0,120003	0,002266
SEP4	3,090916	3,091582	-0,002251	3,234381	-0,036885	0,007898
SEP8	1,172309	1,326857	-0,522542	0,851609	0,082452	0,002939
LIM	0,368185	0,412257	-0,149012	0,284218	0,021588	0,002950
LIN	0,389833	0,446730	-0,192373	0,251296	0,035618	0,000967
MNT	1,185204	0,876236	1,044650	1,891208	-0,181514	0,002783
TEC	0,438904	0,328974	0,371682	0,662674	-0,057532	0,001020
PVP	0,930333	0,770932	0,538949	1,242715	-0,080314	0,002213
SOL	2,472904	2,335688	0,463940	2,766036	-0,075364	0,006199
PHC	0,633952	0,450350	0,579766	1,017898	-0,098713	0,001468
HPMC	1,876123	1,663526	0,718810	2,478669	-0,154915	0,004558
MC	1,956274	1,473351	1,632811	3,032643	-0,276736	0,004672
MCL	1,265452	1,027769	0,664908	1,827429	-0,144485	0,003012

Tabla 6-BB. Tabla con los valores de las constantes obtenidos por DDSolver para los diferentes ajustados.

En la siguiente tabla se pueden observar los valores de porcentaje de liberación experimentales comparados con los predichos para las diferentes ecuaciones en función de las constantes calculadas en la tabla anterior.

	Valor	Higuchi	Higuchi con F ₀	Peppas-Sahlin	Primer orden
	experimental	Valor predicho			
DT53	6,11%	6,38%	6,11%	5,96%	7,26%
CHOL	2,59%	3,14%	4,47%	2,39%	3,42%
ETO	0,63%	0,59%	0,63%	0,56%	0,67%
OLE	6,38%	7,68%	6,56%	5,69%	8,26%
MCT	1,77%	1,99%	1,84%	1,80%	2,23%
ETH	1,46%	1,67%	1,58%	1,43%	1,87%
TCP	3,91%	4,31%	3,98%	3,76%	4,84%
PGL	1,68%	1,97%	1,87%	1,59%	4,59%
DMF	3,20%	3,96%	3,39%	2,90%	4,26%
NMP	1,57%	1,62%	1,57%	1,58%	1,88%
DMSO	4,22%	5,02%	4,46%	4,04%	5,52%
TW80	3,72%	4,09%	3,87%	3,58%	4,59%
PEG	4,29%	4,70%	4,40%	4,11%	5,29%
SEP4	14,70%	15,14%	15,14%	14,96%	17,27%
SEP8	6,06%	5,74%	5,98%	6,15%	6,81%
LIM	1,89%	1,80%	1,87%	1,91%	6,84%
LIN	2,09%	1,91%	2,00%	2,09%	2,29%
MNT	5,06%	5,81%	5,34%	4,91%	6,46%
TEC	1,97%	2,15%	1,98%	1,87%	2,42%
PVP	4,07%	4,56%	4,32%	4,16%	5,17%
SOL	11,63%	12,11%	11,91%	11,74%	13,82%
PHC	2,70%	3,11%	2,79%	2,62%	3,46%
HPMC	8,33%	9,19%	8,87%	8,42%	10,36%
MC	8,34%	9,58%	8,85%	8,22%	10,61%
MCL	5,65%	6,20%	5,70%	5,48%	6,97%

Tabla 6-BC. Tabla con los valores de porcentaje de liberación experimentales comparados con los predichos para las diferentes ecuaciones en función de las constantes calculadas por DDSolver.

6.2.7.1. Resultados por agrupación de modelos de liberación (Peppas-Salin).

	Peppas-Salin			$F = k_1 \cdot t^{0,5} + k_2 \cdot t$	
	Valor experimental	Valor predicho	% Variación	K ₁	K ₂
DT53	6,11%	5,96%	-2,45	1,635197	-0,085644
CHOL	2,59%	2,39%	-7,72	1,229192	-0,151306
OLE	6,38%	5,69%	-10,82	3,13122	-0,402144
DMF	3,20%	2,90%	-9,38	1,640676	-0,214178
DMSO	4,22%	4,04%	-4,27	1,80025	-0,199344
PEG	4,29%	4,11%	-4,20	1,426025	-0,120003
HPMC	8,33%	8,42%	1,08	2,478669	-0,154915
MC	8,34%	8,22%	-1,44	3,032643	-0,276736

Tabla 6-BD. Tabla resumen con los valores de porcentaje de liberación experimentales comparados con los predichos agrupados por Peppas-Salin como mejor ecuación descriptiva.

6.2.7.2. Resultados por agrupación de modelos de liberación (Higuchi).

	Higuchi			$F = k_H \cdot t^{0,5}$
	Valor experimental	Valor predicho	% Variación	k _H
DT53	6,11%	6,38%	4,42	1,302082
MCT	1,77%	1,99%	12,43	0,406978
TW80	3,72%	4,09%	9,95	0,834278
SEP4	14,70%	15,14%	2,99	3,090916
SEP8	6,06%	5,74%	-5,28	1,172309
PVP	4,07%	4,56%	12,04	0,930333
SOL	11,63%	12,11%	4,13	2,472904
PHC	2,70%	3,11%	15,19	0,633952

Tabla 6-BE. Tabla resumen con los valores de porcentaje de liberación experimentales comparados con los predichos agrupados por Hihuchi como mejor ecuación descriptiva.

6.2.7.3. Resultados por agrupación de modelos de liberación (Higuchi con F_0).

	Higuchi con F_0			$F = F_0 + k_H \cdot t^{0,5}$	
	Valor experimental	Valor predicho	% Variación	k_H	F_0
DT53	6,11%	6,11%	0,00	1,125254	0,597874
ETO	0,63%	0,63%	0,00	0,161842	-0,165692
ETH	1,46%	1,58%	8,22	0,281007	0,202796
TCP	3,91%	3,98%	1,79	0,661283	0,738525
PGL	1,68%	1,87%	11,31	0,312293	0,341832
MNT	5,06%	5,34%	5,53	0,876236	1,04465
MCL	5,65%	5,70%	0,88	1,027769	0,664908

Tabla 6-BF. Tabla resumen con los valores de porcentaje de liberación experimentales comparados con los predichos agrupados por Higuchi con F_0 como mejor ecuación descriptiva.

6.2.7.4. Resultados por agrupación de modelos de liberación (Primer Orden).

	Primer orden			$F = 100 \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$
	Valor experimental	Valor predicho	% Variación	K_1
DT53	6,11%	7,26%	18,82	0,003142
NMP	1,57%	1,88%	19,75	0,000791
LIM	1,89%	6,84%	261,90	0,00295
LIN	2,09%	2,29%	9,57	0,000967
TEC	1,97%	2,42%	22,84	0,00102

Tabla 6-BG. Tabla resumen con los valores de porcentaje de liberación experimentales comparados con los predichos agrupados por Primer Orden como mejor ecuación descriptiva.

6.3. Disolventes residuales.

Inicialmente se contempló la posibilidad de la presencia de solvatos debido a la correlación existente entre la cantidad de disolvente residual y la cantidad de ROP.

Al constatar la no presencia de dichos solvatos mediante técnicas de difracción por rayos X, se pensó que se produjese un fenómeno de adsorción de disolvente por parte del ROP. Para poder validar esta teoría se sometieron diferentes lotes a condiciones de secado forzado en estufa a 40 °C durante distintos intervalos de tiempo, para intentar eliminar así, el AcEt restante, obteniéndose los siguientes resultados:

Grupo	Replicado	Tiempo de secado	µg AcEt	g Muestra	µg AcOEt/g Muestra
0	1	0h	1,2203	0,0860	14,1827
	2		1,0656	0,0822	12,9601
	3		1,2342	0,0877	14,0778
	4		1,2582	0,0894	14,0710
1	5	2h	0,6487	0,0805	8,0559
	6		0,7824	0,0873	8,9618
	7		1,1310	0,0856	13,2110
	8		1,1303	0,0860	13,1433
2	9	4h	0,9137	0,0835	10,9443
	10		0,9011	0,0780	11,5471
	11		1,0777	0,0883	12,2022
	12		1,0881	0,0873	12,4601
3	13	9h	1,0577	0,0848	12,4788
	14		0,9067	0,0795	11,3995
	15		1,1358	0,0810	14,0245
	16		1,1725	0,0766	15,2986

Tabla 6-BH. Cantidades de disolvente residual obtenidas de los distintos replicados.

Grupo	Tiempo de secado	$\mu\text{g AcEt}$	g Muestra	$\mu\text{g AcOEt/g Muestra}$	Promedio
0	0h	1,2203	0,0860	14,1827	13,8229
1	2h	1,0577	0,0848	12,4788	13,3003
2	4h	0,9137	0,0835	10,9443	11,7884
4	9h	0,6487	0,0805	8,0559	10,8430

Tabla 6-BI. Cantidades promedio de disolvente residual por grupos de replicados.

De los datos obtenidos se puede afirmar que *ab initio* parecía un solvato, quedó descartado por difracción de rayos X, y definitivamente es un efecto de adsorción del principio activo (véase Gráfico 6-CL).

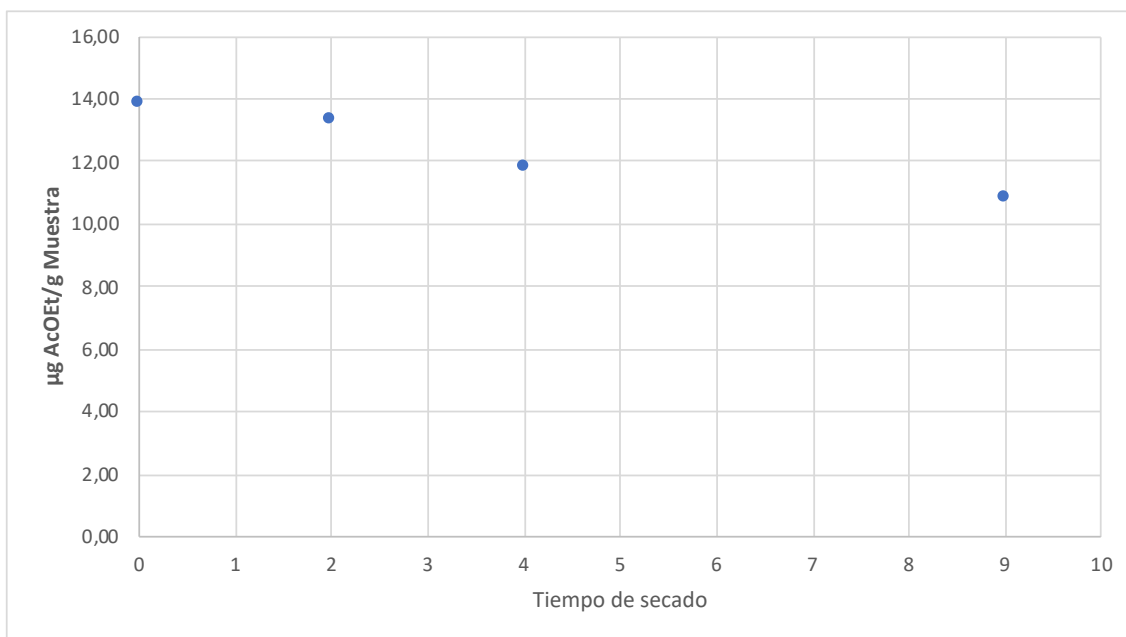


Gráfico 6-CK. Representación de la cantidad de disolvente residual de los distintos grupos de replicados.

6.4. Determinación de tamaño de partícula.

El análisis del tamaño de partícula, empleado en este estudio, determinó que el lote de ROP empleado tenía un 97,07% de partículas inferiores a 98,00 μm . La distribución del tamaño de partícula se puede observar en el Gráfico 6-CL. El polvo de ROP tiene una media ponderada de superficie de 7,996 μm^2 y una media ponderada de volumen de 18,872 μm^3 .

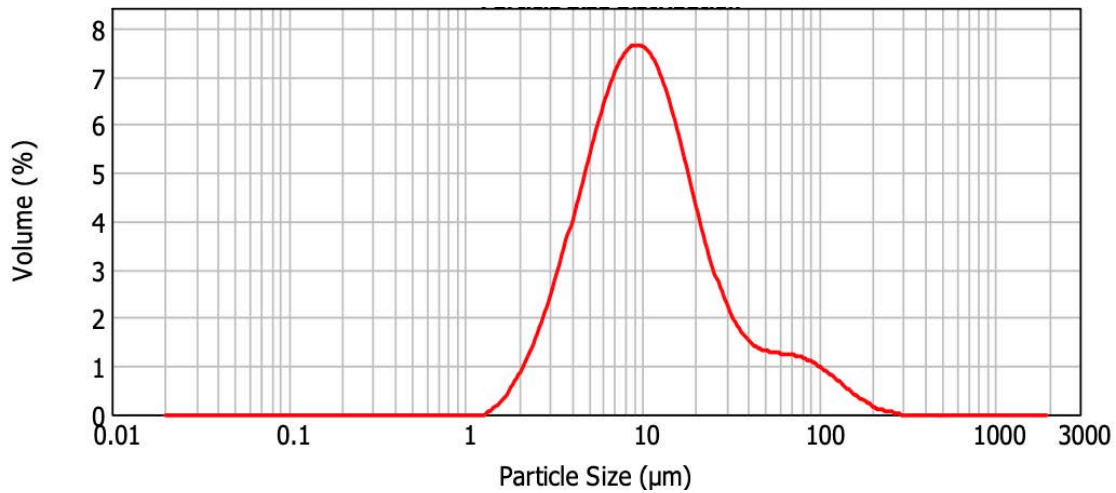


Gráfico 6-CL. Distribución por tamaño de partícula de ROP.

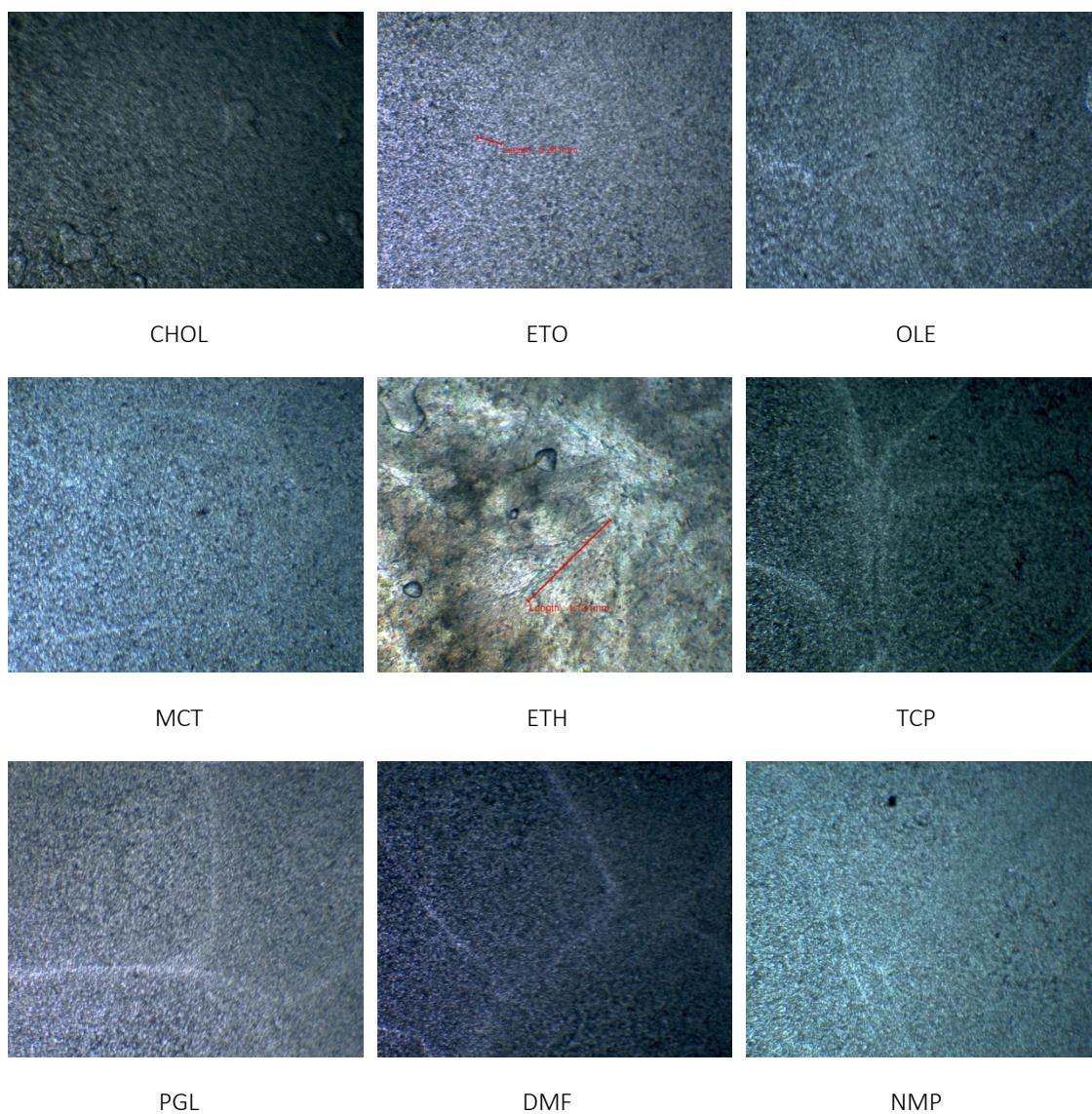
μm	% acum.	μm	% acum.	μm	% acum.	μm	% acum.	μm	% acum.	μm	% acum.
0,010	0,00	0,115	0,00	0,915	0,00	7,287	33,32	51,371	91,99	320,535	100,00
0,011	0,00	0,130	0,00	1,034	0,00	8,233	39,21	58,041	93,02	362,148	100,00
0,014	0,00	0,147	0,00	1,168	0,00	9,302	45,29	65,575	94,02	409,163	100,00
0,018	0,00	0,166	0,00	1,320	0,00	10,510	51,37	70,000	94,55	462,281	100,00
0,021	0,00	0,187	0,00	1,491	0,06	11,874	57,30	74,089	95,00	522,296	100,00
0,027	0,00	0,211	0,00	1,684	0,26	13,416	62,92	83,707	95,95	590,102	100,00
0,030	0,00	0,239	0,00	1,903	0,69	15,157	68,08	94,574	96,83	666,711	100,00
0,034	0,00	0,270	0,00	2,150	1,36	17,125	72,69	98,000	97,07	753,265	100,00
0,038	0,00	0,305	0,00	2,429	2,34	19,348	76,69	106,852	97,62	851,056	100,00
0,043	0,00	0,345	0,00	2,745	3,70	21,860	80,07	120,724	98,30	961,542	100,00
0,049	0,00	0,389	0,00	3,101	5,49	24,698	82,85	136,397	98,86	1086,372	100,00
0,055	0,00	0,440	0,00	3,503	7,78	27,904	85,12	154,104	99,30	1227,408	100,00
0,062	0,00	0,497	0,00	3,958	10,62	31,527	86,97	174,110	99,61	1386,753	100,00
0,070	0,00	0,561	0,00	4,472	14,03	35,620	88,49	196,714	99,81	1566,785	100,00
0,080	0,00	0,634	0,00	5,053	18,04	40,000	89,72	222,251	99,91	1770,189	100,00
0,090	0,00	0,717	0,00	5,709	22,63	40,244	89,78	251,105	99,97	2000,000	100,00
0,102	0,00	0,810	0,00	6,450	27,75	45,469	90,92	283,704	100,00		

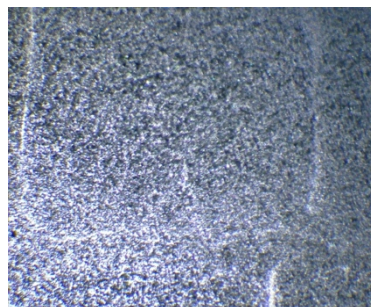
Tabla 6-BJ. Distribución porcentual acumulativa del tamaño de partícula de ROP.

6.5. Imágenes por microscopía óptica.

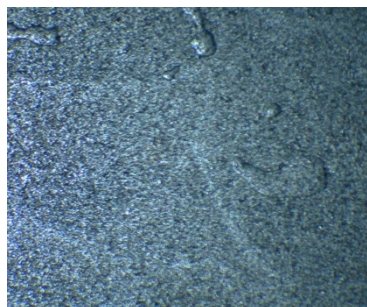
6.5.1. Estereomicroscopía.

En la gran mayoría de todas muestras las muestras analizadas no se han observado cristales lo que no implica que no haya, sino que quizás éstos, son demasiado pequeños para ser captados por el estereomicroscopio ya que en muchas de ellas se observa cierta refringencia de todo el campo. No obstante, algunas de las formulaciones presentan cristales visibles los cuales se muestran a continuación con más detalle.

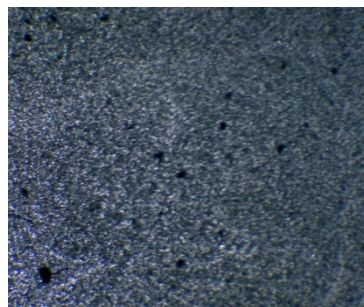




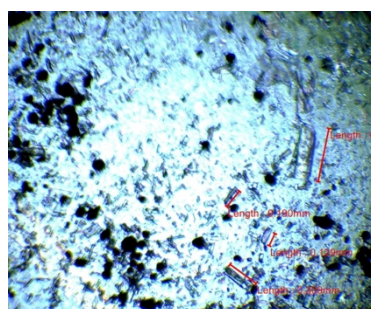
DMSO



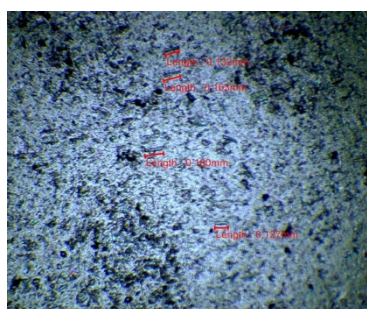
TW80



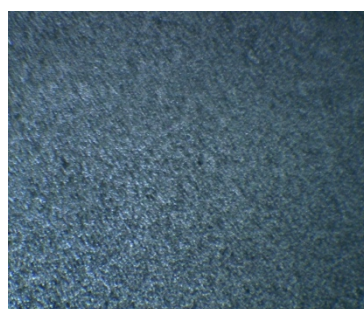
PEG



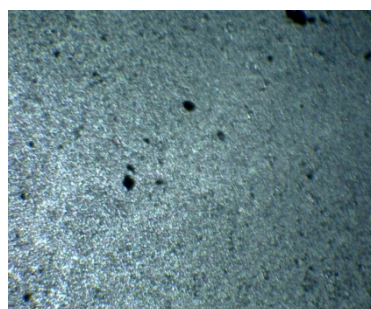
SEP4



SEP8



LIM



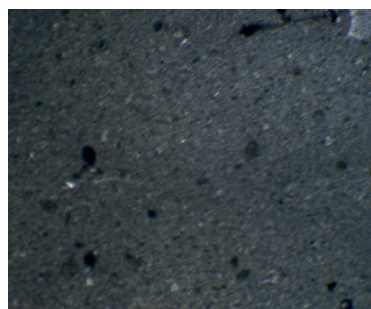
LIN



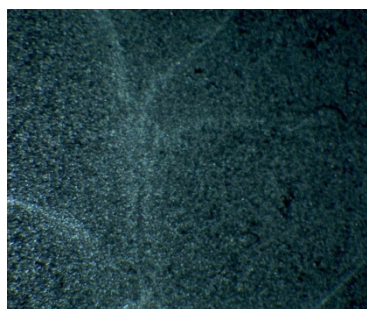
MNT



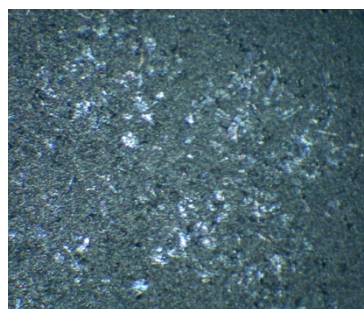
TEC



PVP



SOL



PHC

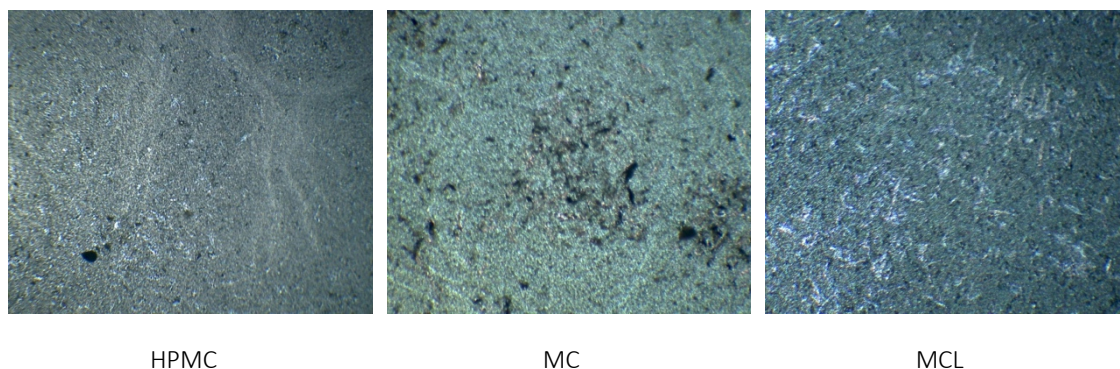


Tabla 6-BK. Imágenes de la superficie de los parches realizadas con estereomicroscopio a 45x, donde se pueden observar cristales captados por refracción de luz polarizada (fotografías realizadas por J. Paterna).

Se hallaron cristales de ETO (véase Imagen 6-A), ETH (véase Imagen 6-B), SEP4 (véase Imagen 6-C) y SEP8 (véase Imagen 6-D). En el caso de ETO, toda la imagen presentaba cierta refringencia al cambio de orientación de la luz polarizada, aún así, se observa un cristal de 0,261 mm

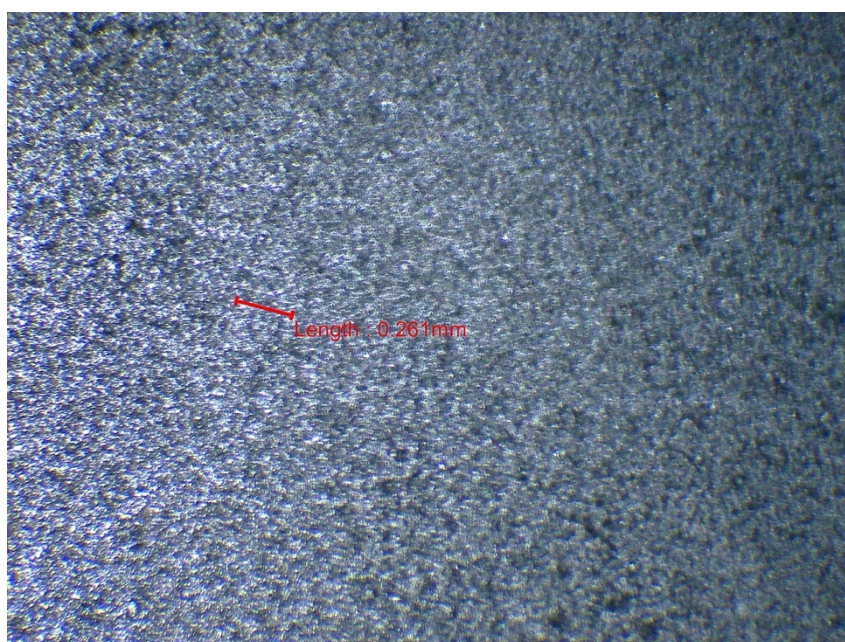


Imagen 6-A. Cristal observado en la muestra de oleato de etilo (ETO) (fotografía realizada por J. Paterna).

En el caso de ETH, se observa cierta refringencia generalizada y cristales de mayor tamaño. En la siguiente imagen, el cristal que se puede observar no es único, está ramificado en muchas ramificaciones secundarias difíciles de captar con la cámara, la rama más grande tenía un tamaño de 1,131 mm.

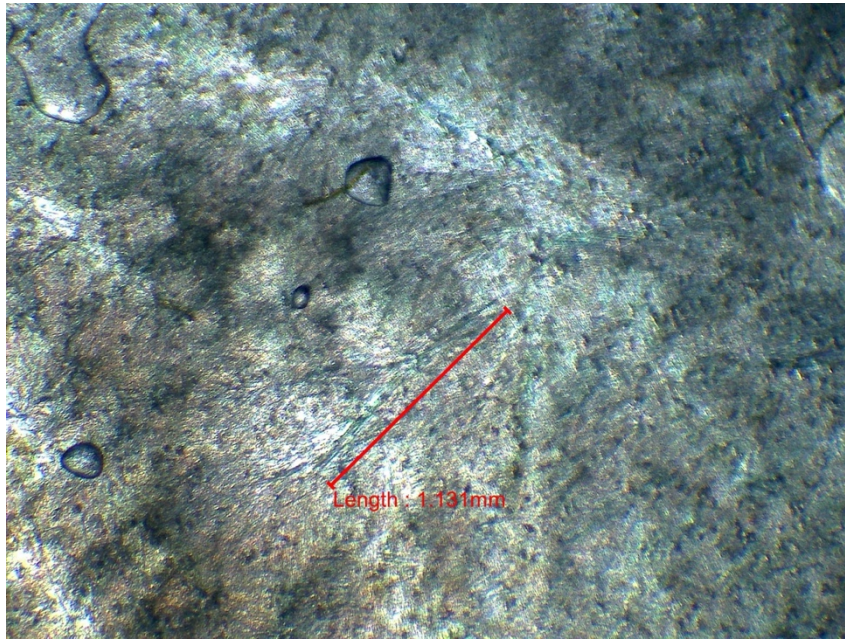


Imagen 6-B. Cristal observado en la muestra de etanol (ETH) (fotografía realizada por J. Paterna).

En los casos de SEP4 y SEP8, se observan multitud de cristales de diferentes tamaños, posiblemente sean cristales de aluminometasilicato de magnesio por la forma, cantidad y coloración, dado que es uno de los componentes de Sepitrap™ 4000 y Sepitrap™ 80.

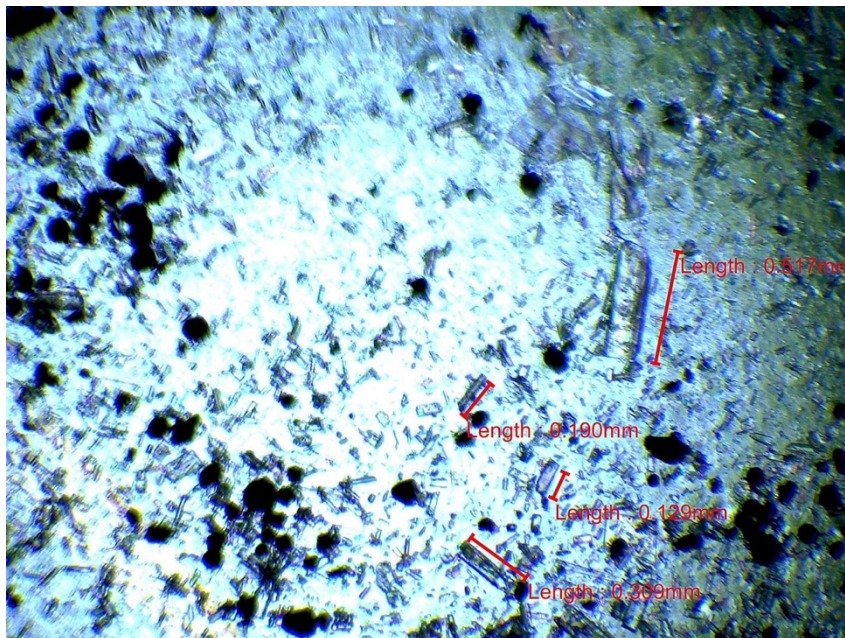


Imagen 6-C. Cristal observado en la muestra de Sepitrap™ 4000 (SEP4) (fotografía realizada por J. Paterna).

En ambos casos, se observan multitud de cristales de diferentes tamaños, posiblemente sean cristales de aluminometasilicato de magnesio por la forma y cantidad, dado que es uno de los componentes de Sepitrap™ 80 y Sepitrap™ 4000.

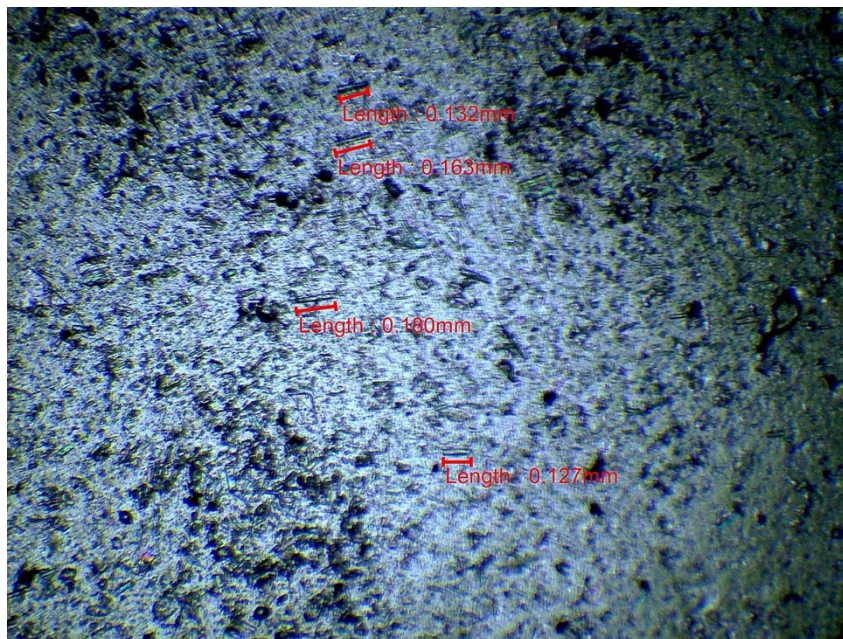
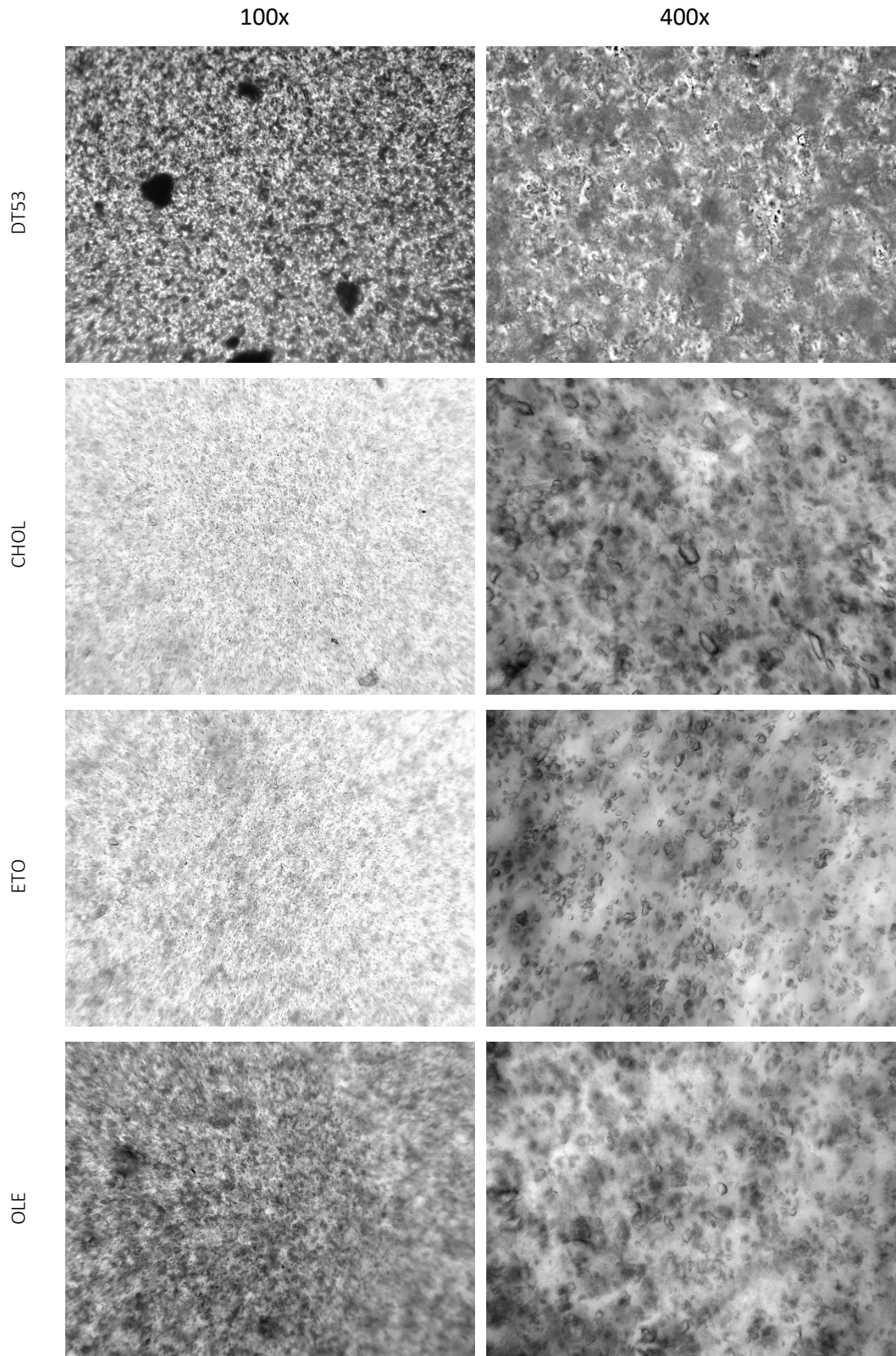


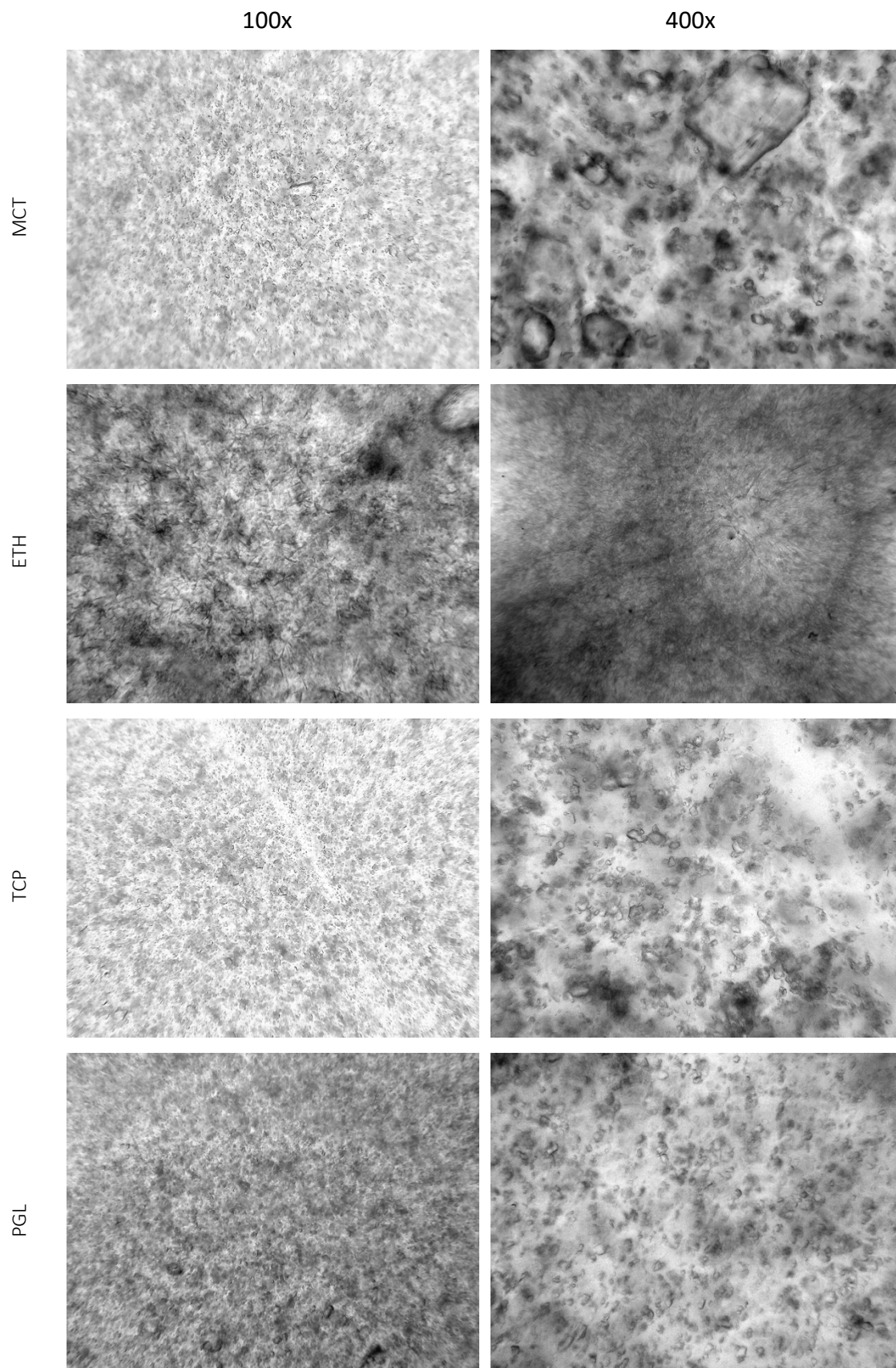
Imagen 6-D. Cristal observado en la muestra de Sepitrap™ 80 (SEP8) (fotografía realizada por J. Paterna).

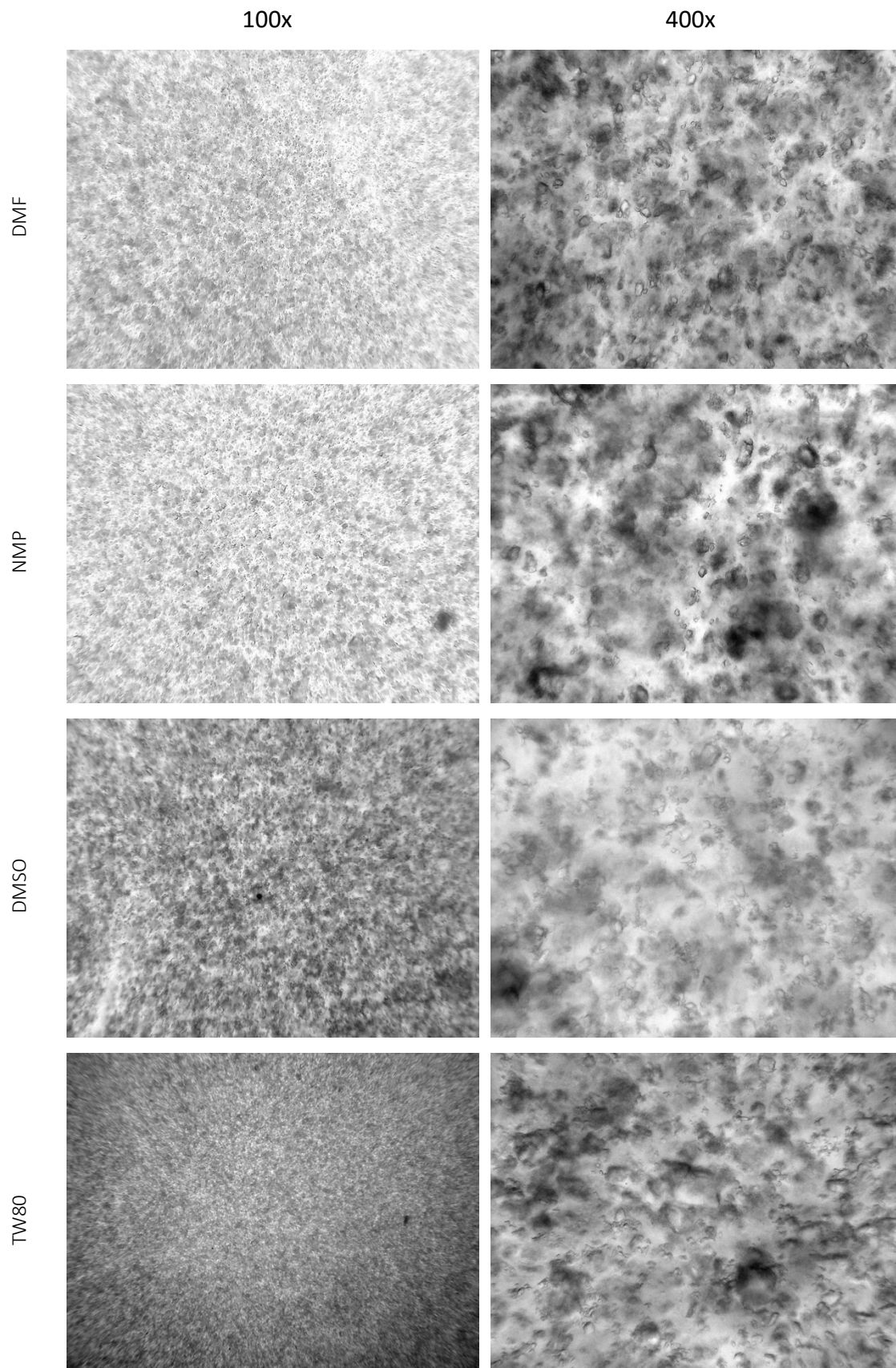
6.5.2. Microscopía óptica.

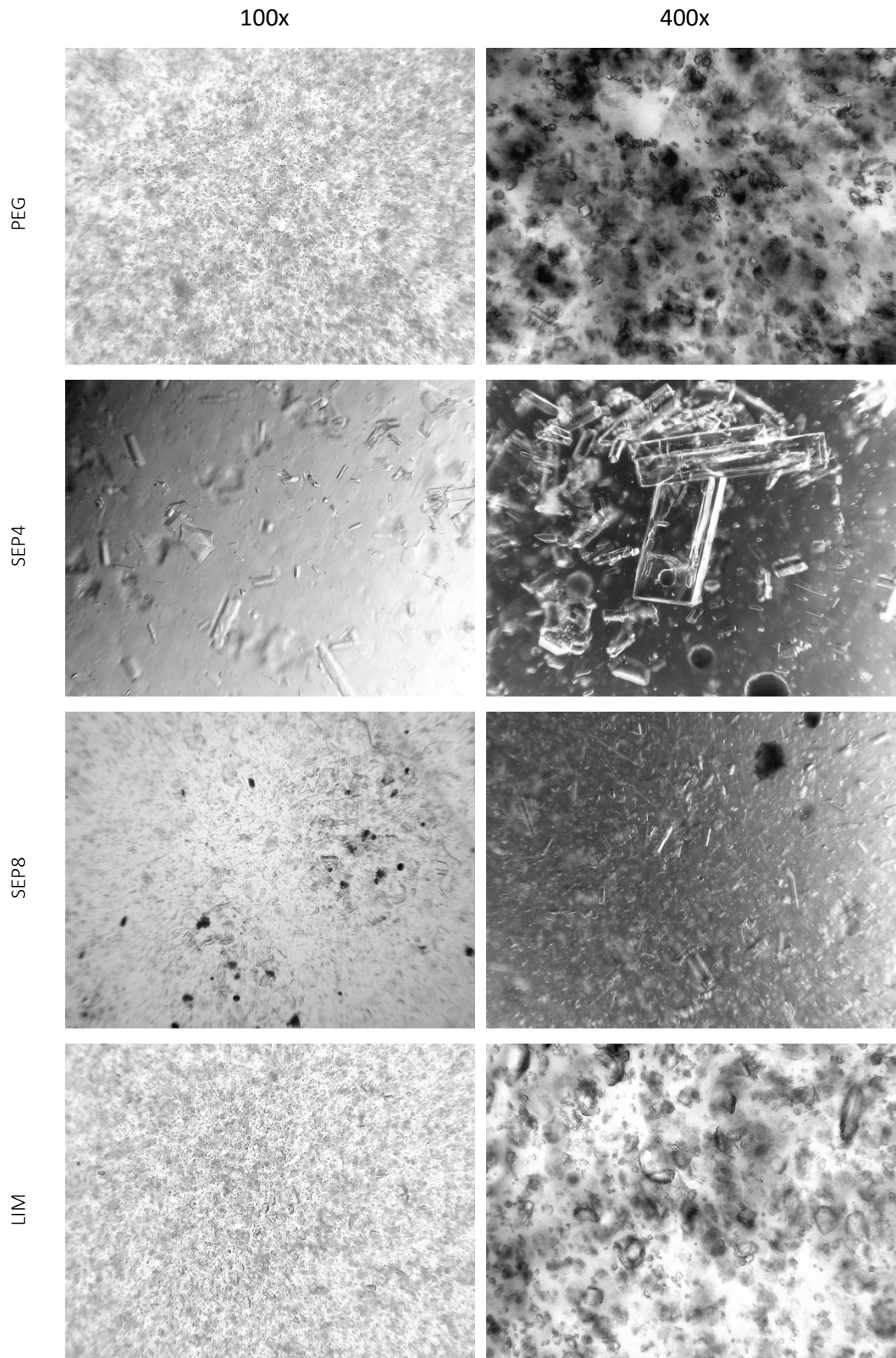
En las imágenes tomadas con microscopio compuesto, se pueden observar claramente cristales en las mismas preparaciones que en las que se habían podido observar cristales mediante el estereomicroscopio.

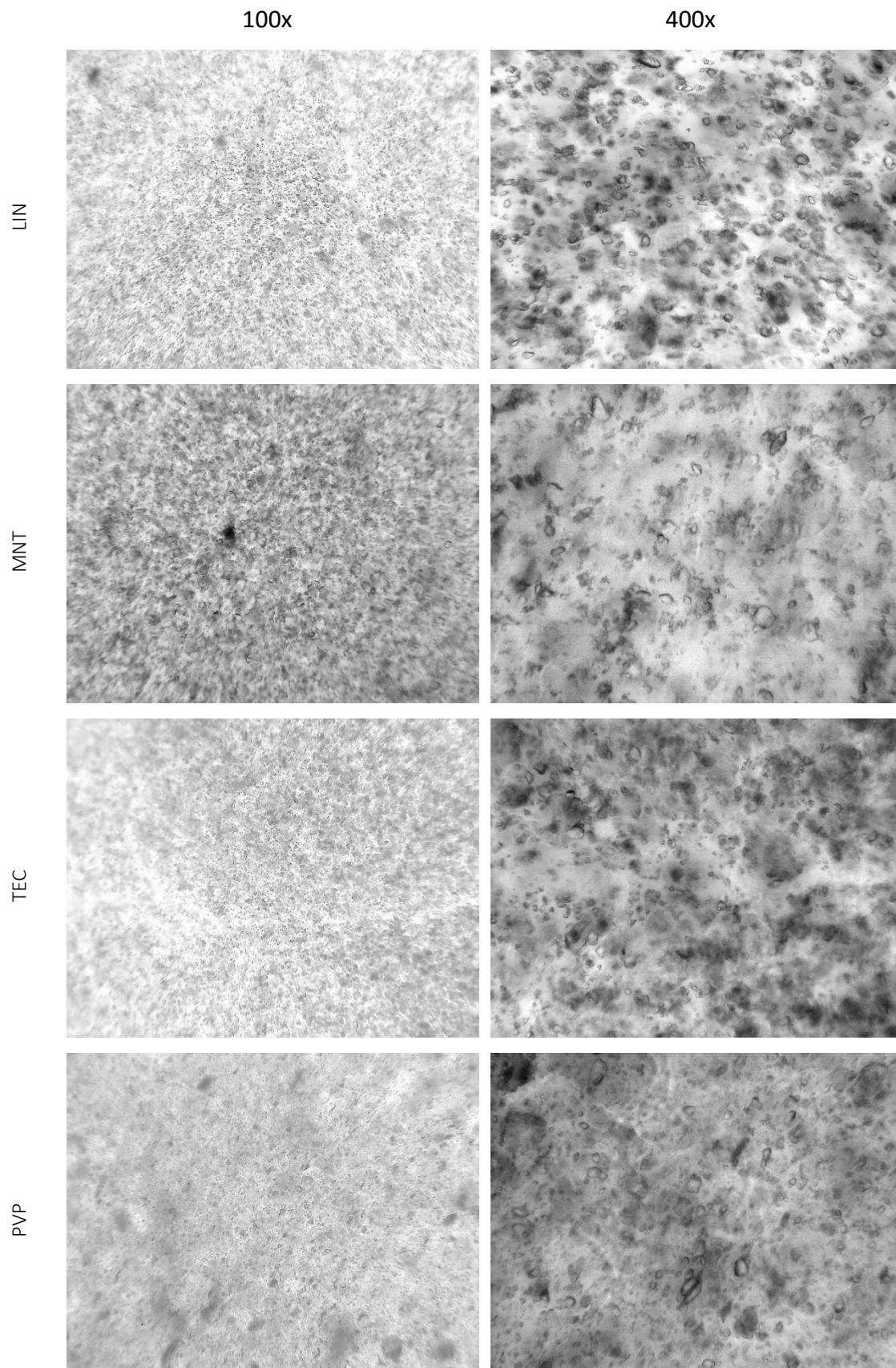
En la tabla de la página siguiente se muestran todas las imágenes captadas a 100x y 400x (véase Tabla 6-BL).

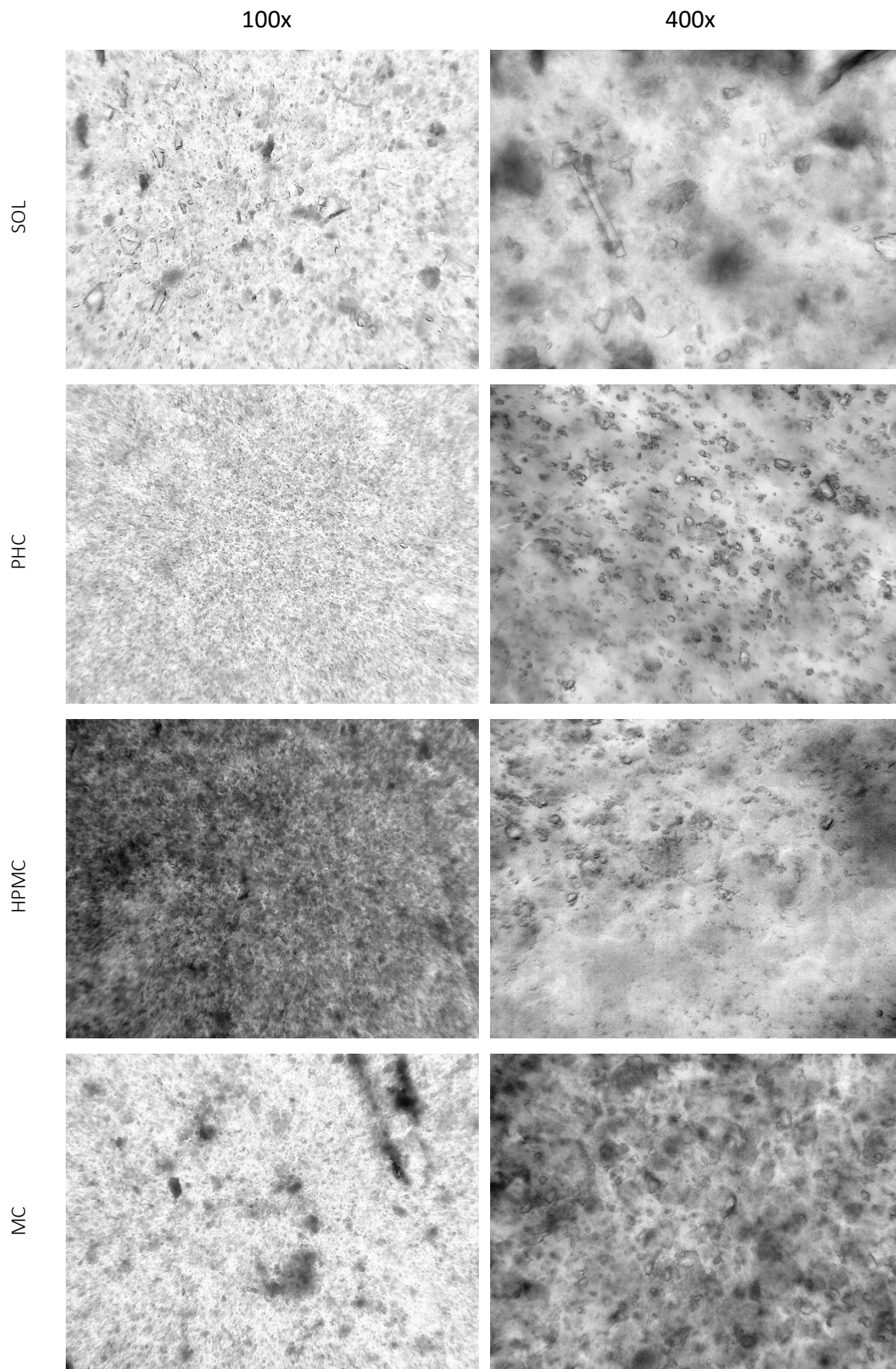












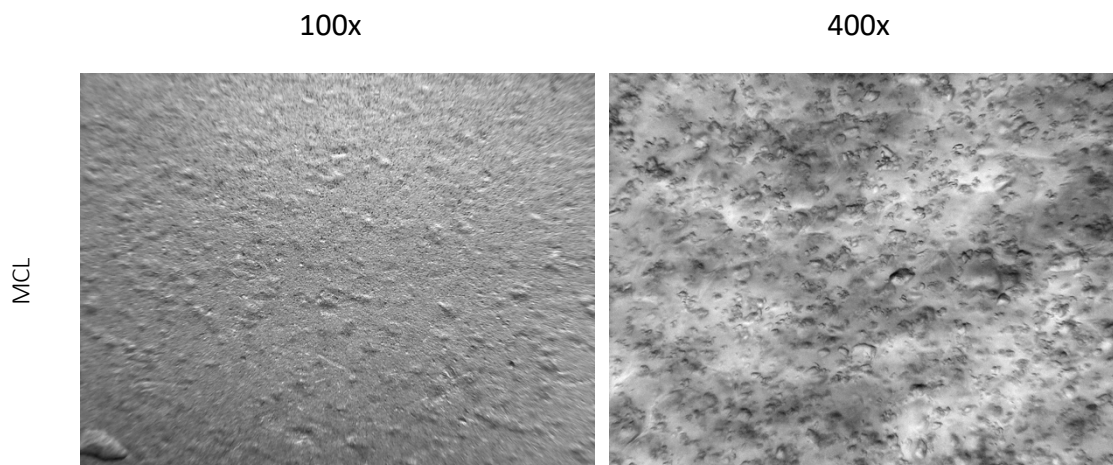


Tabla 6-BL. Imágenes de los parches realizadas con microscopio compuesto a 100x y 400x (fotografías realizadas por J. Paterna).

En las imágenes tomadas con microscopio monocular, no parecieron detectarse diferencias en el número medio de partículas insolubles por campo entre ambos polímeros. En el caso de DT53, se observó una refringencia conoscópica continua (véase Imagen 6-E).

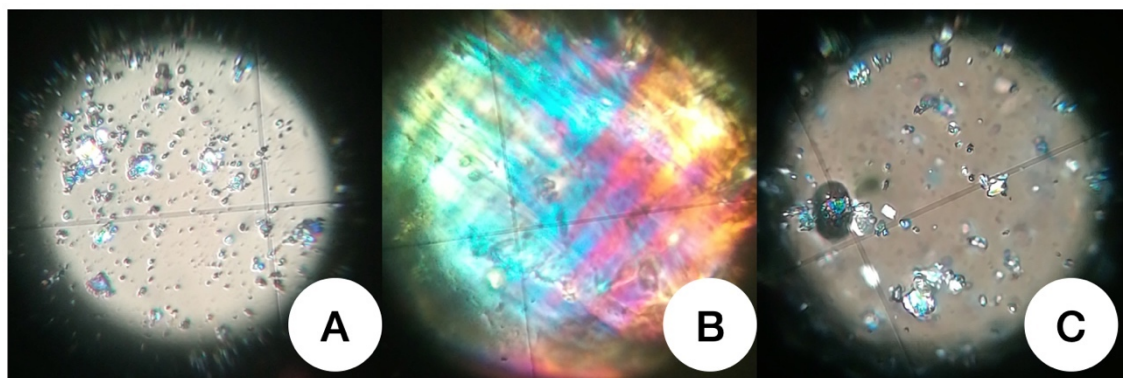


Imagen 6-E. Fotografías de microscopía óptica 200x con luz polarizada de láminas de dispersiones ROP al 5% en DT51 (A), DT53 (B) y DT87 (C) (fotografías realizadas por Dr. Antoni de Pàdua Boix).

La laminación que contenía ETH presentaba una refracción homogénea a 200x. Las observaciones a 400x revelaron la existencia de una dispersión homogénea de cristales por debajo de 10 μm (véase Imagen 6-F).

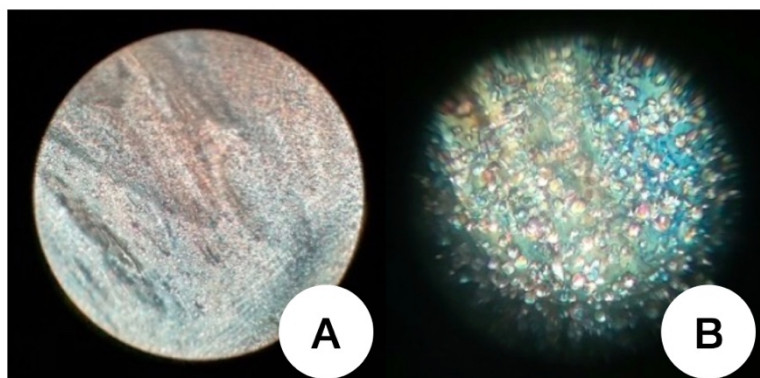


Imagen 6-F. Fotografías de microscopía óptica con luz polarizada de láminas de 5% ROP con 5% ETH en DT53 a 200× (A) y 400× (B) (fotografías realizadas por Dr. Antoni de Pàdua Boix).

La formulación con TEC apareció como una imagen sólida no reflectiva. La formulación con DMSO mostró una población de cristales de bajo tamaño identificada también por debajo de 10 μm . Ambas dispersiones se mantuvieron translúcidas sin alcanzar la transparencia en ningún momento (véase Figura 6-G A y B respectivamente).

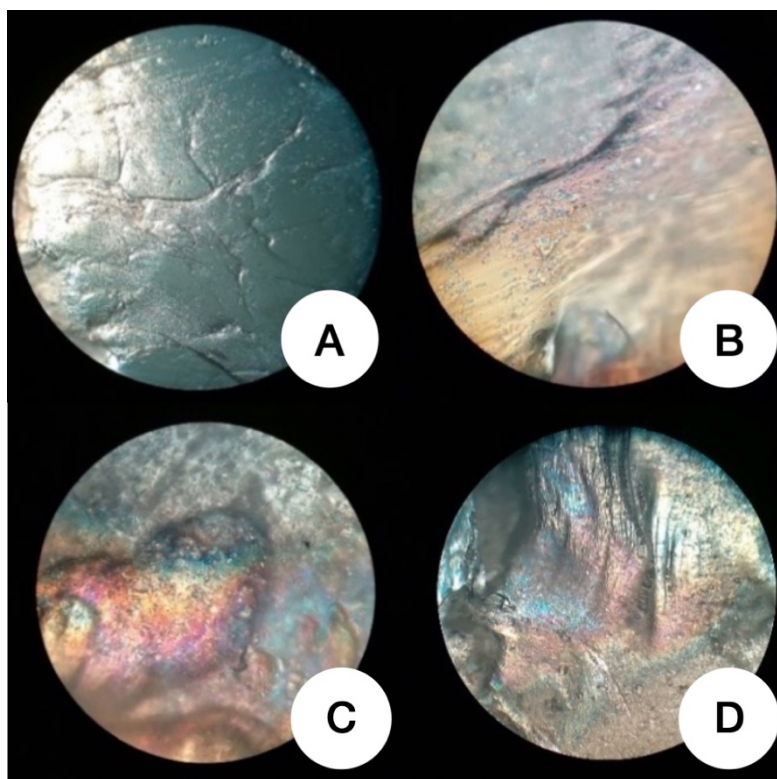


Imagen 6-G. Fotografías microscopía óptica 200× con luz polarizada de láminas de 5% de ROP en DT53 con 5% de TEC (A), 5% de DMSO (B), 5% de OLE (C) y 5% de ETO (D) (fotografías realizadas por Dr. Antoni de Pàdua Boix).

Todas las formulaciones observadas que contenían candidatos a mostraron una refringencia típica como la observada en la Fase I con el mismo polímero DT53. La Figura 6-G muestra las fotografías de la formulación con OLE y ETO (C y D respectivamente), que han dado la mayor y la menor liberación de los componentes analizados.

6.6. Determinación de cristales por difracción de Rayos X.

Tras el análisis, el poliéster utilizado como capa de soporte de las formulaciones y los picos característicos de ROP pueden observarse en todas las muestras.

La estructura cristalina del ROP hidrocloreuro que se observa en las muestras, se corresponde a la estructura química depositada en la base de datos Cambridge Structural Database:

P-1, $a = 7.5388(11) \text{ \AA}$, $b = 8.9545(13) \text{ \AA}$, $c = 12.1647(18) \text{ \AA}$, $\alpha = 80.005(2)^\circ$, $\beta = 85.968(2)^\circ$, $\gamma = 83.504(2)^\circ$

Estos cristales se asocian a un elipsoide monótono con tres ejes desiguales. Esto significa que los cristales no tienen ángulos ortogonales y los ejes son desiguales [Miravittles L., 1976]. En otras palabras, los cristales son prismáticos oblicuos y asimétricos.

Haciendo un análisis semicuantitativo por difracción de rayos X de polvo, integrando los primeros picos más intensos en 7.4 y 11.4 2θ , se observa esta fase cristalina en las dispersiones en las siguientes proporciones:

Muestra	Resultado
Dispersión 10%	Se observa aproximadamente un 8.6% de cristales
Dispersión 5%	Se observa aproximadamente un 3.8% de cristales
Dispersión 1%	Se observa aproximadamente un 1.4% de cristales
Dispersión 5% en etanol	Se observa aproximadamente un 4.7% de cristales

Tabla 6-BM. Resultados obtenidos del análisis de difracción por rayos X.

La Figura 6-A muestra el difractograma comparativo de las muestras. Por lo tanto, el ensayo de difracción de rayos X nos permite comprobar la presencia de cristales siendo

éstos en proporción a la cantidad de ROP y, mayores cuando nos referimos a la muestra en la que el ROP es soluble y el proceso de recristalización tiene lugar durante la evaporación del disolvente.

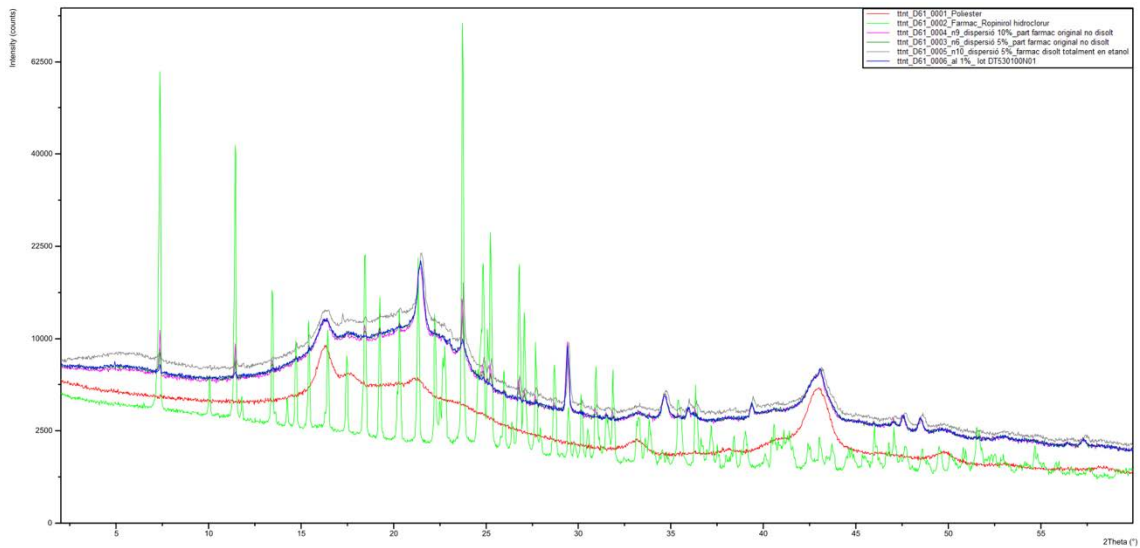


Figura 6-A. Difractograma de las diferentes muestras.

7. Discusión.

7.1. Fabricación de parches transdérmicos.

Una vez realizado este trabajo experimental la primera conclusión a la que podemos llegar, aunque parece obvia, es que **la fabricación de parches de manera oficial y, a pequeña escala es posible y viable** como se ha demostrado.

En este estudio se ha desarrollado un prototipo funcional para la fabricación de parches transdérmicos. Dicho prototipo sería posible fabricarlo en unas dimensiones proporcionalmente más grandes, de manera que permitiese la fabricación de parches en lotes sensiblemente más grandes; siendo éstos, igualmente muy inferiores en cantidad, como serían a escala industrial, pero suficientes y válidos para tratamientos individualizados en farmacias de hospital y/o oficinas de farmacia; o destinados a estudios piloto o ensayos clínicos, fabricándolos en plantas piloto reduciendo costes para industria, facilitando la I+D+i del desarrollo de productos para la vía de administración transdérmica.

7.2. Liberación de principio activo.

Plastificar un material para laminarlo y posteriormente troquelarlo no es suficiente para poder afirmar que se ha fabricado un parche transdérmico. El producto resultante de dicho proceso debe ser capaz de ceder el principio activo en la piel y se pueda absorber de forma transdérmica para poder cumplir con la definición de un parche transdérmico.

Por lo tanto, una vez preparadas todas las formulaciones de acrílicos, se debía comprobar y demostrar que dichos acrílicos cedían el principio activo al medio y, debido a la naturaleza fisicoquímica del ROP y de los acrílicos utilizados, se ha constatado la interacción física, química y molecular entre ambos para poder determinar que, debido

a los grupos funcionales de los acrílicos que son distintos entre sí, existen diferencias en cuanto a la cesión del fármaco.

En la Tabla 7-A se resumen los resultados medios y la desviación estándar de AUC_q (hasta las 36h) y del Q_{24} para cada conjunto de réplicas. Los valores más altos de liberación se alcanzaron con DT53.

Polímero	Concentración	pH	$AUC_q(36h)$	SD_{AUC}	Q_{24}	$SD_{Q_{24}}$
DT51	1%	6	4010,31	461,97	7,25%	0,65
	5%		4257,70	2263,93	1,37%	0,70
	10%		6519,53	1202,29	0,92%	0,24
	1%	10	4250,77	1334,82	5,66%	1,35
	5%		5096,31	998,21	1,88%	0,43
	10%		9797,59	1113,25	1,67%	0,28
DT53	1%	6	2465,69	240,98	6,08%	0,92
	5%		13838,46	1100,00	6,11%	0,27
	10%		45965,68	2346,86	9,26%	0,35
	1%	10	6439,40	1672,07	14,45%	2,81
	5%		26764,40	1395,65	12,79%	0,85
	10%		79751,50	3268,24	17,66%	1,55
DT87	1%	6	4470,79	1718,34	9,27%	2,76
	5%		13205,45	646,84	5,36%	0,64
	10%		15313,37	4873,60	3,83%	1,65
	1%	10	4151,08	835,52	8,63%	1,06
	5%		12706,81	1134,98	5,64%	1,49
	10%		13022,45	3014,94	2,75%	0,80

Tabla 7-A. Parámetros amodelísticos de liberación, AUC ($mg \cdot h$) y Q_{24} (mg) en las diferentes condiciones.

7.2.1. Efecto de la carga del fármaco.

En cuanto a la carga de fármaco, todas las formulaciones están sobresaturadas [Drug-Polymer Solubility Calculator, 2017]. Se encuentran diferencias estadísticas entre las

fracciones de liberación en prácticamente todos los casos. Las diferencias en el grado de liberación, expresadas como AUC_q , son mayores cuanto mayor es la carga de fármaco, aunque no son linealmente proporcionales a las concentraciones de ROP en el caso de las formulaciones más retentivas.

A modo de ejemplo, los valores Q_{24} de las formulaciones al 1% son más altos que los respectivos valores al 10% y las cantidades liberadas absolutas (aunque estadísticamente diferentes) tienden a estar más cerca unas de otras de lo que podría parecer a primera vista. Por lo tanto, la utilización del fármaco (eficiencia) es mejor a niveles bajos de carga de fármaco si se utilizan polímeros retentivos (DT87 y DT 51). Sin embargo, la liberación de fármaco del DT53 es prácticamente proporcional a su carga de fármaco y, por tanto, la eficiencia es prácticamente similar para las tres cargas, siendo el DT53 el que alcanza la mayor extensión y eficiencia (14,97% si se considera en su conjunto).

7.2.2. Efecto de la interacción dependiente del pH.

En cuanto al efecto del pH, se ha detectado la interacción de la amina terciaria de ROP con los polímeros carboxílicos (DT51 y DT53). Los resultados a pH 6 se deben a la presencia de ROP cargado positivamente, mientras que a pH 10 está cargado negativamente. Este efecto fue claramente más notable con DT53, libre de VA. Se puede suponer que la retención de la ROP por estos polímeros es el resultado de la combinación tanto de la interacción iónica (carboxílico-amina), que depende del pH, como de un componente de polaridad que implica una mayor retención del fármaco en términos absolutos para el polímero más lipofílico con VA (DT51 o DT87) dada la insolubilidad de este comonomero. La liberación del DT87, un copolímero sólo hidrófilo y por lo tanto no sensible al pH, fue estadísticamente diferente del DT53, pero no del DT51, probablemente debido a su contenido de VA.

En general, las diferencias en la liberación del fármaco dependen más de la presencia y/o ausencia de VA, un comonomero insoluble, que de la interacción con los residuos

carboxílicos o hidroxílicos. Estas observaciones están relacionadas con el grado de dispersión observado con microscopía óptica. Se confirma que el grado de liberación se facilita utilizando el DT53, el polímero con mayor grado de solubilización.

Los efectos del pH y de la carga de fármaco sólo pueden revelarse con el polímero sin VA (DT53), cuya hidrofilia facilita la entrada de agua para la disolución. En este sentido, la adición de otros componentes para modificar el pH en la formulación puede utilizarse para una optimización final del perfil de liberación del fármaco si el polímero es adecuado.

La liberación de fármacos resultantes con los polímeros "retentivos" con este comonomero es similar, independientemente de la carga y funcionalización de fármacos y la mayor eficiencia con estas formulaciones, se logra con una baja carga de fármacos.

Los polímeros DT51 y DT87 presentan dicho efecto, independientemente del pH , a mayor carga menor porcentaje de liberación. Sin embargo, el polímero DT53 presenta el patrón convencional, a más carga más porcentaje de liberación, siendo ésta más elevada cuando está a pH 10, motivo por el cual fue el polímero de elección para la Fase II de este trabajo juntamente con el hecho que era el que presentaba los perfiles de liberación que permitían las aproximaciones a modelos con más facilidad.

Este efecto se observa en otros estudios [Ameen, D. et al., 2019], aunque, *a priori*, lo esperable es que cuanta más carga de fármaco más porcentaje de liberación, esto se debería de cumplir y, sin embargo, no ocurre.

Al realizar la experiencia en dos condiciones de pH para averiguar si la variación del pH podía modificar la respuesta de la formulación se observó que los polímeros carboxílicos proporcionan propiedades de liberación dependientes del pH , mientras que los polímeros hidroxílicos no.

Los polímeros acrílicos sin VA lograron la mayor solubilización del fármaco y, por lo tanto, el grado de liberación que proporciona es de aproximadamente un 15% de la carga total de fármaco.

De manera que podemos afirmar con certeza que **el polímero acrílico con grupo carboxílico denominado DURO-TAK® 87-2353 ha sido el que mejores valores y perfil de liberación ha demostrado tener.**

Por lo tanto, durante el desarrollo de la formulación transdérmica de ROP, **se confirma la existencia de una interacción entre el fármaco y los polímeros acrílicos.** El vinilo comonomero reduce la tasa de liberación de fármaco.

7.2.3. Ecuaciones descriptivas del mecanismo de liberación.

Se han seleccionado las ecuaciones de liberación 1 a 4 para analizar la influencia de la erosión del polímero y/o la relevancia del fármaco no ocluido (conocido como efecto de estallido o "burst effect", en inglés) en los perfiles de liberación del fármaco.

En cuanto a los efectos de estallido, la carga de fármaco estaba muy por encima de la capacidad de solubilización del polímero y este efecto en las formulaciones al 10% es mayor que en las respectivas formulaciones al 1%, como se observa en el Gráfico 7-A. Teniendo en cuenta que, tras el estallido inicial, la cinética de liberación con las formulaciones que contienen cristales puede no seguir una liberación de primer orden, sino una cinética de pseudoraíz cuadrada, indicativa de la solubilización de los cristales antes de su liberación. Esta ecuación tiende a ser más descriptiva para los copolímeros más retentivos, probablemente con solubilidades realmente más bajas que el DT53.

Todos los perfiles de liberación del fármaco en el DT53, el copolímero menos retentivo, siguen la ecuación de Peppas-Sahlin, una combinación de explosión-erosión (fármaco sobresaturado) y difusión (fármaco disuelto). Además de estas propiedades de solubilización del polímero, la interacción de los grupos funcionales -COOH con los

compuestos que contienen aminas a través de enlaces de hidrógeno ha influido en la velocidad y el grado de liberación in vitro del ROP, pero no en el mecanismo cinético.

En lo que respecta al ajuste del modelo, los resultados del MSC fueron totalmente concordantes con las comparaciones del AIC sin ninguna información descriptiva adicional, por lo que, siendo cuidadosos, todas las selecciones del modelo se basaron principalmente en el AIC. Este análisis de discriminación apunta a la ecuación Peppas-Sahlin [Peppas, N. A. et al., 1989] como la mejor ecuación descriptiva para los perfiles de acrilato DT53, excepto para la concentración más baja a pH 6,0.

Los copolímeros de acrilato-vinilacetato (DT51 y DT87) mostraron un grado de liberación menor que el DT53, y Higuchi-F fue más descriptivo que Peppas-Sahlin cuando se produjo el efecto de estallido o "burst effect" de manera notable. De hecho, la liberación de ráfagas fue mayor con DT51, la más retentiva de las tres muestras.

Según los parámetros de Peppas-Sahlin, el efecto principal sobre la liberación fickiana y no fickiana se observó a partir de la ecuación 6 en los diferentes niveles de carga del fármaco (véase el Gráfico 7-A). No se observaron diferencias entre los valores de pH para la misma formulación. Como se observa la erosión de las matrices con el 10% de ROP fue mayor que los valores correlativos alcanzados para el 1% de ROP.

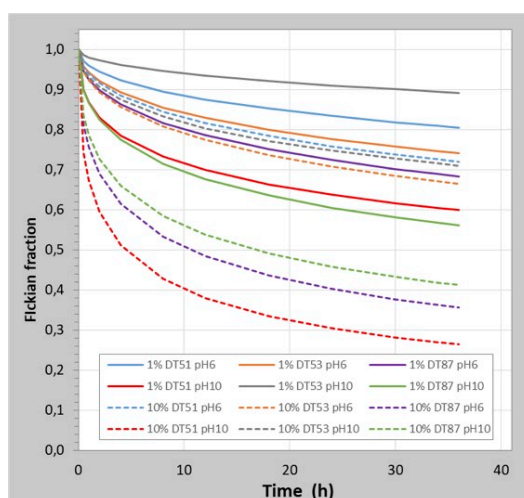


Gráfico 7-A. Pérdida de difusión fickiana a lo largo del tiempo experimental para todas las formulaciones como mínimo y la carga máxima de fármaco. Líneas continuas: 1% de carga, líneas punteadas: 10% de carga.

Además, los copolímeros de acrilato-vinilacetato (DT51 y DT87) mostraron un grado de liberación menor que el DT53, y la ecuación Higuchi- F_0 fue más descriptiva que la de Peppas-Sahlin cuando se produjeron notorios efectos de estallido de hecho, la liberación de ráfagas fue mayor con DT51, el más retentivo de los tres polímeros.

Polímero	pH 6			pH 10		
	1%	5%	10%	1%	5%	10%
DT51	HF ₀	PS	HF ₀	HF ₀	PS	PS
DT53	HF ₀	PS	PS	PS	PS	PS
DT87	PS	H	PS	PS	H	PS

Tabla 7-B. Mejores ecuaciones descriptivas para cada conjunto de réplicas basadas en los valores AIC (H: Higuchi, HF₀: Higuchi con F₀, PS: Peppas-Sahlin 0,5).

En cuanto al mecanismo de liberación cuando se añaden promotores y/o excipientes a la formulación se puede observar que en más del 70% de las formulaciones, los perfiles se han visto modificados dejando de ser la ecuación de Peppas-Sahlin la mejor ecuación descriptiva, siendo la gran mayoría Higuchi e Higuchi con F₀.

Queda claro que la adición de promotores o excipientes a la formulación produce cambios en los perfiles de liberación y por tanto las ecuaciones descriptivas de dichos perfiles cambian.

Dado que el modelo de Higuchi se basa en la hipótesis de que la difusión del fármaco se lleva a cabo en una sola dimensión; que la disolución y la hinchazón de la matriz son despreciables; que la difusividad del fármaco es constante, y que, en el medio de disolución, siempre se alcanzan condiciones perfectas de inmersión. Podemos determinar que la adición de dichos promotores y/o excipientes no produce ningún tipo de efecto erosivo en la matriz.

Sin embargo, el 17% de las formulaciones pasan a tener la ecuación Primer orden como la mejor ecuación descriptiva, siendo el modelo de primer orden el utilizado para

describir la absorción y la liberación de algunos fármacos desde matrices porosas, se puede intuir que dichos promotores y/o excipientes incrementan la porosidad de la matriz. No obstante, se requeriría realizar pruebas complementarias para poder corroborar dichas conclusiones, como por ejemplo una porosimetría.

7.2.4. Efecto de presencia de promotores/excipientes sobre el perfil de liberación.

Después de haber seleccionado el DT53 como el polímero más adecuado, se ha investigado la interacción del ROP con los radicales carboxílicos a pH 6 de la piel en presencia de potenciadores de la permeabilidad.

En general, el ajuste de las ecuaciones de liberación a los resultados experimentales ha confirmado la hipótesis anterior sobre el mecanismo cinético de difusión-erosión esperado. Sólo el perfil de liberación más rápido no se describe bien con Peppas-Sahlin. En este caso, una ecuación empírica es más descriptiva.

La influencia de otros componentes en la formulación, tales como potenciadores de permeación y/o excipientes sobre el perfil de liberación de ROP, también se ha demostrado cuando podría ocurrir una unión carboxílica-amina y también cuando la solubilización acuosa de ROP se ha obstaculizado competitivamente.

Las propiedades fisicoquímicas de la ROP y las condiciones del estudio experimental pueden desempeñar un papel útil en la modulación de su perfil de liberación. De hecho, la inclusión de un potenciador de permeación de naturaleza ácida (ácido oleico) ha aumentado excesivamente la extensión de la liberación de ROP, probablemente como un efecto adicional de estallido debido al desacoplamiento del fármaco del polímero.

Por otro lado, se ha encontrado un efecto inverso en presencia de un cosolvente alifático homólogo (oleato de etilo) que dificulta la liberación del fármaco en el medio acuoso.

Un mayor aumento de la liberación del fármaco a este pH se ha encontrado, por ejemplo, con el ácido oleico, un ácido graso; lo que resulta en un aumento de la extensión de la liberación en los primeros tiempos. Se puede plantear la hipótesis de que el radical carboxilo de esta sustancia no polimérica compite por la unión del fármaco con los residuos carboxílicos del DT53, disminuyendo la interacción iónica del ROP con la matriz acrílica; esto aumenta la movilidad del fármaco y su grado de liberación.

Basándonos en que uno de los objetivos en la Fase II era el de optimizar la liberación del fármaco, siempre teniendo en cuenta que la tasa de liberación del fármaco en la piel siempre ha de ser superior a la tasa de absorción de ROP por parte de la piel.

Los ensayos con otros componentes en la formulación, para observar la posible modulación del perfil de liberación, se escogieron fundamentados en la bibliografía y los productos utilizados fueron seleccionados minuciosamente para tal fin de manera que si hacemos un análisis por familias nos encontramos con los siguientes hallazgos:

Dentro del grupo de los **lípidos** se puede apreciar que el ácido oleico (OLE), *a priori*, parece que mejora la curva de liberación ya que da unos valores un poco más elevados e incluso tiene cierto "*burst effect*" al inicio. No obstante, parece que, a medida que pasa el tiempo, la liberación se desacelera considerablemente.

Como se puede apreciar en el Gráfico 7-B, se han representado todos los datos de la curva de liberación del polímero de referencia y se han extrapolado los datos de OLE.

Se puede observar que si se prolongase el ensayo en más horas posiblemente se igualarían o incluso daría peores resultados dado que la curva de liberación del polímero de referencia no es asintótica, al menos las primeras 36 h. Debido a esto, podemos considerar que OLE tampoco mejora u optimiza la formula.

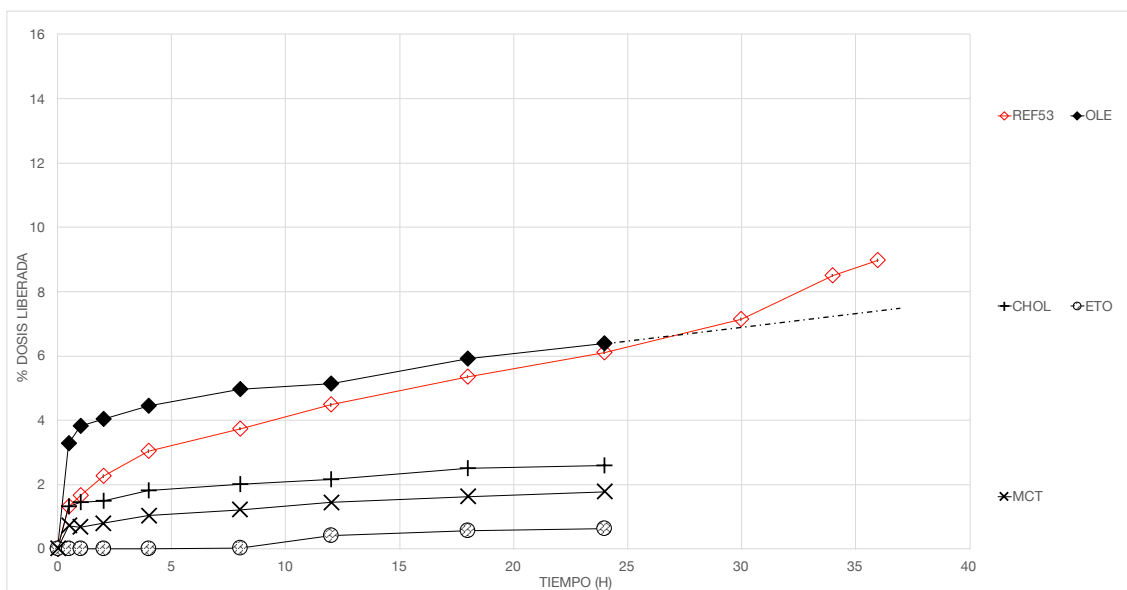


Gráfico 7-B. Curvas de liberación del grupo de lípidos con extrapolación de OLE comparada con la curva de referencia conocida a 36 horas.

En el grupo de los **alcoholes** ninguno de ellos muestra mejoría en la curva de liberación de ROP, sino todo lo contrario. La explicación la podemos encontrar en un artículo de Hywel D. Williams titulado “Strategies to Address Low Drug Solubility in Discovery and Development” donde hace una clara referencia a las dispersiones de sólidos y su solubilidad. Citando a este autor: “La posibilidad de utilizar dispersiones sólidas como un medio para mejorar la disolución y la biodisponibilidad oral de fármacos poco solubles en agua ha sido ampliamente explorada en los siguientes 50 años”. “Las dispersiones sólidas aumentan la disolución del fármaco a través de varios mecanismos, incluida una reducción en el tamaño efectivo de las partículas, una humectación mejorada, una solubilización mejorada y la eliminación del impacto de la energía reticular a través de la estabilización del fármaco en el estado amorfo más soluble” [Williams, H. D. et al., 2013].

Con ello, Williams hace referencia a la biodisponibilidad oral, pero más adelante dice: “La principal diferencia entre los subtipos de dispersión sólida es la forma física del fármaco y el vehículo. El fármaco se suspende en el vehículo como partículas cristalinas o amorfas separadas por fases, o existe como una mezcla molecular homogénea de fármaco (amorfo) y vehículo. El vehículo puede existir en forma amorfa o cristalina.

Dadas las diferencias a menudo amplias en la solubilidad del fármaco cristalino y amorfo, las diferentes clases de dispersión sólida a menudo resultan en diferencias significativas en la velocidad de disolución. Las dispersiones sólidas que contienen fármaco en forma amorfa generalmente muestran tasas de disolución mucho más rápidas que las formulaciones que contienen fármaco cristalino, lo que lleva a mejoras significativas en la absorción del fármaco[...].”.

Durante la elaboración de los parches transdérmicos que contenían algún tipo de alcohol, al calentar la matriz para evaporar el AcEt, dicha evaporación de los alcoholes puede haber provocado la transición del principio activo pasando éste de la forma amorfa dispersa a la forma cristalina (véase Imagen 6-G). Ninguno de los lotes con esta familia ha podido mejorar la curva de liberación, disminuyendo ésta sensiblemente.

En el grupo de los **poliéteres** encontramos un compuesto, el SEP4, que mejora la curva de liberación y se intuye que SEP8 también lo acabaría haciendo. Cuando representamos, al igual que en la familia anterior, una proyección de SEP8 versus los datos conocidos del polímero de referencia nos encontramos con la siguiente representación:

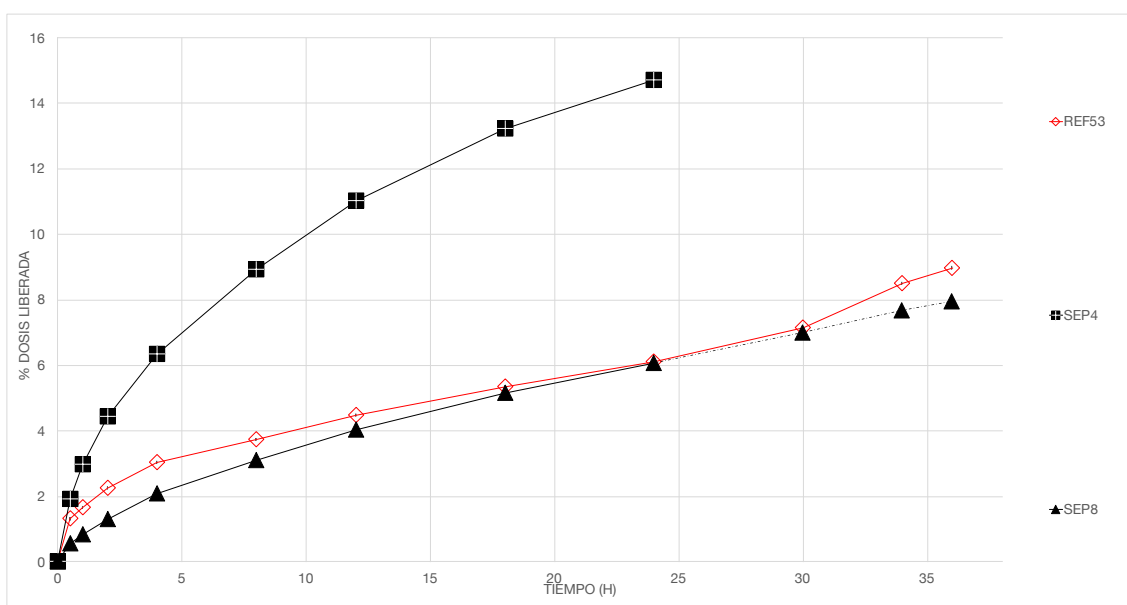


Gráfico 7-C. Curvas de liberación del grupo de poliéteres con extrapolación de SEP4 comparada con la curva de referencia conocida a 36 horas.

Quizás con el tiempo pudiese mejorar dicha curva, pero al ser asintótica no es predecible que SEP8 sirviese para mejorar la fórmula. Aun así, nos encontramos que SEP4 mejora la curva de liberación de manera notable y es un candidato para tener en cuenta en formulaciones futuras.

SEPIRAP™ es un solubilizador sólido además de ser utilizado como un agente de compresión. Es un excipiente funcional que mejora la biodisponibilidad del principio activo. Está compuesto por un tensioactivo adsorbido (aceite de ricino hidrogenado en el caso de Sepitrap™ 4000 y Tween 80 en el caso de Sepitrap™ 80) en un mineral poroso (aluminometasilicato de magnesio) que, primeramente, por desorción del tensioactivo del portador, el tensioactivo acaba formando micelas para solubilizar el principio activo. Parece ser que en este caso el aceite de ricino es el responsable del incremento de la liberación de ROP por formación de micelas.

En el grupo de los **ésteres**, tan sólo hay un compuesto, el citrato de trietilo (TEC); hay más ésteres, pero son de ácidos grasos y se han puesto en el grupo de los lípidos. Tampoco presenta mejoras en la curva de liberación.

El grupo de **polímeros, copolímeros y derivados de celulosas** es el grupo que más controversia podría generar en un principio, dado que es un grupo muy presente en las formulaciones para vía oral. Pero si tenemos en cuenta a Williams cuando habla de la vía oral y de si la forma amorfa o cristalina del fármaco puede afectar a la absorción del fármaco y, si desde el principio de este trabajo, se ha considerado que la piel es una barrera, ¿qué la diferencia de la barrera de la mucosa gastrointestinal? Obviamente, no deja de ser una barrera igual que la barrera de la piel en la que el principio está disuelto o disperso en el líquido gástrico o intestinal y en la barrera de la piel el principio activo está disperso en un polímero. Cierto es que la mucosa gastrointestinal es una barrera con un nivel de complejidad distinta y metabólicamente muy activa, pero la consideramos una barrera, al fin y al cabo. Por lo tanto, ¿Por qué no probar formulaciones con componentes empleados habitualmente para la vía oral si lo que queremos es superar una barrera fisiológica?

Volviendo a citar en trabajo de Hywel D. Williams, dice: “[...] existe una creciente comprensión de los mecanismos por los cuales los polímeros de alto peso molecular como HPMC (y derivados), PVP y los metacrilatos son capaces de atenuar los impulsores de la cristalización del fármaco y, por lo tanto, mejoran la estabilidad física. Los mecanismos de estabilización amorfa incluyen una reducción en la movilidad molecular al aumentar la viscosidad local en el matriz de dispersión, la generación de interacciones intermoleculares entre polímero y fármaco que también restringen el movimiento, y la inhibición de la nucleación de cristales “.

En este grupo, nos encontramos que SOL, HPMC y MC, mejoran sensiblemente la curva del perfil de liberación de ROP. Quizás, porque como dice Hywel D. Williams se atenúa la capacidad de cristalización del ROP.

Si leemos a Amandeep Singh en su artículo titulado *“Formulation and characterization of transdermal patches for controlled delivery of duloxetine hydrochloride”*, podemos observar que la técnica empleada para la elaboración de los parches transdérmicos es similar, empleando grados de liberación controlada de HPMC con resultados positivos [Singh, A. et al., 2016].

En la Sección 1.5. se hacía mención en cuanto a contenido de humedad de la piel. En este caso cabe también la posibilidad que estas celulosas sean capaces de captar más agua, incrementar su volumen y alterar la morfología del polímero, debilitando la estructura de la matriz contra el medio acuoso, facilitando una rápida la liberación del fármaco.

Este hecho no se encuentra refrendado si nos fijamos en los perfiles de liberación, comparados con sus ecuaciones descriptivas, dado que las celulosas que no mantienen a Peppas-Salin como mejor ecuación descriptiva pasan a tener Higuchi e Higuchi con F_0 (véase Tabla 7-C).

Lo que nos lleva a suponer que faltarían más pruebas para contrastar lo que nos dicen Sing y Williams, dado que dichos perfiles sí que aparentemente se ajustan tanto al hecho

que parece que se incremente la porosidad por incremento de volumen de las celulosas, como su implicación en la reducción de formación de cristales, aunque las ecuaciones descriptivas no sean de primer orden.

Por lo que se debería de probar diferentes ecuaciones descriptivas que se ajusten más a dichos perfiles. Como, por ejemplo, plantear el uso de una ecuación biexponencial no explicativa como herramienta descriptiva.

Codificación	% Dosis a 24 h	Cantidad rel. A 24 h	Ecuación descriptiva
DT53	6,11%	39,09 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	PS
SOL	11,63%	68,56 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	H
PHC	2,70%	21,32 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	H
HPMC	8,33%	56,72 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	PS
MC	8,34%	55,79 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	PS
MCL	5,65%	42,09 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	HF ₀

Tabla 7-C. Las mejores ecuaciones descriptivas para cada promotor/excipiente basadas en valores AIC (H: Higuchi, HF₀: Higuchi con F₀, PS: Peppas-Sahlin 0.5) juntamente con los valores de liberación a 24 h.

La agrupación de los distintos promotores y/o excipientes en función del mejor ajustado según AIC no arroja ningún resultado concluyente.

7.3. Análisis microscópico.

En cuanto al análisis microscópico de la superficie de los cristales, con un estereomicroscopio con luz polarizada, se confirmó la presencia de cristales en las dispersiones a base de copolímeros de acrilato-vinilacetato DT51 y DT87. El tamaño de los cristales está en el mismo intervalo que el tamaño de partícula observado del polvo ROP, lo que sugiere que no se ha observado crecimiento de cristales.

Con respecto a las formulaciones de la Fase II, sólo se han podido identificar con claridad cristales en la formulación con etanol, pues ROP es soluble y aparecía una insolubilización inversa cuando se eliminaba el disolvente durante la evaporación. Esta insolubilización se confirmó posteriormente mediante microscopía óptica. De hecho, se observó una población de cristales de tamaño uniforme con un hábito de crecimiento casi esférico en lugar de la heterogeneidad original de la materia prima observada con DT51 y DT87.

Esto confirma que no se ha producido ninguna solubilización intermedia en acetato de etilo durante la preparación del resto de las dispersiones. En el caso del polímero acrílico (DT53), una pseudodisolución del fármaco en la matriz polimérica sugiere una solubilización significativamente mayor que con el copolímero DT51, aunque las predicciones numéricas de las solubilidades fueron similares. Esta predicción de la base de datos es poco discriminante porque sólo solicita los valores de logP y solubilidad en agua del fármaco y no ha discriminado el efecto del VA.

Un único cristal hallado en oleato de etilo en diez campos no es significativo y los cristales en Sepitrap™ 80 y Sepitrap™ 4000 parecen ser cristales de aluminometasilicato de magnesio [Kalaycioglu, N. O., 2012]. Estos hallazgos concuerdan y refrendan lo descrito anteriormente.

El TEC puede actuar como plastificante reduciendo la temperatura de transición vítrea de los acrilatos. Esta formulación puede modificar el estado físico de la dispersión

acrílica. Las observaciones microscópicas no son concluyentes porque no se observan cristales y no se ha observado solubilización durante el proceso de formulación.

En cuanto al DMSO, se observaron cristales del fármaco del mismo tamaño de partícula que el original, lo que sugiere su no solubilización.

Por todo ello, al fin no tan sólo se ha podido diseñar, formular y elaborar un parche transdérmico de ROP, sino que ha sido posible su optimización con diversos compuestos.

Como se enunciaba al principio de este trabajo experimental, se han realizado una serie de ensayos *in vitro* dando resultados positivos que siempre se podrían después adaptar como ensayos *ex vivo* o *in vivo*, dejando una puerta abierta a futuras investigaciones con ROP por vía transdérmica.

8. Conclusiones.

1. Se ha desarrollado un prototipo funcional para la fabricación de parches transdérmicos de manera que la fabricación de parches de manera oficial a pequeña escala es posible y viable.
2. Debido al tamaño molecular y al tamaño de las partículas del ROP, es un candidato viable, por lo que conocer las interacciones fármaco-polímero-excipiente es esencial para el desarrollo farmacéutico de un parche transdérmico.
3. Durante la elaboración de las distintas laminaciones se ha podido observar un efecto de adsorción de AcEt por parte de ROP, siendo este efecto mínimo, y no suponiendo ningún problema de toxicidad quedando los valores de AcEt muy inferiores al límite establecido por las ICH de 5000 ppm.
4. En las laminaciones, donde se formula parches suspensión, la presencia de cristales es debida a los cristales presentes en la materia prima y no debido al proceso de fabricación. Dato comprobado microscópicamente donde se observa la forma amorfa del ROP en la mayoría de las presentaciones excepto en la formulación con ETH debido a que la utilización de disolventes de ROP, como medio de incorporación de éste a la formulación, favorece la formación de cristales durante el proceso de curado y estos dificultan su posterior liberación.
5. Se ha podido comprobar la interacción física, química y molecular entre ROP y los polímeros acrílicos utilizados.
6. Que dicha interacción es debida a los grupos funcionales de los acrílicos que son distintos entre sí, provocando diferencias en el comportamiento del producto en cuanto a la cesión del fármaco.

7. La liberación de fármacos resultantes con los polímeros "retentivos" con este comonomero es similar independientemente de la carga y funcionalización de fármacos y la mayor eficiencia con estas formulaciones se logra con una baja carga de fármacos
8. El polímero que presentaba una mejor curva de liberación es el DURO-TAK® 87-2353 con la siguiente formulación sin tener en cuenta el etanol utilizado para preparar el SEP4 y el AcEt para dispersar el acrílico ya que ambos se evaporan durante el proceso de elaboración:

Composición	Cantidad de ROP por parche
DURO-TAK® 87-2353	90% p/p
Ropinirol	5% p /p
Sepitrap 4000	5% p /p
Etanol	c.s.p
Acetato de etilo	c.s.p.

9. En cuanto a los polímeros acrílicos, DT51 y DT87, que contienen vinil acetato, presentan el efecto que cuanto mayor es la carga de fármaco, menor porcentaje de liberación presentan.
10. Los polímeros carboxílicos proporcionan propiedades de liberación dependientes del pH , mientras que los polímeros hidroxílicos no.
11. Los polímeros acrílicos sin el grupo acetato de vinilo lograron la mayor solubilización del fármaco.
12. Se ha podido optimizar la formulación inicial de ROP con algunos excipientes, siendo el poli éter SEP4 un candidato a tener en cuenta en formulaciones futuras ya que mejora la curva de liberación de manera notable, seguido del grupo de polímeros, copolímeros y derivados de celulosas, donde encontramos que SOL,

HPMC y MC, que mejoran sensiblemente la curva del perfil de liberación de ROP; y sin embargo ésteres y alcoholes no mejoran la formulación.

13. La adición de estos promotores y/o excipientes debido a su naturaleza y a las interacciones con el grupo funcional del polímero modifica los perfiles y la cinética de liberación de ROP obteniendo diferentes ecuaciones descriptivas.
14. Pese a que se ha encontrado una mejora en los parámetros de liberación con diferentes promotores y/o excipientes dichas mejoras no se ajustan a las ecuaciones descriptivas apuntando a que se deben de seguir buscando mejores ecuaciones que expliquen su comportamiento, como una ecuación biexponencial no explicativa como herramienta descriptiva quedando ésta junto a pruebas complementarias como estudios para un futuro.
15. No se pueden descartar los promotores de la permeación que no hayan dado buenos resultados de liberación debido a que en estudios anteriores se demostró que propilenglicol o transcutol P se reparten en el estrato córneo, alterando así la naturaleza disolvente del tejido y afectando la distribución del fármaco de manera que, aunque no dan buenos resultados en este estudio, no son descartables sin pruebas complementarias para estudios futuros, debido a que su acción requiere de interacción con tejido vivo.
16. Se constata que es posible una formulación transdérmica de ropinirol.

REFERENCIAS

9. Bibliografía

10. Apéndices

9. Bibliografía

A

Akaike H. (1974). A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Control*. 19:716–23.

Ameen, D., Michniak-Kohn, B. (2019). Development and in vitro evaluation of pressure sensitive adhesive patch for the transdermal delivery of galantamine: Effect of penetration enhancers and crystallization inhibition. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*.

Ari, N., & Kribus, A. (2010). Impact of the Peltier effect on concentrating photovoltaic cells. *Solar Energy Materials and Solar Cells*.

Aulton, M. (2004). *Farmacología. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. 2nd ed., Madrid: Elsevier España S.A.

B

Bali, N., & Salve, P. S. (2019). Fabrication and evaluation of selegiline HCl embedded transdermal film for management of Parkinson's disease. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(2), 344–351.

Barry, B. W. (1983). *Dermatological formulations: percutaneous absorption*. M. Dekker.

Berardesca, E., Cespa, M., Farinelli, N., Rabbiosi, G., & Maibach, H. (1990). Sensitive skin and transcutaneous penetration. *Contact Dermatitis*, 23(4), 295–295.

Berchon, M., Rosnay, J. de, Luyt, B., & Martín Giráldez, R. (2016). *La impresión 3D: guía definitiva para makers, diseñadores, estudiantes, profesionales, artistas y manitas en general*. Gustavo Gili.

Botplusweb.portalfarma.com. BOT Plus 2. Base de Datos de Medicamentos. Consultado Junio 2016.

Briceño-Martínez, B. J., Llanes Cedeño, E. A., Rocha-Hoyos, J. C., Chamba, E., Cuasapud, D., & Cárdenaz-Yáñez, A. (2019). Tecnologías de impresión 3D: evaluaciones de FDM y Polyjet en la fabricación de autopartes de automóviles. *Enfoque UTE*, 10(3), 13–29.

Brunton L, Lazo J. & Parker K, (2012). Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 12th ed., McGraw Hill.

C

Calculadora de solubilidad de fármacos en polímeros para los adhesivos DURO-TAK®. <http://calculator.DURO-TAK®.com/> (consultado el 20 de noviembre de 2017).

Campos-Aldrete, M. E., & Villafuerte-Robles, L. (1997). Influence of the viscosity grade and the particle size of HPMC on metronidazole release from matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 43(2), 173–178.

Cane, A., Tournaire, M. C., Barritault, D., & Crumeyrolle-Arias, M. (2000). The endogenous oxindoles 5-hydroxyoxindole and isatin are antiproliferative and proapoptotic. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 276(1), 379–384.

Chauhan, S. B., Naved, T., & Parvez, N. (2019). Effect of hydrophilic and hydrophobic polymer matrix on the transdermal drug delivery of ethinylestradiol and medroxyprogesterone acetate. *International Journal of Applied Pharmaceutics*.

Chien YW. (1991). Systemic Delivery of Pharmacologically Active Molecules Across the Skin. In Springer, Berlin, Heidelberg; p. 181–230.

Connelly L. M. (2021) Introduction to Analysis of Variance (ANOVA). *MEDSURG Nurs* May;30(3):158–218.

Costa, P., Sousa Lobo, J. M. (2003). Evaluation of mathematical models describing drug release from estradiol transdermal systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 29(1), 89–97.

Crank, J. (1975). *The Mathematics of Diffusion*. Clarendon Press.

D

Deleu, D., Northway, M. G., & Hanssens, Y. (2002). Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Used in the Treatment of Parkinson's Disease. *Clinical Pharmacokinetics*, 41(4), 261–309.

DrugBank | Powering health insights with structured drug data.
<https://www.drugbank.com/>, consultado en septiembre 2017.

E

Eden, R. J., Costall, B., Domeney, A. M., Gerrard, P. A., Harvey, C. A., Kelly, M. E., Naylor, R. J., Owen, D. A. A., & Wright, A. (1991). Preclinical pharmacology of ropinirole (SK&F 101468-A) a novel dopamine D2 agonist. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 38(1), 147–154.

Elias, P. M., Cooper, E. R., Korc, A., & Brown, B. E. (1981). Percutaneous transport in relation to stratum corneum structure and lipid composition. *Journal of Investigative Dermatology*, 76(4), 297–301.

European Pharmacopoeia 10th Edition, 2021 | EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines, consultado en febrero 2021.

F

Fahr A, Scherphof G. (2018) Voigt's pharmaceutical technology.

Feldmann, R. J., Maibach HI. (1967). Regional variation in percutaneous penetration of 14C cortisol in man. *J Invest Dermatol*; 48(2):181–3

Fenske, N. A., & Lober, C. W. (1986). Structural and functional changes of normal aging skin. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 15(4), 571–585.

Finnin B. C., Morgan TM. (1999). Transdermal penetration enhancers: Applications, limitations, and potential. Vol. 88, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. American Chemical Society; p. 955–8.

Flory, P. J. (1953). *Principles of Polymer Chemistry*. Cornell University Press.

Franquesa R. (1985); *Estabilidad de medicamentos*. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria

Friend DR, Catz P, Heller J, Okagaki M. Transdermal Delivery of Levonorgestrel. V. Preparation of Devices and Evaluation in Vitro. *Pharm Res an Off J Am Assoc Pharm Sci* [Internet]. 1989; 6(11):938–44.

Fuster, J., Negro, S., Salama, A., Fernández-Carballido, A., Marcianes, P., Boeva, L., & Barcia, E. (2015). HPLC-UV method development and validation for the quantification of ropinirole in new PLGA multiparticulate systems: Microspheres and nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*.

G

Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., Dodel, R., Ekman, M., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Gannon, B., Jones, D. H., Jennum, P., Jordanova, A., Jönsson, L., Karampampa, K., Knapp, M., Kobelt, G., Kurth, T., Olesen, J. (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21(10), 718–779.

Guy, R. H., Hadgraft J, Maibach HI. (1985) Percutaneous absorption in man: A kinetic approach. *Toxicol Appl Pharmacol* Mar 30;78(1):123–9.

Guy, R. H., Prausnitz MR, Langer R, (2008) Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol* 2008 Nov 7;26(11):1261–8

H

Hieble, R. M. D. and J. P. (1989). Dopamine Receptor Agonists: Chemical and Biological Studies of the Aminoethylindolones. 14(8), 781.

Higuchi, T. (1961). Rate of Release of Medicaments from Ointment Bases Containing Drugs in Suspension. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50(10), 874–875.

Hofman, H. (1925). *Tratado de metalurgia general: estudio de los metales, aleaciones, combustibles y materias refractarias: tecnología metalúrgica: operaciones auxiliares y complementarias*

Hotchkiss, S. (1998). *Introduction to Skin Toxicology*. Taylor & Francis, Inc.

Howard, H. R., Prakash, C., & Seeger, T. F. (1994). Ziprasidone Hydrochloride. *Drugs of the Future*, 20(6), 1145.

I

ICH Official web site: ICH Disponible online: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>, consultado en enero 2021.

Idson, B. (1975). Percutaneous absorption. In *Journal of Pharmaceutical Sciences* (Vol. 64, Issue 6, pp. 901–924). John Wiley & Sons, Ltd.

J

Jafri, I., Shoaib, M. H., Yousuf, R. I., & Ali, F. R. (2019). Effect of permeation enhancers on in vitro release and transdermal delivery of lamotrigine from Eudragit®RS100 polymer matrix-type drug in adhesive patches. *Progress in Biomaterials*.

Jenquin, M. R., & McGinity, J. W. (1994). Characterization of acrylic resin matrix films and mechanisms of drug-polymer interactions. *International Journal of Pharmaceutics*, 101(1–2), 23–34.

K

Kakouris, A., Samara, V., Kalaskani, A., & Panderi, I. (2014). Simultaneous determination of impurities in ropinirole tablets by an improved HPLC method coupled with diode array detection. *Chromatographia*.

Kalaycioglu, N. O. (2012) Synthesis and phosphorescence properties of Mn⁴⁺, La³⁺ and Ho³⁺ in MgAl₂Si₂O₈. *J Alloys Compd.* 2012;510(1):6–10

Katz, M., & Poulsen, B. J. (1971). Absorption of Drugs through the Skin. In *Concepts in Biochemical Pharmacology* (pp. 103–174). Springer Berlin Heidelberg.

Kuzel, M. D. (1999). Ropinirole: A dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. In *American Journal of Health-System Pharmacy* (Vol. 56, Issue 3, pp. 217–224). American Society of Health-Systems Pharmacy.

L

Latsch S, Selzer T, Fink L, Horstmann M, Kreuter J. (2004). Use of isothermal heat conduction microcalorimetry, X-ray diffraction, and optical microscopy for characterization of crystals grown in steroid combination-containing transdermal drug delivery systems. *Eur J Pharm Biopharm*

Liesa, F. (2009). *Adhesivos industriales*. Barcelona, Spain: Marcombo.

Lotte, C., Wester, R. C., Rougier, A., & Maibach, H. I. (1993). Racial differences in the in vivo percutaneous absorption of some organic compounds: a comparison between black, Caucasian, and Asian subjects. *Archives of Dermatological Research*, 284(8), 456–459.

Luboradzki, R., Lipkowski, J., Koźmiński, W., & Stefaniak, L. (1995). An X-ray study of some 2,3-diphenyltetrazolium salts. *Journal of Chemical Crystallography*, 25(1), 29–35.

M

Magos, L.C.; Lentner, C. (1986) *Geigy Scientific Tables*, 8th ed.; Ciba-Geigy: Basel, Switzerland; p. 330.

Malewar, N., Avachat, M., Pokharkar, V., & Kulkarni, S. (2013). Controlled Release of Ropinirole Hydrochloride from a Multiple Barrier Layer Tablet Dosage Form: Effect of Polymer Type on Pharmacokinetics and IVIVC. *AAPS PharmSciTech*.

Mark, H. F. "Synthetic polymers in the medical sciences" *Pure and Applied Chemistry*, vol. 16, no. 2-3, 1968, pp. 201-228. <https://doi.org/10.1351/pac196816020201>

Michaels, A. S., Chandrasekaran, S. K., & Shaw, J. E. (1975). Drug permeation through human skin: Theory and invitro experimental measurement. *AIChE Journal*, 21(5), 985–996.

MicroMath (1995). *Scientist User Handbook*. Salt Lake: MicroMath.

Miravittles-Mille L. (1976). *Cristatografía Geométrica*. Barcelona

Murariu, M., & Dubois, P. (2016). PLA composites: From production to properties. In *Advanced Drug Delivery Reviews*.

N

Nacht, S., Yeung, D., Beasley, J. N., Anjo, M. D., & Maibach, H. I. (1981). Benzoyl peroxide: Percutaneous penetration and metabolic disposition. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 4(1), 31–37.

Naik, A., Kalia, Y. N., & Guy, R. H. (2000). Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 3(9), 318–326.

Nardi-Ricart, A., Nofrerias-Roig, I., Suñé-Pou, M., Pérez-Lozano, P., Miñarro-Carmona, M., García-Montoya, E., Ticó-Grau, J. R., Insa Boronat, R., & Suñé-Negre, J. M. (2020). Formulation of Sustained Release Hydrophilic Matrix Tablets of Tolcapone with the Application of Sedem Diagram: Influence of Tolcapone's Particle Size on Sustained Release. *Pharmaceutics*, 12(7), 674.

P

Pahwa, R., Lyons, K. E., & Pahwa, R. (2009). A review of ropinirole prolonged release in Parkinson's disease. *Clinical Interventions in Aging*, 4, 179.

Pavón Fuentes, D. (2007). Sistemas de mecanización de materiales compuestos (resina epoxi reforzada con fibra de carbono o fibra de vidrio) y metales (aluminio y titanio).

Peltier, J., Effect, S., Thomson, W., Effects, P., & Seebeck, T. (1960). 17. Thermoelectric Cooling 17.1. *Electronics*.

Peppas, N. A., & Sahlin, J. J. (1989). A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *International Journal of Pharmaceutics*, 57(2), 169–172.

Peykova, Y., Lebedeva, O. V., Diethert, A., Müller-Buschbaum, P., & Willenbacher, N. (2012). Adhesive properties of acrylate copolymers: Effect of the nature of the substrate and copolymer functionality. *International Journal of Adhesion and Adhesives*

Purves, C. B., Ott, E., Spurlin, H. M., & Graffline, M. W. (1954). *Cellulose and cellulose derivatives. Part 1*. Wiley-Interscience, New York.

R

Raquez, J. M., Habibi, Y., Murariu, M., & Dubois, P. (2013). Polylactide (PLA)-based nanocomposites. *Progress in Polymer Science*.

Raymond C. Rowe, P. J. S., and S. C. O. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*.

Real Farmacopea Española por Internet. (2015). Monografía 1011, consultada en marzo 2017.

S

Sachdeva, V., Bai, Y., Kydonieus, A., & Banga, A. K. (2013). Formulation and optimization of desogestrel transdermal contraceptive patch using crystallization studies. *International Journal of Pharmaceutics*, 441(1–2), 9–18.

Sadia, M., Alhnan, M. A., Ahmed, W., & Jackson, M. J. (2017). 3D printing of pharmaceuticals. In A. W. Basit & S. Gaisford (Eds.), *Micro and Nanomanufacturing* (Vol. 2, pp. 467–498). Springer International Publishing.

Santos P, Watkinson AC, Hadgraft J, Lane ME. (2011). Formulation issues associated with transdermal fentanyl delivery. *Int J Pharm* [Internet]. *Int J Pharm*.

Shete Y, Pimpodkar N, Nalawade RS, Pore Y V, Kuchekar BS. (2009). Spectrophotometric estimation of ropinirole hydrochloride in tablets. *Indian J Pharm Sci* [Internet]. 2009 71(1):61–2

Schmidt, R. J., Spyratou O, Turner T. D. (1989). Biocompatibility of wound management products: the effect of various monosaccharides on L929 and 2002 fibroblast cells in culture. *J Pharm Pharmacol*.

Shaker, D. S., Ishak, R. A. H., Ghoneim, A., & Elhuoni, M. A. (2019). Nanoemulsion: A Review on Mechanisms for the Transdermal Delivery of Hydrophobic and Hydrophilic Drugs. *Scientia Pharmaceutica*, 87(3), 17.

Schanker, L. S., Shore, P. A., Brodie, B. B., & Hogben, C. A. M. (1957). Absorption of drugs from the stomach I. The rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 120(4).

Scheuplein, R. J., Blank, I. H., Brauner, G. J., & MacFarlane, D. J. (1969). Percutaneous absorption of steroids. *The Journal of Investigative Dermatology*, 52(1), 63–70.

Siepmann, J. (2001). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48(2–3), 139–157.

Singh A, Bali A. (2016). Formulation and characterization of transdermal patches for controlled delivery of duloxetine hydrochloride. *J Anal Sci Technol*; 7(1):25

Soler, L. I., Boix, A., Lauroba, J., Colom, H., & Domenech, J. (2012). Transdermal delivery of alprazolam from a monolithic patch: Formulation based on in vitro characterization. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 38(10), 1171–1178.

Suñé Negre, J. M. (1997). Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. In *Formación continuada para farmacéuticos de hospital*. P 49–53

T

Tan HS, Pfister WR. (1999). Pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery systems. Vol. 2, *Pharmaceutical Science and Technology Today*. p. 60–9.

Tanojo H, Wester RC, Shainhouse JZ, Maibach HI (1999). Diclofenac metabolic profile following in vitro percutaneous absorption through viable human skin. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*.

Tatiana I. Netzeva, Aynur O. Aptula, Emilio Benfenati, Mark T. D. Cronin, Giuseppina Gini, Iglia Lessigiarska, Uko Maran, Marjan Vračko, Schüürmann, G. (2004). Description of the Electronic Structure of Organic Chemicals Using Semiempirical and Ab Initio Methods for Development of Toxicological QSARs. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 45(1), 106–114.

Thacker, E. L., Chen, H., Patel, A. V., McCullough, M. L., Calle, E. E., Thun, M. J., Schwarzschild, M. A., & Ascherio, A. (2008). Recreational physical activity and risk of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(1), 69–74

Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2018). *Principios de anatomía y fisiología*. Médica Panamericana.

Tulloch, I. F. (1997). Pharmacologic profile of ropinirole: A nonergoline dopamine agonist. *Neurology*, 49(1 SUPPL.).

V

Von Der Ohe PC, Kühne R, Ebert RU, Altenburger R, Liess M, Schüürmann G. Structural alerts - A new classification model to discriminate excess toxicity from narcotic effect levels of organic compounds in the acute daphnid assay. *Chem Res Toxicol* (2005); 18(3):536–55.

W

Wilkes, G. L., Brown, I. A., & Wildnauer, R. H. (1973). The biomechanical properties of skin. In *CRC critical reviews in bioengineering* (Vol. 1, Issue 4, pp. 453–495).

Williams, A. (2003). *Transdermal and topical drug delivery from theory to clinical practice*. Pharmaceutical Press.

Williams, H. D., Trevaskis, N. L., Charman, S. A., Shanker, R. M., Charman, W. N., Pouton, C. W., & Porter, C. J. H. (2013). Strategies to Address Low Drug Solubility in Discovery and Development. *Pharmacological Reviews*, 65(1), 315 LP – 499

Z

Zhang, Y., Huo, M., Zhou, J., Zou, A., Li, W., Yao, C., & Xie, S. (2010). DDSolver: An Add-In Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles. *The AAPS Journal*, 12(3), 263–271.

10. Apéndices

10.1. Publicaciones



proceedings



Proceedings

Release of Ropinirole from Acrylate-Vinylacetate Transdermal Formulations: Modulation Based on Polymer-Drug Interactions [†]

Jesús Paterna-Paterna ¹, Montserrat Miñarro-Carmona ¹, Josep Ramon Ticó-Grau ¹ and Antonio Boix-Montañés ^{1,2,*}

- ¹ Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, i Físicoquímica, Unitat de Tecnologia Farmacèutica, Universitat de Barcelona, 08007 Barcelona, Spain; jpaterna@ub.edu (J.P.-P.); minarromontse@ub.edu (M.M.-C.); jrtico@ub.edu (J.R.T.-G.)
² Faculty of Pharmacy and Food Science, Av. de Joan XXIII, 27-31, 08028 Barcelona, Spain
* Correspondence: antonioboix@ub.edu; Tel.: +34-93-402-45-60
[†] Presented at the 1st International Electronic Conference on Pharmaceutics, 1–15 December 2020; Available online: <https://iecp2020.sciforum.net/>.

Abstract: Optimization of transdermal formulations requires solving simultaneous challenges as the selection of release polymers. The interactions between the formulation components must be taken as a way to modulate its performance. Selection of acrylic polymers with different functionalizations for the transdermal formulation of a tertiary amine drug (ropinirole HCl) have been investigated. Aim of this work is to characterize the influence over drug release of certain experimental interactions. Solubility-crystallization and pharmacopoeial release tests have been used to evaluate the influence of drug loading and the pH of the release media. Area under the curve of dissolved amounts and percentage of release have been used as discriminant variables in mutual influence with the physical state of the drug. Elucidation of release mechanisms has been performed with data fitting of relevant modelistic equations. Fickian release and erosion contribution have been related with drug loading and the risk of burst effects. In conclusion, a rationale to select the best suitable polymer for ropinirole HCl has been demonstrated in terms of efficiency and extent of release.

Keywords: ropinirole; transdermal; acrylate-vinylacetate copolymer

Citation: Paterna-Paterna, J.; Miñarro-Carmona, M.; Ticó-Grau, J.R.; Boix-Montañés, A. Release of Ropinirole from Acrylate-Vinylacetate Transdermal Formulations: Modulation Based on Polymer-Drug Interactions. *Proceedings* **2021**, *78*, 38. <https://doi.org/10.3390/IECP2020-08676>

Published: 1 December 2020

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Formulation of transdermal patches is challenging. In addition to an acceptable tolerability and suitable skin adhesion, the selection of an adequate modified release polymer is a crucial parameter to achieve the expectable release profiles of drug and, if present, its associated enhancers [1]. Acrylic copolymers have suitable solubility characteristics for a wide range of drugs, and are common adhesives in many transdermal formulations. They are very well tolerated on the skin and can painlessly be removed with cohesion from hairy skin. Although its potential adhesivity is lower than that of rubbers, they have largely replaced polyisobutylenes because their properties remain stable over a wide range of temperatures achieving a very high storage stability [2]. In this sense, different preformulated grades of acrylates are commercially available having different functional to modulate the formulations, particularly the required balance between release and retention of the drug.

Drug solubility in the polymer is a limitant factor to maximize the transdermal concentration gradient. This measurement is not easy to standardize and this information is difficult to find in the literature and probably not comparable between different papers.

Sachdeva et al. (2013) [3] calculated this value as the highest concentration without crystallisation after a stability stress. Jenquin and McGinity (1994) [4] performed measurements by differential scanning calorimetry (DSC) and certain companies offer a user friendly database [5] for a rapid estimation of solubilities in their copolymers.

In addition to the solubility, it is also interesting to know the individual interactions between the drug and the coating radicals of the copolymer. In fact, the over-saturation degree induces unpredictable burst effects that difficult the achievement of a reproducible release and the mutual interactions in the formulation environment (e.g., ionic binding, Van der Waals) have to be investigated in a case-by-case basis.

In this study, chemical interactions between different acrylates and ropinirole, a drug used to treat parkinsonism have been investigated for a set of model-formulations using pharmacopoeial App. V release tests and solubility informations. Ropinirole ClH (CAS: 91374-20-8) is a zwitterionic molecule with acceptable biopharmaceutical properties for transdermal administration (log P = 3.16, molecular weight 260.37, bioavailability around 50%). It has also a remarkable water solubility and pKa values of 6.64 and 10.28 [6]. Nowadays it is used in therapeutics as a modified release oral product and is a reasonable candidate for transdermal administration.

In this work, release results have been parametrized under different approaches to allow a rational selection of the best type of acrylate for an efficient drug release and to provide information to apprehend the rationale of its drug formulation.

2. Material & Methods

2.1. Experimental

2.1.1. Preparation of Formulations

A series of transdermal laminations were prepared with an own-laboratory developed cast-moulding device considering the following variables: type of polymer, drug proportion and pH of release media. Ropinirole HCl was a gift from Disproquima (Barcelona, Spain). Ethylacetate, absolute ethanol were purchased to Scharlab SL (Spain). Three pressure sensitive adhesives: carboxylic and hydroxylic acrylate-vinylacetates (DuroTak 87-2051 and 87-4287) and a carboxylic acrylate (DuroTak 87-2353) named (DT51, DT87, and DT53 onwards) currently available from Henkel Gmbh (Kirchhundem, Germany) were used. A 100 μ m polyester foil was used as backing liner. A fluoropolymer protected polyester, Scotchpak 1022 from 3M (Saint Paul, MN, USA) was used as release liner.

Theoretical ropinirole solubilities in polymer were predicted from a commercial database [5]. The three different acrylate polymers were formulated with three concentration levels of ropinirole. Formulations were prepared by dispersing, in a closed vial under continuous stirring, the drug in ethylacetate and then adding the required amount of DuroTak dispersion until homogeneity (30 min). Laminar extensions were obtained by mould-casting and the volatile content was slowly evaporated with thermoelectric progressive heating until 50 °C during 60 min. [1,7,8]. Thermogravimetric analysis confirmed the absence of any residual content and, so, formulation curing. Afterwards, the adhesive side of the lamination was protected with a siliconized release liner and punched out in circles. Individual thickness and weight were reported to accurately estimate the individual drug dose and specimens were hermetically stored until investigation of drug release from each formulation.

2.1.2. Optical Microscopy

A polarized light monocular microscope (Nikon, model S-P0, Barcelona, Spain) was used to inspect the formulations at 400 \times . A minimum of ten fields were observed and representative photographs were recorded.

2.1.3. Drug Release

Pharmacopoeial Apparatus V (Erweka DT 80, Gomensoro, Madrid, Spain) was used to investigate in quadruplicate ropinirole release for 36 h at pH 6 or pH 10 with 500 mL glycine buffer solution [9] satisfying sink conditions. Twelve 5 mL samples from each vessel were taken at times of 0 h, 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 18 h, 24 h, 30 h, 34 h and 36 h with immediate buffer replacing. Samples were placed in a stoppered test tube and drug concentrations were estimated by UV-spectrophotometry (Cary 60 UV-VIS, Agilent, Santa Clara, CA, USA), taking advantage of the maximum absorbance peak of Ropinirole at 250 nm.

2.2. Release Parameters

Release profiles were plotted previously to parameter calculation. All individual curves were described with amodelistic parameters to perform an homogeneous statistical comparison. Additionally, different release equations were fitted under the hypothesis that release results could be affected by polymer erosion and/or nonocclusion of drug (burst effect).

2.2.1. Descriptive and Explicative Parameters.

Percentage of dissolved drug at 24 h (Q24) and area under the curve of released quantities (AUCq) were calculated for all replicates. Apart from the foregoing, release equations were fitted by non-linear regression. The following equations of time-dependent released drug fractions were fitted: Higuchi (Equation (1)), Higuchi F_0 (Equation (2)), Peppas-Sahlin 0.5 (Equation (3)), First order-Fmax (Equation (4)) [10–13] using non-linear regression (DDsolver) [14].

$$F = kH * t^{0.5} \quad (1)$$

where kH is the Higuchi release constant.

$$F = F_0 + kH * t^{0.5} \quad (2)$$

where kH is the Higuchi constant and F_0 is the initial drug fraction in solution generated by a burst release.

$$F = k_1 * t^{0.5} + k_2 * t \quad (3)$$

where k_1 is the constant about the relative contribution of drug diffusion to drug release and k_2 is the descriptive constant of the time-dependent polymer relaxation. The exponents were the proper values for laminar formulations

$$F = F_{max} * [1 - \text{Exp}(-k_1 * t)] \quad (4)$$

where F is the released drug fraction, k_1 is the first-order constant and F_{max} is the maximum released drug as time infinite.

2.2.2. Model Selection

Selection of the best-model was based on the observation of graphical plots, the best adjusted determination coefficient ($R_{sq} \max$), Akaike information criterion (AICmin) and subrogated Model selection criterion (MSCmin) given by the program. The best-fit equation was reported for each set of replicates.

In cases where Equation (3) was the best descriptive function, Equation (5) was used to describe the exponential reduction of the fickian component [12]:

$$F = 1/(1 + ((k_2/k_1) * tm)) \quad (5)$$

Description of the erosive contribution was achieved by graphical comparison of the corresponding plots of the mean values of each set of four replicates.

2.2.3. Comparison of Release Parameters

Comparison of the different sets of results was performed, at first, by grouped graphical plotting, an ANOVA of AUC_q and Q24 series (SPSS v.26), and searching for the majority equation with the lowest AIC value in each group of replicates.

3. Results

3.1. Solubility Data

All predicted solubilities of ropinirole in polymer were below 1% (*w/w*) and in the following rank: DT51 ≥ DT53 > DT87. Both carboxylic acrylates achieved similar levels, being higher than for the hydroxilic one (DT87). Then, all formulations were prepared above their respective solubilities.

After curing, formulations were inspected under a microscopy with polarized light. Crystalline residues below 35 μm were observed. No differences seemed to be detected between DT51 and DT87 in the mean number of insoluble particles per field. In case of DT53, a conoscopic refringence was observed. Illustrative images are depicted in Figure 1.

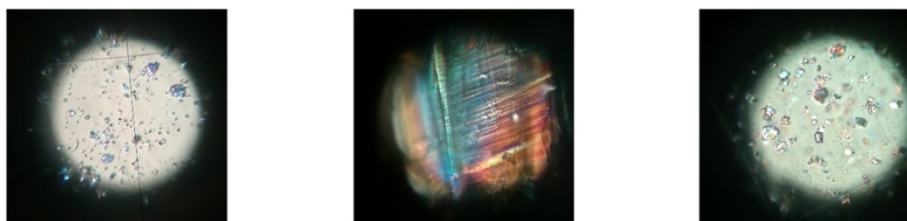


Figure 1. Optical microscopy with polarized light. 5% formulations with DT51, DT53 and DT87 (left, center and right respectively).

3.2. Release Results

Results were plotted grouped by experimental sets. A representative plot of different results is reported in Figure 2.

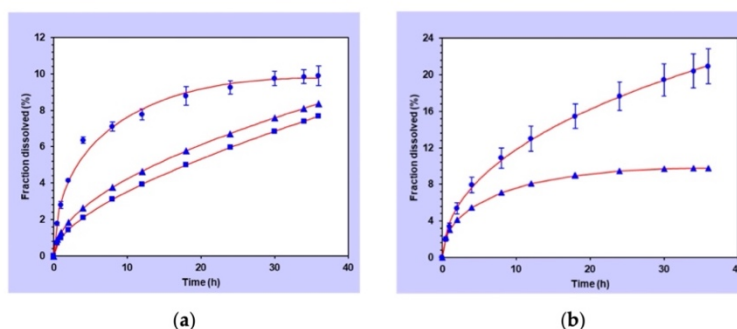


Figure 2. Observed and predicted release profiles (with Peppas-Sahlin equation) of Ropinirole with DT53. (a) Profiles at pH 6 from 10% (circle), 5% (triangle) and 1% (square) formulations; (b) Profiles of 10% formulation at pH 6 (triangle) and pH 10 (circle). Standard deviations are indicated for the fastest profiles.

Release Parameters

Mean and SD results of AUC_q (until 36 h) and Q24 for each set of replicates are summarized in Table 1. The highest release values were achieved with DT53.

Table 1. Amodelistic release parameters in the different conditions.

Polymer	Drug Concentration	pH	AUCq(36 h)	SD _{AUC}	Q24	SD _{Q24}
DT51	1%	6	4010.31	461.97	7.25%	0.65
	5%	6	4257.70	2263.93	1.37%	0.70
	10%	6	6519.53	1202.29	0.92%	0.24
DT51	1%	10	4250.77	1334.82	5.66%	1.35
	5%	10	5096.31	998.21	1.88%	0.43
	10%	10	9797.59	1113.25	1.67%	0.28
DT53	1%	6	2465.69	240.98	6.08%	0.92
	5%	6	13,838.46	1100.00	6.11%	0.27
	10%	6	45,965.68	2346.86	9.26%	0.35
DT53	1%	10	6439.40	1672.07	14.45%	2.81
	5%	10	26,764.40	1395.65	12.79%	0.85
	10%	10	79,751.50	3268.24	17.66%	1.55
DT87	1%	6	4470.79	1718.34	9.27%	2.76
	5%	6	13,205.45	646.84	5.36%	0.64
	10%	6	15,313.37	4873.60	3.83%	1.65
DT87	1%	10	4151.08	835.52	8.63%	1.06
	5%	10	12,706.81	1134.98	5.64%	1.49
	10%	10	13,022.45	3014.94	2.75%	0.80

Concerning the Anova for parameter comparisons, results of the statistical significances of F are summarized in Tables 2 and 3.

Table 2. Effects of pH on release profiles considering amodelistic parameters. Stastitcal probabilities (significances in bold).

Polymer	AUCq			Q24		
	1%	5%	10%	1%	5%	10%
DT51	7.45 × 10 ¹	5.23 × 10 ¹	7.11 × 10³	1.04 × 10 ¹	2.63 × 10 ¹	6.79 × 10³
DT53	3.31 × 10³	6.62 × 10⁶	2.85 × 10⁶	1.31 × 10³	5.51 × 10⁶	4.26 × 10⁵
DT87	7.49 × 10 ¹	4.74 × 10 ¹	4.54 × 10 ¹	6.80 × 10 ¹	7.39 × 10 ¹	2.84 × 10 ¹

Table 3. Effects of drug loading on release profiles considering amodelistic parameters. Stastitcal probabilities (significances in bold).

Polymer	AUCq		Q24	
	pH6	pH10	pH6	pH10
DT51	8.03 × 10 ²	1.65 × 10⁴	1.10 × 10⁴	1.27 × 10⁴
DT53	4.29 × 10¹¹	1.66 × 10¹¹	5.78 × 10⁵	1.67 × 10²
DT87	1.49 × 10³	1.48 × 10⁴	7.63 × 10³	1.83 × 10⁴

Results in Table 1 point to the effects of pH on both carboxylic acrylates (DT51 and DT53) accounting for higher values of AUCq and Q24 at pH10 than in pH6. This effect was more pronounced in absence of vinylacetate. Statistical significance (Table 2) is achieved in all cases concerning DT53 and only in DT51 high load.

Concerning model fitting, MSC results were concordant with AIC comparison without any additional descriptive information so, being parsimonious, all the model selections were primarily based on AIC as summarized in Table 4.

Table 4. Best descriptive equations for each set of replicates based on AIC values. (H: Higuchi, HF₀: Higuchi with F₀, PS: Peppas Sahlin 0.5).

Polymer	pH6			pH10		
	1%	5%	10%	1%	5%	10%
DT51	HF ₀	PS	HF ₀	HF ₀	PS	PS
DT53	HF ₀	PS	PS	PS	PS	PS
DT87	PS	H	PS	PS	H	PS

This discrimination pointed to Peppas & Sahlin (1989) equation (Equation (3)) as the best descriptive equation for the acrylate DT53 profiles except for the lowest concentration at pH 6.0. The acrylate-vinylacetates exhibited a lower release, and Higuchi-F₀ was more descriptive than PeppasSahlin if remarkable burst effects were present. Therefore, Higuchi-F₀ tended to be best descriptive for the highest drug concentrations in the more retentive copolymers, probably with lower solubilities than DT53. In fact, burst release was higher with DT51, the most retentive acrylate, than for the others.

Based on the parameters of Peppas-Sahlin, the main effect on the Fickian and non-Fickian release was observed between different drug load levels (see Figure 3). No differences were observed between pH values for the same formulation.

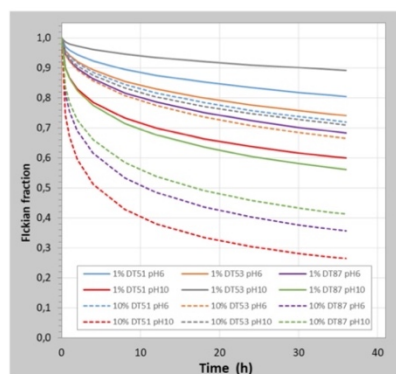


Figure 3. Loss of fickian diffusion along the experimental time for all the formulations at the minimum and the maximum drug load. Continuous lines: 1% load, Discontinuous lines: 10% load.

4. Discussion

4.1. Drug Solubilisation

Inspection with optical microscopy confirmed the presence of crystals in the dispersions based on acrylate-vinylacetate copolymer. Crystals sizes fall in the same range of the chemical specifications of the raw material without growing habit, suggesting that no intermediate solubilization in ethylacetate had been achieved during the formulation process. In case of the acrylic polymer (DT53) a pseudo-dissolution of the drug in the polymeric matrix suggests a significantly higher solubilisation than with copolymer DT51 although numerical predictions of solubility are similar. Actually, the database prediction is poorly discriminant because it is only made according to the logP and water solubility of the drug.

4.2. Effect of Formulation Variables on Ropinirole Release

Concerning the effect of pH, the interaction of ropinirole (a 3^{ary} amine), with the carboxylic polymers (DT51 and DT53) has been clearly assessed. Among both polymers the effect was more remarkable with DT53, free of vinylacetate, given the insolubility of this

monomer that increases the retention of the drug in absolute terms. No significant differences were found with DT87, which is an only-hydroxylic copolymer and, thus, non pH-sensitive although the drug is ionized and non-ionized, at each respective pH. As a whole, the relevance of the interaction between the drug and the carboxylic radicals of the polymer is shown to be higher than the mere effect of changing the ionization state of the drug and, thus, its own solubility. In this sense, the addition of minor components in the formulation to modify the environmental pH can be used to future optimization of the release profile of the drug.

With regard to drug loading, no formulation is a solid solution [4]. Statistical differences are found in practically all cases (see Table 3). In this sense, there are two main aspects to discuss. Differences in AUC_q express the extent of release, that is higher as higher is the drug loading, although not linearly proportional in case of the more retentive formulations. Additionally, the percentages Q₂₄ are indicative of the efficiency of the formulation and the value at 24 h is more discriminant of the shape of the curve than the value at last time (36 h). As an example, Q₂₄ values of the 1% replicates are higher than the respective values at 10% and the absolute released amounts (although statistically different) tend to be closer to each other than it might seem at first. Therefore, exploitation of drug is better at low drug loading levels if using retentive polymers (DT87 and DT 51) and practically similar with the three formulations with DT53. This polymer achieves the highest extent and efficiency of drug release (14.97% if considered as a whole), releasing the drug proportionally to its drug loading.

4.3. Descriptive Equations of Ropinirole Release from the Formulations

Considering, at first, the formerly discussed microscope observations, release kinetics with crystal-containing formulations (DT51 and DT87) cannot follow a first order release but with a pseudo square root component. Release equations 1 to 4 were selected to hypothesize the mechanism of release and to scrutinize the influence of polymer erosion and/or the relevance of non-occluded drug (burst effect) in the drug release profiles.

DT53, the less-retentive copolymer is a carboxylic acrylate without vinylacetate. At pH10, the tertiary amine of RP is not ionized and, conversely, it is fully ionized at pH6. In addition to the solubilisation properties of the polymer, and based on the interaction of -COOH functional groups with amine-containing compounds through hydrogen bonding [15], the influence of pH becomes useful to modulate the rate and extent of its *in vitro* release.

In general terms, fitting of release-indicating equations to experimental results has confirmed previous hypothesis about expectable interactions between this basic drug and the acrylate polymers when formulated in transdermal dried laminations. The physico-chemical properties of ropinirole and the experimental study conditions can play a useful role to modulate its release profile.

5. Conclusions

During the development of a transdermal formulation of Ropinirole, the presence of an interaction between the drug and the acrylic polymers is found. Carboxylic polymers provide pH-dependant release properties while hydroxyl polymers not. The comonomer vinylacetate reduces the release rate of the drug. Resulting drug release with "retentive" polymers is similar regardless drug loading and the highest efficiency with these formulations is achieved at a low drug loading. Acrylic polymers without vinylacetate achieved the highest drug solubilisation and, thus, release extent providing the release of ca. 15% of drug loading.

Author Contributions: J.P.-P., J.R.T.-G. and A.B.-M. conceived and designed the experiments; J.P.-P. performed the experiments; J.P.-P. and A.B.-M. analyzed the data; M.M.-C. contributed reagents/materials/analysis tools; J.P.-P. and A.B.-M. wrote the paper. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Institutional Review Board Statement: Not applicable

Informed Consent Statement: Not applicable

Data Availability Statement: Not applicable

Acknowledgments: No funds have been received. A specific fund for covering the costs to publish in open access has been requested to the Institution. Authors acknowledge Henkel Corp. for supplying DuroTak samples and the "Departament Productes Naturals, Biologia Vegetal i Edafologia" for its assistance in optical microscopy.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The samples donor had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, and in the decision to publish the results.

References

1. Naik, A.; Kalia, Y.N.; Guy, R.H. Transdermal drug delivery: Overcoming the skin's barrier function. *Pharm. Sci. Technol. Today* **2000**, *3*, 318–326, doi:10.1016/S1461-5347(00)00295-9.
2. Alfred, F.; Scherphof, G. *Voigt's Pharmaceutical Technology*; Wiley: Hoboken, NJ, USA, 2018; ISBN 978-1-118-97262-5.
3. Sachdeva, V.; Bai, Y.; Kydonieus, A.; Banga, A.K. Formulation and optimization of desogestrel transdermal contraceptive patch using crystallization studies. *Int. J. Pharm.* **2013**, *441*, 9–18, doi:10.1016/j.ijpharm.2012.12.014.
4. Jenquin, M.R.; McGinity, J.W. Characterization of acrylic resin matrix films and mechanisms of drug-polymer interactions. *Int. J. Pharm.* **1994**, *101*, 23–34, doi:10.1016/0378-5173(94)90072-8.
5. Drug-In-Polymer Solubility Calculator for DURO-TAK Adhesives. Available online: <http://calculator.duro-tak.com/> (accessed on 20th November 2019).
6. Drugbank Database. Available online: www.drugbank.com (accessed on 13 June 2018).
7. Soler, L.L.; Boix, A.; Lauroba, J.; Colom, H.; Domenech, J. Transdermal delivery of alprazolam from a monolithic patch: Formulation based on in vitro characterization. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2012**, *38*, 1171–1178, doi:10.3109/03639045.2011.643893.
8. Jafri, I.; Shoaib, M.H.; Yousuf, R.I.; Ali, F.R. Effect of permeation enhancers on in vitro release and transdermal delivery of lamotrigine from Eudragit®RS100 polymer matrix-type drug in adhesive patches. *Prog. Biomater.* **2019**, *8*, 91–100, doi:10.1007/s40204-019-0114-9.
9. Magos, L.C.; Lentner, C. (Eds.) *Geigy Scientific Tables*, 8th ed.; Ciba-Geigy: Basel, Switzerland, 1986; p. 330. doi:10.1002/jat.2550070617.
10. Higuchi, T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J. Pharm. Sci.* **1961**, *50*, 874–875, doi:10.1002/jps.2600501018.
11. Costa, P.; Sousa Lobo, J.M. Evaluation of mathematical models describing drug release from estradiol transdermal systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2003**, *29*, 89–97, doi:10.1081/DDC-120016687.
12. Peppas, N.A.; Sahlin, J.J. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *Int. J. Pharm.* **1989**, *57*, 169–172, doi:10.1016/0378-5173(89)90306-2.
13. Costa, F.O.; Sousa, J.J.S.; Pais, A.A.C.C.; Formosinho, S.J. Comparison of dissolution profiles of Ibuprofen pellets. *J. Control. Release* **2003**, *89*, 199–212, doi:10.1016/S0168-3659(03)00033-6.
14. Zhang, Y.; Huo, M.; Zhou, J.; Zou, A.; Li, W.; Yao, C.; Xie, S. DDSolver: An add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles. *AAPS J.* **2010**, *12*, 263–271, doi:10.1208/s12248-010-9185-1.
15. Ameen, D.; Michniak-Kohn, B. Development and in vitro evaluation of pressure sensitive adhesive patch for the transdermal delivery of galantamine: Effect of penetration enhancers and crystallization inhibition. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2019**, *139*, 262–271, doi:10.1016/j.ejpb.2019.04.008.



Research Article

Release of Ropinirole in Acrylate Transdermal Patches: Mutual Interactions Between Formulation Variables

Jesús Paterna-Paterna,^{1,4} Montserrat Miñarro-Carmona,¹ M^a Dolors Pujol-Dilme,²
Josep Ramon Ticó-Grau,¹ and Antonio de Padua Boix-Montañés³

Received 14 December 2021; accepted 12 February 2022; published online 14 March 2022

Abstract. The aim of this study is to evaluate the interactions between formulation variables of ropinirole transdermal patches and characterize the effects of drug loading and crystallinity, degree of ionization and drug-polymer solubilization, functionalization of acrylate polymeric basis, and the addition of permeation enhancers over the release profiles. Several series of transdermal films based on carboxylic or hydroxylic acrylates (DuroTak®) and containing 1 to 10% ropinirole hydrochloride were laminated by mold-casting and evaporation. Formulations were characterized for crystallinity, drug particle size, drug assay, and residual solvents. Release profiles were obtained at different drug ionization state using paddle over disk apparatus. Mechanisms were elucidated with nonlinear data fitting of relevant release equations. Fickian and erosion processes were evaluated with the Peppas-Sahlin equation, and burst release risks were estimated as an independent term added to Higuchi kinetics. X-ray diffraction and microscopy evidenced differences in drug-polymer solubilization and density of drug crystals. Concerning drug release, area under the curve of dissolved quantities and release percentage were discriminant variables in mutual influence. Peppas-Sahlin equation was the majority descriptor of release suggesting a combination of Fickian and erosion processes, revealing a decrease in the Fickian component as drug loading increased. Major burst release risks were evidenced mostly with Higuchi kinetics with vinylacetate acrylates. The carboxylic polymer without vinylacetate provided the best release extent, being more highly efficient as lower the drug loading was. Permeation enhancers with carboxylic or aliphatic radicals have, additionally, modified the release properties of ropinirole. Chemical interactions between the drug and acrylic polymers have been demonstrated. Only the effect with carboxylic polymer is pH dependent. The vinyl acetate comonomer reduces the drug release rate most effectively in formulations with low drug loads. The acrylic polymers without vinylacetate achieved the highest drug solubilization and thus the highest degree of release, providing a release of approximately 15% of the drug load.

KEY WORDS: Ropinirole; Transdermal; Acrylate-vinylacetate copolymer; Drug loading; Release.

INTRODUCTION

For decades, the pharmaceutical industry has always left the transdermal route, and in particular, transdermal patches,

in the rearguard of innovations in terms of pharmacotherapeutic treatments, partly because of the high variability in the biological and pharmacokinetic response, as well as the complexity of manufacturing these formulations, especially due to problems derived from the interaction of the drug with the polymers. In addition, it must be considered that the active ingredients must meet certain physicochemical requirements to be taken into account when studying possible formulations. Nevertheless, the use of this route confers certain biopharmaceutical advantages such as the elimination of the hepatic first-pass effect and improved adherence to the prescribed pharmacological treatment. This aspect makes it worthwhile to reconsider this route. Especially considering that certain molecules such as ropinirole have an enormous therapeutic target in a geriatric population that increases year after year with the increase in life expectancy. Optimization of drug release in transdermal formulations requires the simultaneous resolution of several challenges. In addition to

¹ Unitat de Tecnologia Farmacèutica, Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica i Físicquímica, Universitat de Barcelona, Joan XXIII, 27-31, 08028, Catalonia, 08028, Spain.

² Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica, Universitat de Barcelona, Joan XXIII, 27-31, Catalonia, 08028, Spain.

³ Unitat de Biofarmàcia i Farmacocinètica. Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica i Físicquímica, Universitat de Barcelona, Joan XXIII, 27-31, Catalonia, 08028, Spain.

⁴ To whom correspondence should be addressed. (e-mail: jpaterna@ub.edu)

Abbreviations: AUC, Area under the curve; EtAc, Ethyl acetate; Q24, Drug released at 24 h; ROP, Ropinirole hydrochloride; SD, Standard deviation.



acceptable skin tolerability and adequate skin adhesion, the selection of a suitable modified release polymer and the multifaceted influence of permeation enhancers are crucial parameters (1) to achieve the required release profile for an optimal skin absorption. In terms of polymer composition, acrylic copolymers have suitable solubility characteristics for a wide range of drugs and are common adhesives in many transdermal formulations. They are well tolerated on the skin and can be painlessly removed from hairy skin. Although their potential adhesiveness is lower than that of rubbers, they have largely replaced polyisobutylene because their properties remain stable over a wide temperature range, achieving very high storage stability (2). The balance between drug release rate and degree of release at laboratory scale can be achieved with preformulated grades of acrylates having different functionalizations. Drug release and, indeed, transdermal permeability of insoluble drugs depend in part on the concentration of the dissolved drug in the patches. Thus, the selection of the best conditions to provide effective drug release can be parameterized as a function of drug solubilization and followed by pharmacopoeial *in vitro* dissolution tests. Therefore, supersaturated patches with high drug ratios are often used to increase flow rates. However, sufficient and incomplete solubilization induces unpredictable burst effects and uncontrolled supersaturation compromises repeatability. In addition, oversaturation of amorphous drug can lead to physical instability, as such amorphous materials tend to crystallize in the patch (3) and drug activity and permeation decrease due to crystallization, reducing its expected skin flux due to its low dissolution rate. Although only dissolved drug molecules can permeate through the skin, some authors believe that the use of certain polymeric formulations allows for additional permeability increases over and above drug solubility that tend to be proportional to the total drug ratios (3,4). In fact, drug solubility in the polymeric matrix is a limiting factor to improve the transdermal concentration gradient. Its measurement is not easy to standardize, and it is difficult to find concrete information in the literature. As described in Sachdeva *et al.* (5), this value was calculated as the highest concentration without crystallization after stability stress. In turn, Jenquin and McGinity (6) performed measurements by differential scanning calorimetry (DSC). Some polymer manufacturers offer a user-friendly database (7) to facilitate a rough estimation of drug solubilities in their copolymers. In this aspect, relevant pharmacotechnical properties capable of modulating drug release following the degree of drug solubilization in the polymer have been evaluated. In this study, the physicochemical interactions between ropinirole hydrochloride (ROP) and different acrylates have been investigated for a set of model-formulations based on acrylic polymers with different functionalities. Ropinirole ClH (CAS: 91374-20-8) is a second-generation non-ergoline dopamine agonist that selectively activates postsynaptic dopamine receptors. The activity of ROP against Parkinson's disease is thought to be due to its stimulatory effects on central postsynaptic dopamine D2 receptors within the putamen-lock (8). It is currently used in therapeutics as a modified-release oral product and may benefit from increased bioavailability and improved patient

compliance if administered by the transdermal route. ROP is a zwitterionic molecule with acceptable biopharmaceutical properties for transdermal administration ($\log P = 3.16$, molecular weight 260.37, oral bioavailability around 50%). This drug has a remarkable water solubility and pKa values of 6.64 and 10.28 (9). The value of 10.28 is a basic pKa and corresponds to the tertiary amine, and this nitrogen is the one that will be 99% protonated in neutral conditions at skin pH. On the contrary, the value of 6.64 corresponds to an acidic pKa and specifically to the NH group of the indole ring which will not be ionized. These differences offer the possibility to study the influence of the drug ionization state over polymer-drug interactions in an acrylate-based transdermal formulation. During manufacturing of laboratory-scale laminations, interactions may occur between the drug and the coating radicals of the copolymer and with other components of the formulation, such as permeation enhancers. Interaction with permeation enhancers provides information to learn the baseline of the resultant drug release profile. These mutual interactions in the formulation environment (e.g., ionic bonding, Van der Waals forces) are prone to condition the diffusivity of the drug and have been investigated on a case-by-case basis as an essential part of the pharmaceutical development of these transdermal patches which is the main subject of this study.

MATERIAL AND METHODS

Materials

Ropinirole HCl was a gift from Disproquima (Spain). Absolute ethanol (ETH) and Ethylacetate (EtAc) were purchased from Scharlab SL (Spain). Dimethylsulfoxide (DMSO) was purchased from Guinama (Spain), Ethyl oleate (ETO), d-limonene (LIM), linalol (LIN), menthol (MNT), polyethyleneglycol 400 (PEG), and triethylcitrate (TEC) were purchased from Sigma-Aldrich (USA). Oleic acid (OLE) and propyleneglycol (PGL) were purchased from Acofarma (Spain). Three pressure sensitive adhesives with different functionalities: two acrylate-vinyl acetates with carboxylic free radicals (DuroTak 87-2051) or hydroxylic (DuroTak 87-4287) and a carboxylic acrylate (DuroTak 87-2353), named DT51, DT87, and DT53 onwards respectively, were a gift from Henkel GmbH (Germany). ROP-polymer solubilities were predicted with a commercial database (7). A 100- μ m polyester foil was used as backing liner. Release liner consisted of a fluoropolymer-protected polyester (ScotchpakTM 1022) from 3M (USA).

Experimental Procedures

Ropinirole Characterization

Drug Particle size. The general method 2.9.31 of Ph. Eur. was used with a MASTERSIZER 2000 (Malvern) equipped for wet determination. Approximately 0.5 g of product was put into a beaker adding 50 ml of n-heptane. The suspension was magnetically stirred until homogenization. The addition of the sample into the unit was carried out under continuous stirring and pouring the suspension into the dispersion unit

until adequate obscuration. Samples were analyzed in triplicate and results averaged. Results were expressed as cumulative particle size distributions.

Optical Microscopy. A polarized light monocular microscope (Nikon S-P0, Japan) was used to inspect the drug powder at 200× or 400×. A minimum of ten fields were observed using a test plate of 1/4 wave to detect double refraction of crystalline findings and a micrometric scale for a rough estimation of particle size.

XRPD Analyses. Flat samples of raw material consisted of sandwiched powder between 3.6 μm thickness low absorbing polyester films. Diffractions were measured with an X'Pert PRO MPD θ/θ powder diffractometer (Malvern Panalytical, Spain) of 240 millimeters of radius, in a configuration of convergent beam with a focalizing mirror and a transmission geometry. Conditions were as follows: Cu K α radiation ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$), Work power: 45 kV–40 mA, Incident beam slits defining a beam height of 0.4 mm, Incident and diffracted beam 0.02 radians Soller slits, PIXcel detector: Active length = 3.347". Measurements consisted of $2\theta/\theta$ scans from 2 to 60 $^{\circ}2\theta$ with a step size of 0.026 $^{\circ}2\theta$ and a measuring time of 300 s per step. The identity of individual peaks in the diffractograms was checked to match a general library of substances. The crystalline habit of the ROP in the raw material was characterized for comparison with its appearance after manufacture of the formulations.

Preparation of Formulations

Different drug percentages have been used to scrutinize possible interactions with acrylic polymers. The influence of drug loading has been checked above its maximal thermodynamic activity. Three groups of formulations were prepared as summarized in Table I:

- In a first step, each polymer (DT51, DT87, or DT53) was formulated at three content levels of ROP (1%, 5%, and 10%). The formulations were prepared under continuous stirring by dispersing the drug in ethyl acetate in closed Erlenmeyer flasks and then, adding the required amounts of DuroTak dispersion until homogeneity (30min).
- In a second stage, homologous formulations to the previous ones were prepared by dispersing the drug in EtAc, adding ETH, TEC, or DMSO (5% final concentrations before drying) and, finally, the required additions of the carboxylic acrylate DT53.
- In a third stage, a set of formulations with 5% ROP in DT53 was similarly prepared with a series of permeation enhancer candidates widely described in the literature (OLE, ETO, PGL, PEG, LIM, LIN, MNT). Each substance was added at 5% at the end of the mixing preparation.

Laboratory-scale laminar patches were prepared by mixing the components with EtAc under magnetic stirring

in closed Erlenmeyer flasks. The calculated amount of ROP was added to the mixture to reach 1, 5, or 10% ROP by weight of dry polymer and stirred for 5 min until complete dispersion in the polymer mixture. Laminations were prepared pouring the dispersion over the release liner mounted in a mold to obtain a uniform plate. After 10 min at room temperature, the plate was then heated inside the mold to slowly evaporate volatile contents over 60 min with progressive thermoelectric heating up to 50 $^{\circ}\text{C}$ (1,10,11). After drying, gravimetric analysis and gas chromatography confirmed the absence of residual solvent and thus the cure of the formulation. The adhesive side of the lamination was then protected with a 3M Scotchpak™ 9732 polyester protective film and die-cut into circular specimens. The final thickness was determined with a digital micrometer, obtaining mean thickness values of 146 μm with a coefficient of variation of 10.46%. The samples were stored hermetically until the investigation of the ROP release. The drug content (dose) for each batch after drying process was estimated w/w from the composition of the dispersion and the amount of dispersion poured over the liner.

Evaluation of Formulations

Residual Solvent. Only EtAc has been used in the formulation aiding to acrylics dissolution and fluency tuning to facilitate the homogeneous dispersion of the components. ICH specification (12) for EtAc as a residual solvent in final products (<5000 ppm/24h) has been considered as an indicator to check the endpoint of the drying step. GC gas chromatograph (ThermoFisher Scientific) consisted of an automatic injector TRIPLUS module Head Space-Trace coupled to DSQII mass spectrometer. Analysis was performed with a capillary column: Zebron®ZB-624plus (Phenomenex, Spain) at an injector temperature of 220 $^{\circ}\text{C}$ using helium as a carrier gas with a flow rate of 1.8 mL/min. The ionization mode was by electronic impact.

Optical Microscopy. Samples of all the laminate formulations were observed under Microscope (Nikon S-P0, Japan) at 200× or 400×, as previously described, using a micrometric scale. Representative photographs were recorded.

X-Ray Powder Dispersion. X-ray crystallographic analysis was performed to check the presence of crystals in the formulations. Samples were prepared as described above. Figure 1 shows the comparative diffractograms of each sample (see legend). Peaks assigned to the polyester-support layer and ROP (at 2θ 7.4 and 11.4) are identified in all samples. Some additional peaks in the diffractograms of the dispersions could be assigned to paraffin oil and calcium carbonate at 2θ 21.5 and 29.5, probably originating from the release liner and DuroTak respectively. X-ray intensity data were measured on a Siemens P4 diffractometer using MoK α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) and the $2\theta/\theta$ scan technique. Semiquantitative proportions of crystals in each formulation were estimated and reported.

ROP Tautomerism in Analytical Samples. Due to its structural characteristics (see Fig. 2), ROP can

Table 1 Summary of the composition (qualitative and quantitative) of the formulations and the phases of the study

Phase of the study												
STAGE 1												
Identifier formulation	DT870500N01	DT871000N01	DT510500N01	DT511000N01	DT530100N01	DT530500N01	DT531000N01	DT531000N01	DT531000N01	DT531000N01	DT531000N01	DT870100N01
Formulation components	5%	10%	95%	10%	99%	5%	1%	1%	10%	99%	5%	1%
ROP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DuroTak® 87-2051	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DuroTak® 87-2353	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DuroTak® 87-4287	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ETH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99%
DMSO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ETO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OLE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PGL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PEG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LIM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LIN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MNT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Phase of the study												
STAGE 1												
Identifier formulation	DT870500N01	DT871000N01	DT530500E1T0500N01	DT530500DMS0500N01	DT530500TEC0500N01	DT530500LIM0500N01	DT530500LIN0500N01	DT530500MINT0500N01	DT530500PEG0500N01	DT530500PGL0500N01	DT530500OLE0500N01	DT530500MINT0500N01
Formulation components	5%	10%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
DT870500N01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DT871000N01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DT530500E1T0500N01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DT530500DMS0500N01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DT530500TEC0500N01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DT530500LIM0500N01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DT530500LIN0500N01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DT530500MINT0500N01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DT530500PEG0500N01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DT530500PGL0500N01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DT530500OLE0500N01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Phase of the study												
STAGE 3												
Identifier formulation	DT870500N01	DT871000N01	DT530500E1T0500N01	DT530500DMS0500N01	DT530500TEC0500N01	DT530500LIM0500N01	DT530500LIN0500N01	DT530500MINT0500N01	DT530500PEG0500N01	DT530500PGL0500N01	DT530500OLE0500N01	DT530500MINT0500N01
Formulation components	5%	10%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
DT870500N01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DT871000N01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DT530500E1T0500N01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DT530500DMS0500N01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DT530500TEC0500N01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DT530500LIM0500N01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DT530500LIN0500N01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DT530500MINT0500N01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DT530500PEG0500N01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DT530500PGL0500N01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DT530500OLE0500N01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

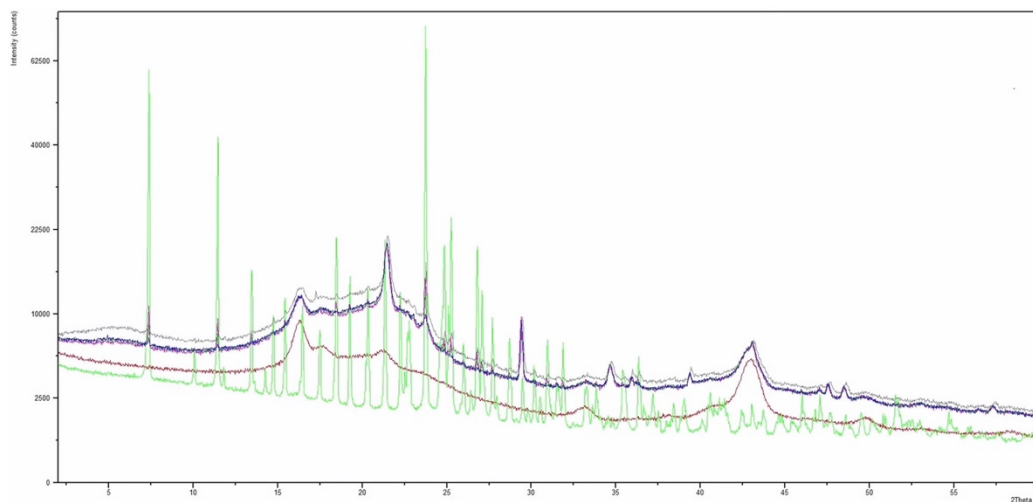


Fig. 1 XRPD peaks of the different formulations compared to the reference sample without ROP. Polyester material (red), reference ROP (light green), 10% undissolved ROP dispersion (pink), 5% undissolved ROP dispersion (dark green), 5% ROP dispersion dissolved in ethanol (grey), and 1% undissolved ROP dispersion (blue)

where k_H is the Higuchi constant and F_0 is the initial drug fraction in solution generated by a burst release.

$$F = k_1 \cdot \sqrt{t} + k_2 \cdot t \quad (3)$$

where k_1 is the constant about the relative contribution of drug diffusion to drug release and k_2 is the descriptive constant of the time-dependent polymer relaxation. The exponents were the proper values for laminar formulations.

$$F = F_{\max} \cdot 1 - e^{-k_1 \cdot t} \quad (4)$$

where F_{\max} is the maximum amount of released drug at infinite time and k_1 is the first-order constant.

Additionally, a non-explicative biexponential equation was also used as a descriptive tool if none of the previous equations were successful:

$$F = 100 \cdot \frac{e^{(\alpha + \beta \cdot \log t)}}{1 + e^{(\alpha + \beta \cdot \log t)}} \quad (5)$$

where α is the scale factor and β is the shape factor in the logistic distribution.

Model Selection and Parameters Comparison. Amodelistic parameters were compared by curves inspection and a one-factor ANOVA (SPSS v.26) of AUC_q and Q24 between comparable series (stage 1) or between the basal formulation and each enhancer (stages 2 and 3).

Selection of the best model for each case was based on the observation of graphs, best observed-predicted adjusted determination coefficient (Rsqr max), minimum Akaike information criterion (AICmin), and subrogated model selection criterion (MSCmin) given by DDSolver software. The major best-fit for each set of replicates was reported. In cases where Peppas-Sahlin (Eq. 3) was the best descriptive function, Eq. (6) (18) was used to describe the progressive reduction of the contribution of the Fickian component (15) in the whole release:

$$F = 1 / \left(1 + ((k^2 / k^1) * \sqrt{t}) \right) \quad (6)$$

Then, the contribution of the erosive component in the resulting release profile was assessed by graphical comparison of the corresponding plots of the mean values of each set of replicates.

RESULTS AND DISCUSSION

Ropinirole Characterization

Particle Size

The most frequent particle size of the ROP raw material was 8.70 μm following a distribution shown in Fig. 4 where 97.07% of the particles were smaller than 98.00 μm . Micrometric measurement by optical microscopy yielded results of the same order.

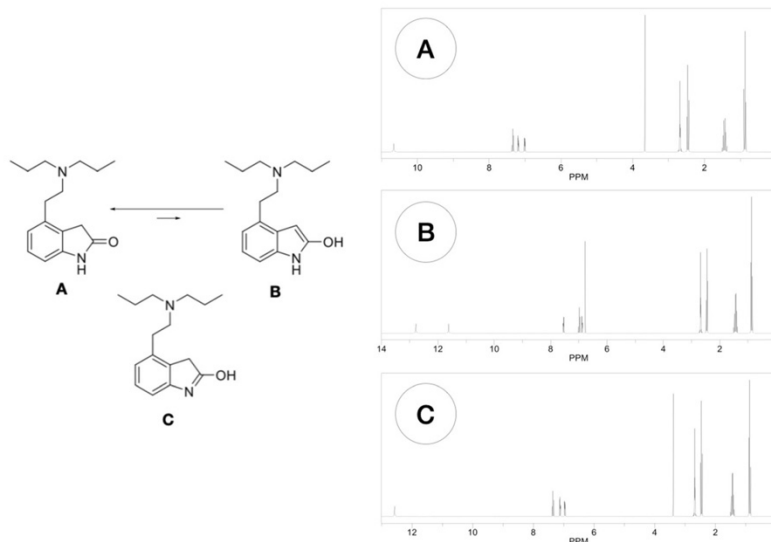


Fig. 2 Transition of the different ROP tautomers and theoretical $^1\text{H-NMR}$ spectrum of tautomers (A, B, and C)

X-Ray PD Analysis

Crystalline structure of ropinirole hydrochloride drug powder corresponds to the triclinic habit of Cambridge Structural Database:

$$a = 7.5388(11)$$

$$\text{\AA}, b = 8.9545(13) \text{\AA}, c = 12.1647(18) \text{\AA},$$

$$\text{alpha} = 80.005(2)^\circ, \text{beta} = 85.968(2)^\circ, \text{gamma} = 83.504(2)^\circ$$

These crystals are associated with a singonic ellipsoid with three unequal axes. It means that crystals have no

orthogonal angles and axes are unequal (20). In other words, crystals are prismatic oblicuous and asymmetric.

Evaluation of Formulations

Residual Solvents

A representative GC-MS chromatogram is shown in Fig. 5, and Fig. 6 shows the individual EtAc levels in the different batches. All values are below the ICH specifications, which confirm complete drying and ensure that the procedure is reproducible. Also, it has been observed that the higher the drug loading, the higher the amount of residual solvent, regardless of the polymer used.

Crystallinity by X-Ray PD

The crystalline habits in the different dispersions and the

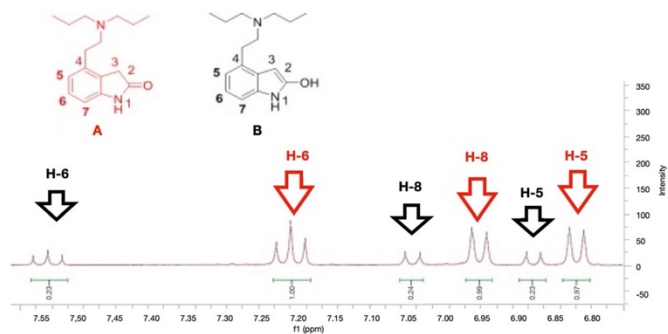


Fig. 3 Aromatic zone of the experimental $^1\text{H-NMR}$ of the ROP tautomer A (majority, red color) and B (minoritarian, black color)

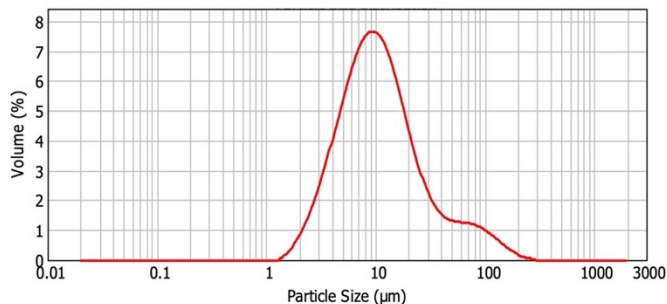


Fig. 4 Logarithmic scale plot of particle size dispersion

precipitated drug were also identified as well as the powdered drug. This fact confirms that intermediate solubilization was not achieved.

Drug-Polymer Solubilization

All solubilities of ROP in polymers predicted with the database were lower than 1% (w/w) and in the following rank: DT51 \geq DT53 > DT87. Values predicted for both carboxylic acrylates (DT51 and DT53) were similar and higher than for the hydroxylic one (DT87). Thus principle, all formulations were prepared above their respective solubilities predicted. Otherwise, after curing, formulations were inspected with polarized light optical microscopy. Crystalline particles below 35 μm were observed (DT51 and DT87). No differences in the mean number of insoluble particles per field seemed to be detected between both polymers. In case of DT53, a continuous conoscopic refringence was observed. Illustrative images are depicted in Fig. 7 (17). Integration of the major peaks of the XRPD diffractograms of the dispersions reveals a crystalline phase in the following semi-quantitative proportions: 10% dispersion

(approx. 8.60%), 5% dispersion (3.80%), and 1% dispersion (1.40%). The origin ordinate of 0.298% could be taken as a rough estimate of the saturation level of the drug in the DT53 polymer. As for the 5% ROP formulation with ETH, 4.7% was estimated, suggesting that no additional supersaturation was achieved with the initial solubilization with ethanol and subsequent evaporative precipitation. This formulation became transparent during dispersion until mold casting. After lamination, the slide appeared homogeneously refractive at 200 \times (Fig. 8). Observations at 400 \times revealed the existence of a homogeneous dispersion of crystals below 10 μm . Formulation with TEC appeared as a solid non-refringent image. The formulation with DMSO showed a low-size population of crystals identified also below 10 μm . Both dispersions remained translucent without achieving transparency at any time (see Fig. 9 A and B respectively). All formulations containing enhancer candidates (stage 3) showed a typical refringence as observed in stage 1 with the same polymer DT53. Figure 9 shows the photographs of the formulation with OLE and ETO (c and d respectively), which have given the highest and the lowest release as described ahead in Table V.

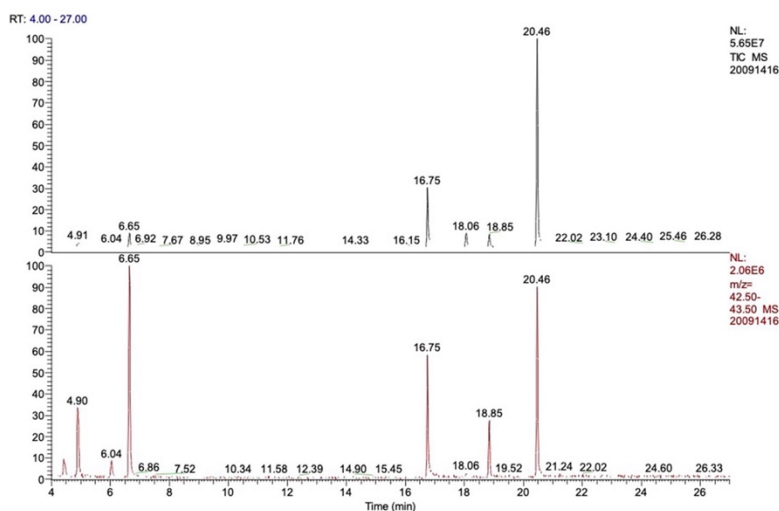


Fig. 5 Representative GC-MS chromatogram showing that the EtAc peak appears at 6 min

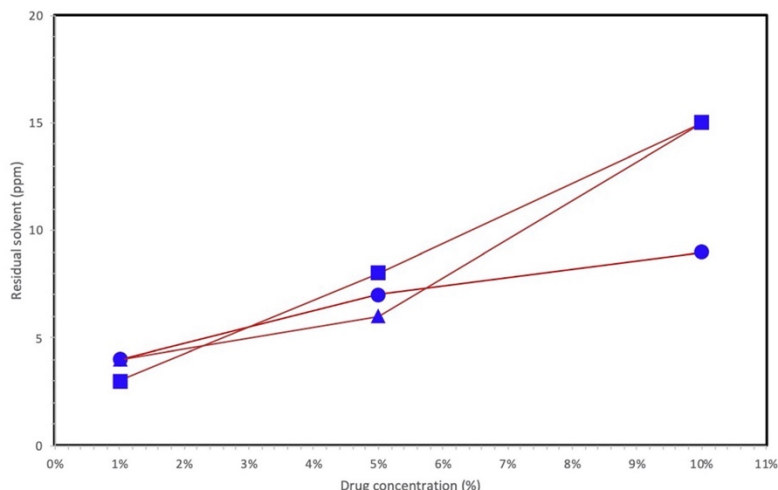


Fig. 6 Residual solvent of each formulation

Drug Release

Results grouped by experimental sets ($n = 4$ replicates). A representative plot of the remarkable differences is reported in Fig. 10. *Release Parameters Concerning Polymer Selection (Stage 1)*. Mean and SD results of AUC_q (until 36h) and Q24 for each set of replicates are summarized in Table II. The highest release values were achieved with DT53. Statistical significances of the ANOVA comparisons as a function of pH or drug loading are summarized in Tables II and III. Results point to the effects of pH over both carboxylic acrylates (DT51 and DT53) accounting for higher values of AUC_q and Q24 at pH 10.00 than in pH 6.00. This effect was more pronounced in absence of vinylacetate (VA). Statistical significance (Table III) is achieved in all cases concerning DT53 (carboxylic acrylate) and only in DT51 high-load level. Conversely, this effect does not occur with the hydroxylic acrylate (DT87). Concerning model fitting, MSC results were fully concordant with AIC comparisons without any additional descriptive information so, being parsimonious, all the model selections were primarily based on AIC as summarized in Table IV. This discrimination analysis points to Peppas-Sahlin (1989) (18) (Eq. 3) as the best descriptive

equation for the acrylate DT53 profiles except for the lowest concentration at pH 6.0. Moreover, the acrylate-vinylacetate copolymers (DT51 and DT87) exhibited a lower release extent than DT53, and Higuchi- F_0 was more descriptive than Peppas-Sahlin when notorious burst effects were present (21). In fact, burst release was higher with DT51, the most retentive of the three polymers. Based on the parameters of Peppas-Sahlin, the main effect over the Fickian and non-Fickian release was observed with Eq. (6) at the different drug load levels (see Fig. 11). No differences were observed between pH values for the homologous formulation. As seen on Fig. 12, the erosion predicted for the matrices with 10% ROP was higher than the corresponding values achieved for 1% ROP.

Release Parameters Concerning the Effect of Permeation Enhancers (Stage 2 Formulations). Results of AUC_q (until 24h) and Q24 for each enhancer candidate are summarized in Table V (mean and SD). ANOVA demonstrated maximal statistical significance of differences between the basal and OLE. Concerning AUC_q, differences were demonstrated for all the Q24 values except for MNT. All release profiles were described with Peppas-Sahlin equation except for the OLE

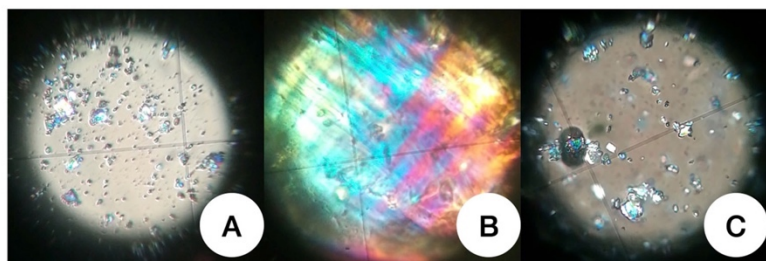


Fig. 7 Optical microscopy 200 \times with polarized light of laminates of 5% ROP dispersions in DT51 (A), DT53 (B), and DT87 (C)

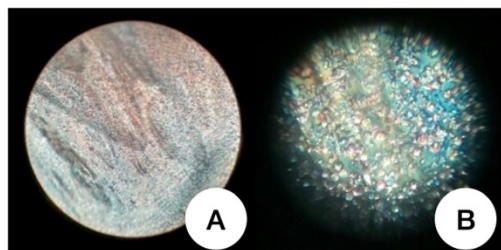


Fig. 8 Optical microscopy with polarized light of laminates of 5% ROP with 5%ETH in DT53 at 200× (A) and 400× (B)

formulation where the logistic equation resulted to be more suitable in terms of minimum AIC and plausibility of predicted profiles. A comparative plot of mean ROP profiles in pH 6 with the laminates having aliphatic enhancers appears in Fig. 13, being higher for the carboxylic (oleic) and lower (oleate) for the carboxylate. It demonstrates the relevant influence of the carboxylic radicals at neutral pH.

Degree of Dispersion

Microscopic inspection confirmed the presence of crystals in dispersions based on DT51 and DT87 acrylate-vinylacetate copolymers. The size of the crystals is in the same range as the observed particle size of the ROP powder suggesting no crystal growth observed. It confirms that no intermediate solubilization in ethyl acetate has occurred during dispersion preparation. In the case of the acrylic polymer (DT53), a pseudo-dissolution of the drug in the polymer matrix suggests a significantly higher solubilization

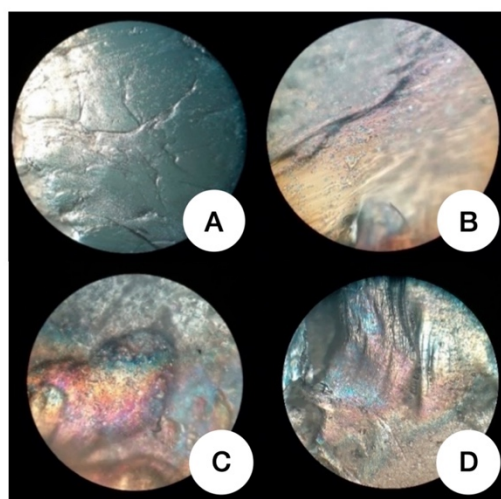


Fig. 9 Optical microscopy 200× with polarized light of laminates of 5% ROP in DT53 having 5% TEC (A), 5% DMSO (B), 5% OLE (C), and 5% ETO (D)

than with the DT51 copolymer, although the numerical predictions of the solubilities were similar. This database prediction is poorly discriminating because it only requests the logP and water solubility values of the drug and has not discriminated the effect of VA. With respect to stage 2 formulations, it was observed that 5% ethanol achieved solubilization of ROP, but reverse insolubilization appeared when the solvent was removed during evaporation. This insolubilization was subsequently confirmed by optical microscopy (5). In fact, a population of uniformly sized crystals with an almost spherical growth habit was observed instead of the original heterogeneity of the raw material observed with DT51 and DT87. TEC can act as a plasticizer by reducing the glass transition temperature of acrylates. This formulation can modify the physical state of the acrylic dispersion. Microscopic observations are inconclusive because no crystals are observed and no solubilization has been observed during the formulation process. As for DMSO (22), crystals of the drug of the same particle size as the original were observed, suggesting its non-solubilization.

Effect of Drug Loading and pH-Dependent Interaction

Regarding drug loading, all formulations are oversaturated (7). Statistical differences between the released fractions are found in practically all cases (see Table VI). Differences in the extent of release, expressed as AUC_q, are greater the higher the drug loading becomes, although they are not linearly proportional to the ROP concentrations in the case of the more retentive formulations. In addition, Q24 percentages are indicative of formulation efficacy, and the value at 24 h (66% of the experiment) is more discriminant of the shape of the curve than the value at the last time (36 h). As an example, the Q24 values of the 1% formulations are higher than the respective values at 10%, and the absolute released amounts (although statistically different) tend to be closer to each other than at first appearance. Therefore, drug utilization (efficiency) with retentive polymers (DT87 and DT 51) is better at low drug loading levels. However, drug release from DT53 is practically proportional to its drug loading, and, therefore, efficiency is practically similar for all three loadings, with DT53 achieving the highest extent and efficiency (14.97% when considered as a whole). As for the effect of pH, the interaction of the tertiary amine of ROP with carboxylic polymers (DT51 and DT53) has been detected. The results at pH6 are due to the presence of positively charged ROP, whereas at basic pH, it is negatively charged. This effect was clearly more noticeable with DT53, free of VA. It can be assumed that the retention of ROP by these polymers is the result of the combination of both the ionic interaction (carboxylic-amine), which depends on pH, and a polarity component that implies a higher retention of the drug in absolute terms for the more lipophilic the polymer with VA (DT51 or DT87) given the insolubility of this comonomer. The release from DT87, a hydroxyl-only copolymer and therefore not pH-sensitive, was statistically different from DT53 but not from DT51, probably due to its similar VA content. Overall, the differences in drug release depend more on the presence and/or absence of VA, an insoluble comonomer, than on the interaction with carboxylic or hydroxyl residues. These observations are related to the

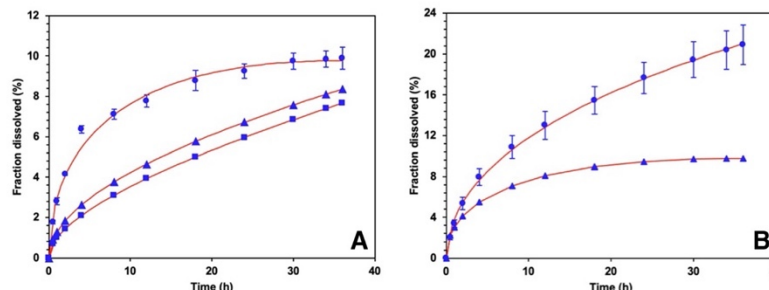


Fig. 10 Experimental release points (blue) and predicted profiles with Peppas-Sahlin equation (red lines) of ROP formulated in DT53. **A** Mean profiles at pH 6 from 10% (circle), 5% (triangle), and 1% (square) formulations; **B** Mean profiles of 10% formulation at pH 6 (triangle) and pH 10 (circle). Standard deviations are indicated for the fastest profiles

Table II Amodelistic release parameters, AUC (mg*h) and Q24 (mg) in the different conditions

Polymer	Drug concentration	pH	AUCq(36h)	SD _{AUC}	Q24	SD _{Q24}
DT51	1%	6	4010.31	461.97	7.25%	0.65
	5%	6	4257.70	2263.93	1.37%	0.70
	10%	6	6519.53	1202.29	0.92%	0.24
DT51	1%	10	4250.77	1334.82	5.66%	1.35
	5%	10	5096.31	998.21	1.88%	0.43
	10%	10	9797.59	1113.25	1.67%	0.28
DT53	1%	6	2465.69	240.98	6.08%	0.92
	5%	6	13,838.46	1100.00	6.11%	0.27
	10%	6	45,965.68	2346.86	9.26%	0.35
DT53	1%	10	6439.40	1672.07	14.45%	2.81
	5%	10	26,764.40	1395.65	12.79%	0.85
	10%	10	79,751.50	3268.24	17.66%	1.55
DT87	1%	6	4470.79	1718.34	9.27%	2.76
	5%	6	13,205.45	646.84	5.36%	0.64
	10%	6	15,313.37	4873.60	3.83%	1.65
DT87	1%	10	4151.08	835.52	8.63%	1.06
	5%	10	12,706.81	1134.98	5.64%	1.49
	10%	10	13,022.45	3014.94	2.75%	0.80

Table III Effects of pH on release profiles considering amodelistic parameters. Statistical probabilities (significances in bold)

Polymer	AUCq (mg/h)			Q24 (mg)		
	1%	5%	10%	1%	5%	10%
DT51	7.45E-01	5.23E-01	7.11E-03	1.04E-01	2.63E-01	6.79E-03
DT53	3.31E-03	6.62E-06	2.85E-06	1.31E-03	5.51E-06	4.26E-05
DT87	7.49E-01	4.74E-01	4.54E-01	6.80E-01	7.39E-01	2.84E-01

degree of dispersion observed with optical microscopy. It is confirmed that the degree of release is facilitated by using DT53, the polymer with the highest degree of solubilization. The effects of pH and drug loading are only revealed with the polymer without VA (DT53), whose hydrophilicity facilitates the entry of water for dissolution. In this sense, the addition of minor components in the formulation to modify the

ambient pH could be used for a fine optimization of the drug release profile if the polymer is suitable.

Descriptive Equations of the Release Mechanism

Released Eqs. (1) to (4) have been selected to analyze the influence of polymer erosion and/or the relevance of the

Table IV Best descriptive equations for each set of replicates based on AIC values (H: Higuchi, HF₀: Higuchi with F₀, PS: Peppas-Sahlin 0.5)

Polymer	pH6			pH10		
	1%	5%	10%	1%	5%	10%
DT51	HF ₀	PS	HF ₀	HF ₀	PS	PS
DT53	HF ₀	PS	PS	PS	PS	PS
DT87	PS	H	PS	PS	H	PS

non-occluded drug (burst effect) on the drug release profiles. Regarding the bursting effects, the drug loading was well above the solubilization capacity of the polymer, and this effect in the 10% formulations is higher than in the respective 1% formulations, as observed in Fig. 10. Considering the microscopic observations discussed above, after bursting, the release kinetics with the formulations containing crystals (DT51 and DT87) may not follow a first order release, but a pseudo-square root kinetics, indicative of solubilization of the crystals prior to its release. This equation tends to be more descriptive for the more retentive copolymers, probably with lower solubilities than DT53. All drug release profiles from DT53, the least retentive copolymer, follow the Peppas-Sahlin equation, a combination of burst-erosion (oversaturated drug proportion) and diffusion (dissolved drug). In addition to these solubilization properties of the polymer, the interaction of -COOH functional groups with amine-containing compounds through hydrogen bonding (23) has influenced the rate and extent of *in vitro* release of ROP, but not the kinetic mechanism.

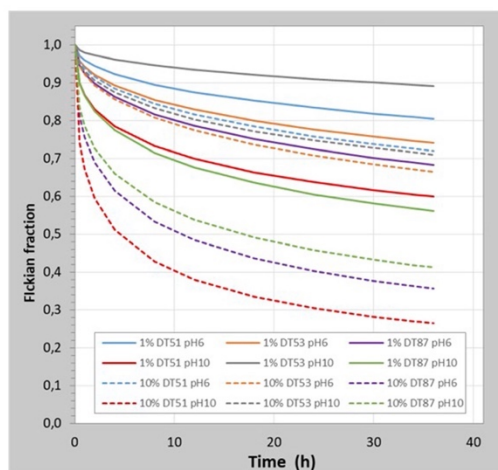


Fig. 11 Loss of Fickian diffusion along the experimental time for all the formulations at the minimum and the maximum drug load. Continuous lines: 1% load, dotted lines: 10% load

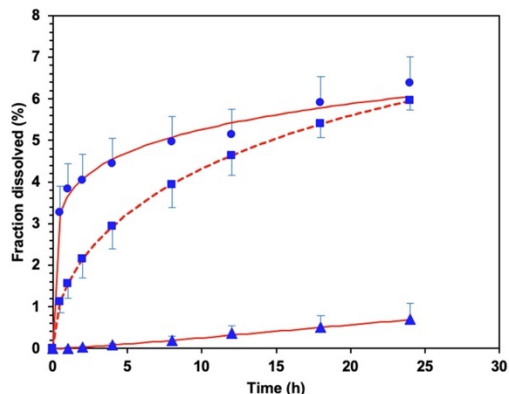


Fig. 12 Mean ropinirole release profiles of OLE (circles), ETO (triangles), and basal (squares, dotted line) formulations

Influence of the Permeation Enhancers Over Ropinirole Release Profile

After having selected DT53 as the best suitable polymer, the interaction of ROP with carboxylic radicals at skin pH6 in the presence of permeation enhancers has been investigated. Overall, the fit of the release equations to the experimental results has confirmed the previous hypothesis on the expected diffusion-erosion kinetic mechanism. Only the fastest release profile is not well described with Peppas-Sahlin. In this case, an empirical equation is more descriptive. As a representative example, Fig. 13 shows a visual comparison between the two settings suggesting the inability of the diffusion-erosion model. The described physicochemical properties of ROP and the conditions of the experimental study have been demonstrated as essentials to modulate the release profile. In fact, the inclusion of an acidic permeation enhancer (oleic acid) has excessively increased the extent of ROP release, probably by an additional bursting effect due to the uncoupling of the drug from the polymer. On the other hand, a reverse effect has been found in the presence of a homologous aliphatic cosolvent (ethyl oleate) which hinders the release of the drug into the aqueous medium. The greatest increase of drug release at this pH has been found with oleic

Table V Amodelistic release parameters (mean and SD, n=4) for the 5% ROP laminates in DT53 containing 5% enhancers (aliphatics, glycols or terpenes). Values statistically different from the basal formulation are in bold

Substance	AUC _q (24h) mg/h	SD _{AUC} mg/h	Q ₂₄ mg	SD _{Q₂₄} mg
none	7426.29	964.94	443.38	30.50
OLE	10,941.07	423.78	546.70	23.38
ETO	549.15	559.94	44.39	41.46
PGL	2520.72	509.47	131.57	25.53
PEG	6118.16	396.35	302.50	28.11
LIM	2282.63	340.95	151.47	32.48
LIN	2917.37	578.17	204.93	35.39
MNT	6381.92	2280.10	338.45	102.60

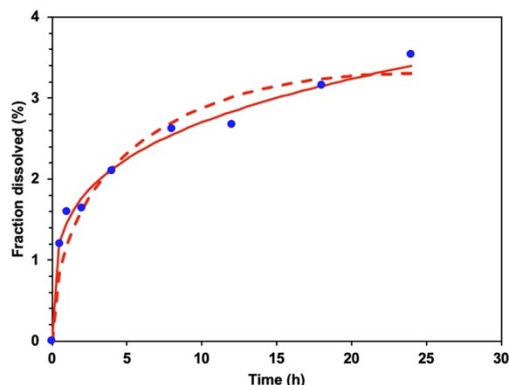


Fig. 13 Individual data fitting of a single replicate-example of OLE (circles) using Peppas-Sahlin equation (continuous line) and the logistic equation (dotted line)

acid, a fatty acid, resulting in an increase in the extent of release at early times. It can be hypothesized that the carboxyl radical of this non-polymeric substance competes for drug binding with the carboxyl residues of DT53, decreasing the ionic interaction of the ROP with the acrylic matrix. This increases the mobility of the drug and its degree of release. ETO, which is an ethyl ester of fatty acids, usually favors the solubilization of lipophilic drugs. This cosolvent probably hinders the release of ROP into the aqueous medium of the dissolution vessel. Consequently, the removal of the drug from the acrylic matrix has been further reduced to extremely low levels by sequestration, as shown by the lowest AUCq(24h) values found. As for enhancers with solubilization properties, PGL or PEG, which are hydrophilic polyols, relevant effects on Q24 but not on the extent of release have been detected. In relation to sesquiterpenes, the addition of LIM or LIN (liquids) has reduced the levels of Q24 and AUCq(24h) but not with MNT (solid) which is a secondary alcohol. The use of ETH has increased the presence of crystals by recrystallization, decreasing the release profile of the ROP, being significantly lower when the ROP is in crystalline form since, according to Williams *et al.*, solid dispersions containing the drug in amorphous form generally show much faster dissolution rates than formulations containing the crystalline drug, leading to significant improvements in drug absorption (24).

Table VI Effects of drug loading on release profiles considering amodelistic parameters. Statistical probabilities (significances in bold)

Polymer	AUCq (mg/h)		Q24 (mg)	
	pH6	pH10	pH6	pH10
DT51	8.03E-02	1.65E-04	1.10E-04	1.27E-04
DT53	4.29E-11	1.66E-11	5.78E-05	1.67E-02
DT87	1.49E-03	1.48E-04	7.63E-03	1.83E-04

CONCLUSIONS

During the development of a transdermal formulation of ROP, the presence of an interaction between the drug and acrylic polymers is confirmed. The presence of vinyl acetate comonomer reduces the drug release rate, identifying these polymers as “retentive”. Similar drug release levels are similar regardless of drug loading and functionalization. The greatest efficacy with these formulations is achieved at low drug loading. Carboxylic polymers provide pH-dependent release properties, whereas hydroxyl polymers do not. Acrylic polymers without vinylacetate achieved the highest drug solubilization and thus the highest degree of release, providing release of approximately 15% of the drug load. The influence of other formulation components, such as permeation enhancers, on the release profile of ROP when carboxy-amine binding could occur and by competitively hindering the aqueous solubilization of ROP has also been demonstrated.

ACKNOWLEDGEMENTS

Authors wish to thank Henkel Corp. for supplying DuroTak samples, the “Departament de Productes Naturals, Biologia Vegetal i Edafologia” of the Faculty of Pharmacy at the University of Barcelona for its assistance in optical microscopy, SCT at Universitat de Barcelona for its assistance in XRPD and residual solvent analysis, and Mrs. Clare Butler is also acknowledged for her careful review of English.

FUNDING

Open Access funding provided thanks to the CRUE-CSIC agreement with Springer Nature.

DECLARATIONS

The samples provider had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; and in the decision to publish the results.

Conflict of Interest The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

REFERENCES

1. Naik A, Kalia YN, Guy RH. Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function. *Pharm Sci Technology Today* [Internet]. 2000;3:318–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1461534700002959>
2. Fahr A, Scherphof G. Voigt's pharmaceutical technology. Hoboken, NJ: Wiley; 2018.
3. Latsch S, Selzer T, Fink L, Horstmann M, Kreuter J. Use of isothermal heat conduction microcalorimetry, X-ray diffraction, and optical microscopy for characterization of crystals grown in steroid combination-containing transdermal drug delivery systems. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. *Eur J Pharm Biopharm*. 2004 [cited 2021 Nov 15];57:397–410. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/sire.ub.edu/15019001>
4. Santos P, Watkinson AC, Hadgraft J, Lane ME. Formulation issues associated with transdermal fentanyl delivery. *Int J Pharm* [Internet]. *Int J Pharm*. 2011 [cited 2021 Nov 15];416:155–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/sire.ub.edu/21723931>
5. Sachdeva V, Bai Y, Kydonieus A, Banga AK. Formulation and optimization of desogestrel transdermal contraceptive patch using crystallization studies. *Int J Pharm*. Elsevier. 2013;441:9–18.
6. Jenquin MR, McGinity JW. Characterization of acrylic resin matrix films and mechanisms of drug-polymer interactions. *Int J Pharm*. Elsevier. 1994;101:23–34.
7. Drug-in-polymer solubility calculator for DURO-TAK adhesives. Available online. URL: <http://calculator.duro-tak.com/> (Accessed 20th November 2019)
8. Tulloch IF. Pharmacologic profile of ropinirole: a non-ergoline dopamine agonist. *Neurology* [Internet]. Lippincott Williams and Wilkins. 1997;49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9222275-S62>.
9. Drugbank database. Available online: <http://www.drugbank.com>. (Accessed 13 Jun 2018).
10. Soler LI, Boix A, Lauroba J, Colom H, Domenech J. Transdermal delivery of alprazolam from a monolithic patch: Formulation based on in vitro characterization. *Drug Dev Ind Pharm* [Internet]. 2012;38:1171–8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03639045.2011.643893>
11. Jafri I, Shoaib MH, Yousuf RI, Ali FR. Effect of permeation enhancers on in vitro release and transdermal delivery of lamotrigine from Eudragit®RS100 polymer matrix-type drug in adhesive patches. *Prog Biomater*. 2019;8:91–100.
12. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use", Chapter "ICH Topic Q3C (R8) Impurities: Guideline for Residual Solvents
13. Lentner MLC (ed.). Geigy scientific tables, 8th edition. Vol. 1. Units of Measurement. Body Fluids. Composition of the Body. Nutrition. 1981, 298 pp. Vol. 2. Introduction to Statistics. Statistical Tables. Mathematical Formulae. 1982, 241 pp. Vol. 3. *Physi. J Appl Toxicol* [Internet]. 1987; 7:413–413. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jat.2550070617>
14. Shete Y, Pimpodkar N, Nalawade RS, Pore YV, Kuchekar BS. Spectrophotometric estimation of ropinirole hydrochloride in tablets. *Indian J Pharm Sci* [Internet]. Wolters Kluwer – Medknow Publications. 2009 [cited 2021 Jul 15];71 61–2. Available from: [/pmc/articles/PMC2810052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC2810052)
15. Zhang Y, Huo M, Zhou J, Zou A, Li W, Yao C, Xie S. DDSolver: an add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles. *AAPS J* [Internet]. 2010;12:263–71. Available from: <http://link.springer.com/10.1208/s12248-010-9185-1>
16. Costa P, Sousa Lobo JM. Evaluation of mathematical models describing drug release from estradiol transdermal systems. *Drug Dev Ind Pharm*. 2003;29:89–97.
17. Paterna-Paterna J, Miñarro-Carmona M, Ticó-Grau JR, Boix-Montañés A. Release of ropinirole from acrylate-vinylacetate transdermal formulations: modulation based on polymer-drug interactions. *Proceedings*. 2020;78(1):38.
18. Peppas NA, Sahlin JJ. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *Int J Pharm*. 1989;57:169–72.
19. Costa P, Sousa Lobo JM. Evaluation of mathematical models describing drug release from estradiol transdermal systems. *Drug Dev Ind Pharm* [Internet]. Taylor & Francis. 2003 [cited 2021 Jun 26];29:89–97. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/DDC-120016687>
20. Miravittles-Mille L. *Cristatografía Geométrica*. Barcelona: CEU ed; 1976. ISBN 84-7428-004-4
21. Higuchi T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J Pharm Sci* [Internet]. 1961;50:874–5. Available from: [https://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(15\)33303-7/pdf](https://jpharmsci.org/article/S0022-3549(15)33303-7/pdf)
22. DMSO Physical Properties | Gaylord Chemical [Internet]. [Accessed 2020 Dec]. Available from: <https://www.gaylordchemical.com/products/literature/physical-properties/>
23. Ameen D, Michniak-Kohn B. Development and in vitro evaluation of pressure sensitive adhesive patch for the transdermal delivery of galantamine: effect of penetration enhancers and crystallization inhibition. *Eur J Pharm Biopharm*. 2019;139:262–71.
24. Williams HD, Trevaskis NL, Charman SA, Shanker RM, Charman WN, Pouton CW, et al. Strategies to address low drug solubility in discovery and development. Christopoulos A, editor. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2013;65:315 LP – 499. Available from: <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/65/1/315.abstract>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

10.2. Patente



Justificante de presentación electrónica de solicitud de patente

Este documento es un justificante de que se ha recibido una solicitud española de patente por vía electrónica utilizando la conexión segura de la O.E.P.M. De acuerdo con lo dispuesto en el art.14.3 del Reglamento para la ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes, se han asignado a su solicitud un número de expediente y una fecha de recepción de forma automática. La fecha de presentación de la solicitud a la que se refiere el art. 22 de la Ley le será comunicada posteriormente.

Número de solicitud:	P202130878	
Fecha de recepción:	20 septiembre 2021, 18:56 (CEST)	
Oficina receptora:	OEPM Madrid	
Su referencia:	119406PES	
Solicitante:	JESUS PATERNA PATERNA	
Número de solicitantes:	1	
País:	ES	
Título:	Dispositivo para preparar manualmente sistemas terapéuticos transdérmicos.	
Documentos enviados:	Descripción.pdf (20 p.) Reivindicaciones.pdf (4 p.) Resumen.pdf (1 p.) Dibujos.pdf (3 p.) OLF-ARCHIVE.zip FEERCPT-1.pdf (1 p.) FEERCPT-2.pdf (1 p.) solicitudReduccionTasas.pdf (5 p.) inscripcionCenso.pdf (8 p.)	package-data.xml es-request.xml application-body.xml es-fee-sheet.xml feesheet.pdf request.pdf
Enviados por:	C=ES,O=SUGRAÑES SLP,2.5.4.97=#0C0F56415445532D423038343130333833,CN=463488 32Z ELIA SUGRAÑES (R: B08410383),SN=SUGRAÑES COCA,givenName=ELIA,serialNumber=IDCES-46348832Z,description= Reg:08005 /Hoja:B-110167 /Tomo:41214 /Folio:92 /Fecha:17/07/2009 / Inscripción:13	

Fecha y hora de recepción:	20 septiembre 2021, 18:56 (CEST)
Codificación del envío:	35:4F:74:2E:C8:EC:2C:67:D8:A4:4D:31:E8:11:1A:C1:FC:30:18:36

AVISO IMPORTANTE

Las tasas pagaderas al solicitar y durante la tramitación de una patente o un modelo de utilidad son las que se recogen en el Apartado "Tasas y precios públicos" de la página web de la OEPM (http://www.oepm.es/es/propiedad_industrial/tasas/). Consecuentemente, si recibe una comunicación informándole de la necesidad de hacer un pago por la inscripción de su patente o su modelo de utilidad en un "registro central" o en un "registro de internet" posiblemente se trate de un fraude.

La anotación en este tipo de autodenominados "registros" no despliega ningún tipo de eficacia jurídica ni tiene carácter oficial.

En estos casos le aconsejamos que se ponga en contacto con la Oficina Española de Patentes y Marcas en el correo electrónico informacion@oepm.es.

ADVERTENCIA: POR DISPOSICIÓN LEGAL LOS DATOS CONTENIDOS EN ESTA SOLICITUD PODRÁN SER PUBLICADOS EN EL BOLETÍN OFICIAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL E INSCRITOS EN EL REGISTRO DE PATENTES DE LA OEPM, SIENDO AMBAS BASES DE DATOS DE CARÁCTER PÚBLICO Y ACCESIBLES VÍA REDES MUNDIALES DE INFORMÁTICA.

Para cualquier aclaración puede contactar con la O.E.P.M.

/Madrid, Oficina Receptora/

SOLICITUD DE PATENTE ESPAÑOLA

DISPOSITIVO PARA PREPARAR MANUALMENTE SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS

Campo de la técnica

La presente invención está relacionada con la elaboración de parches transdérmicos a pequeña escala.

Estado de la técnica anterior

La estructura de la piel la caracteriza más bien como una protección que como un órgano de absorción. La barrera principal que impide la penetración de fármacos en la piel es el estrato córneo.

Los sistemas terapéuticos transdérmicos fueron desarrollados para la administración sistémica de fármacos de forma controlada a través de la epidermis intacta hasta la sangre por medio de los capilares.

La absorción de fármacos a través de la piel incluye las siguientes etapas: liberación del fármaco y difusión dentro del sistema de administración hasta la superficie cutánea; penetración en la capa córnea; permeabilización en la epidermis; e incorporación a la microcirculación dérmica, según se describe en C. Faulí, Tratado de Farmacia Galénica, Luzán 5, Madrid, 1993.

Según M. E. Aulton, Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas, 2ª edición, Elsevier, Madrid, 2004, las ventajas que se atribuyen a la vía percutánea sobre la oral son: se eliminan variables que influyen en la absorción intestinal; el fármaco entra directamente en la circulación sistémica, debido a la eliminación del efecto de primer paso hepático; la vía transdérmica puede proporcionar una administración controlada y constante del fármaco y dar lugar a un solo efecto farmacológico; la administración percutánea podría eliminar la entrada en pulsos en la circulación; la vía transdérmica puede utilizar fármacos con un índice terapéutico bajo; mejora de la adherencia al tratamiento; y los parches son fáciles de aplicar y quitar.

Los parches para la administración transdérmica presentan dos configuraciones básicas: matricial o con membrana limitante.

Un parche matricial contiene el fármaco dispersado homogéneamente en una matriz hidrófila o lipófila, que es liberado por difusión a través de dicha matriz. Se trata de un

sistema especialmente seguro, ya que no hay que temer una descarga de una dosis alta de fármaco.

Un parche controlado por una membrana presenta una estructura multicapa que incluye: una capa de soporte impermeable al fármaco; un depósito del fármaco disuelto o dispersado en un medio líquido o sólido; una membrana que controla liberación del fármaco; una capa adhesiva para unir el parche a la piel; y una capa protectora impermeable extraíble antes de la aplicación.

Las técnicas de elaboración de los sistemas de administración transdérmica son totalmente automáticos, continuos y a escala industrial, a diferencia de los sistemas diseñados para la experimentación de nuevos fármacos y componentes, que son elaborados de forma manual, según se expone en Faulí *op. cit.* Métodos en continuo para preparar industrialmente sistemas de administración transdérmica se encuentran descritos en el estado de la técnica, por ejemplo, en las solicitudes de patente internacionales WO-A-99/52513, WO-A-2016/086095, y WO-A-2020/239738.

Las etapas operativas comunes para la fabricación industrial de los parches transdérmicos incluyen:

1. Mezcla de principio activo y coadyuvantes.

Se trata de preparar una dispersión del principio activo en el material que constituye el reservorio o matriz. Dependiendo del polímero del que se trate será necesaria la utilización de un tipo específico de disolventes; agua o disolventes orgánicos. A continuación, se incorpora el fármaco en solución o suspensión, mediante agitación. La maquinaria que se emplea en esta fase es un reactor, de capacidad adecuada al tamaño de lote que se va a fabricar, provisto de sistemas de agitación y de un sistema de calefacción termostatzado.

2. Formación de los componentes del sistema

La cubierta externa, membrana de control de la liberación, capa adhesiva, lámina protectora interna, etc. Cada uno de ellos se obtiene por laminado y secado.

3. Incorporación de los componentes al sistema.

Cuando el parche transdérmico es de tipo reservorio líquido o semisólido o de microdepósitos, la dispersión obtenida en la fase 1 se combina con el resto de los

elementos por medio de un sistema de inyección. En el caso de parches de reservorio sólido la dispersión de fármaco se lamina como el resto de los componentes del sistema, del modo indicado en el apartado anterior, y finalmente se combina con el resto de las láminas del sistema disponiéndolas unas sobre las otras y aplicando presión.

4. Recorte

Se realiza el recorte y, en su caso, sellado, de las láminas obtenidas, para adecuarlas al tamaño deseado.

5. Acondicionamiento.

Los parches normalmente se acondicionan en bolsas o sobres individuales. Suelen ser de aluminio y polietileno de baja densidad, lo que asegura una adecuada estanqueidad y conservación.

Dicho proceso de laminación industrial no resulta apropiado para el desarrollo y optimización de sistemas de administración transdérmica a escala de laboratorio, que implica la realización de numerosos ensayos para llegar a la preparación de un sistema que cumpla con los requisitos de liberación determinados. Para ello es necesario identificar, por ejemplo, el compuesto específico de fármaco a emplear (sal, solvato, base libre), los coadyuvantes, el polímero de la matriz que debe contener el fármaco, así como las cantidades de cada uno de los componentes de la formulación para conseguir una liberación controlada del fármaco que presente un efecto terapéutico.

Por ello, subsiste la necesidad de disponer de un dispositivo para la preparación de sistemas terapéuticos transdérmicos a pequeña escala, que permita preparar parches transdérmicos para poder realizar el desarrollo de los mismos de forma económica.

Objeto de la invención

El objeto de la presente invención es un dispositivo para la preparación manual de sistemas terapéuticos transdérmicos mediante la laminación por vertido sobre molde.

También forma parte del objeto de la invención un procedimiento para la preparación manual de sistema terapéuticos transdérmicos en el que se emplea el dispositivo de la invención.

Figuras

Figura 1

En la Figura 1 se representa esquemáticamente una realización del dispositivo de la invención, en donde:

- (1) Tornillos
- (2) Marco
- (21) Grosor del marco
- (3) Lámina de soporte, que no forma parte del dispositivo, sobre la que se forma lámina matricial polimérica de la formulación transdérmica, y que permanece adherida a la misma tras su fabricación
- (4) Lámina metálica, que forma parte de la unidad de calor
- (5) Lámina de caucho de silicona térmica, que forma parte de la unidad de calor
- (6) Sistema calefactor, que forma(n) parte de la unidad de calor
- (7) Base de soporte, que forma parte de la unidad de calor
- (8) Patas niveladoras

Figura 2

En la Figura 2 se representa esquemáticamente una realización del marco (2) del dispositivo de la invención, en donde se señala la anchura del mismo (22), y las perforaciones roscadas (23) que permiten ajustar los elementos del dispositivo de la invención mediante tornillos.

Figura 3

En la Figura 3 se representa esquemáticamente la sección transversal de una realización de la unidad de calor del dispositivo de la invención, en donde se pueden observar los diferentes componentes y su localización:

- (4) Lámina metálica
- (5) Lámina de caucho de silicona térmica

(6) Sistema calefactor

(7) Base de soporte

Figura 4

En la Figura 4 se representa esquemáticamente una realización del bastidor (7) con las cavidades (71) creadas en la misma para alojar el sistema calefactor.

Figura 5

En la Figura 5 se observa una fotografía de una realización del dispositivo.

Figura 6

En la Figura 6 se representa esquemáticamente el vertido de la mezcla que constituye la composición transdérmica en el dispositivo, que es una de las etapas del procedimiento de la invención.

Figura 7

En la Figura 7 se muestra una imagen real de una lámina de sistema terapéutico transdérmico obtenida mediante el empleo del dispositivo de la invención. Dicha lámina puede ser troquelada posteriormente para obtener los parches con la medida requerida.

Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención es un dispositivo para la preparación manual de sistemas terapéuticos transdérmicos mediante la laminación por vertido sobre molde que comprende:

- a) un marco (2), y
- b) una unidad de calor que comprende:
 - F. una lámina metálica (4)
 - G. un sistema calefactor (6), y
 - H. un bastidor (7)

en donde,

el marco, la lámina metálica, el sistema calefactor y el bastidor se encuentran superpuestos en este orden en una configuración multicapa,

el marco y la lámina metálica se encuentran unidos mediante elementos de sujeción, y

la lámina metálica se encuentra en contacto con el sistema calefactor, que se encuentra alojado en una cavidad del bastidor.

Los autores de la presente invención han desarrollado un dispositivo que permite la preparación de sistemas terapéuticos transdérmicos a pequeña escala, que resulta apropiado para los ensayos efectuados a nivel de laboratorio durante el desarrollo y optimización de dicha forma de administración para su posterior transposición a escala industrial, ahorrando costes en I+D.

El dispositivo de la invención permite fabricar una lámina con una superficie de grosor uniforme sobre un soporte plástico fácilmente manipulable. Además, se trata de un dispositivo de fácil utilización, con un ensamblaje correcto y estanco no permitiendo fugas de material de la formulación durante el proceso de fabricación, y que facilita la evaporación de los disolventes empleados en la fabricación del sistema terapéutico transdérmico para la elaboración de los parches transdérmicos. La disposición de los diferentes elementos del dispositivo permite su desarme y limpieza de manera fácil y correcta.

En la presente descripción, así como en las reivindicaciones, las formas singular "un", "una" y "el" o "la" incluyen la referencia en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

El término "aproximadamente" se refiere a una desviación de $\pm 10\%$ del valor indicado, preferiblemente de $\pm 5\%$.

En el contexto de la invención, los términos "superpuesto/s" y "superpuesta/s", significan que un elemento se encuentra en un nivel por encima de otro elemento, esto es, los elementos se encuentran en una configuración multicapa, y no necesariamente en contacto directo.

Sistema terapéutico transdérmico

En el contexto de la invención, se entiende por sistema terapéutico transdérmico (STT, en adelante) un parche formado por una matriz polimérica que comprende un fármaco y excipientes farmacéuticamente aceptables disueltos o dispersados en la misma.

La formulación del STT comprende generalmente polímeros disueltos o dispersados en disolventes, que forman la matriz polimérica una vez se ha evaporado el disolvente. Cuando la formulación se vierte en el dispositivo de la invención, el calor producido por el sistema calefactor, por ejemplo, al menos una placa de Peltier, provoca la evaporación de los disolventes que acompañan a los polímeros, y se forma una lámina de matriz polimérica, a partir de la cual se troquelan los parches. En una realización, la formulación del STT comprende un prepolímero que polimeriza una vez vertida dicha formulación en el dispositivo de la invención debido al calor generado por el sistema calefactor. También en este caso se forma una lámina de matriz polimérica.

Laminación por vertido sobre molde

En el dispositivo de la invención se ha utilizado un método distinto al industrial, que se conoce como laminación por vertido sobre molde (*mold-casting* en inglés) para la preparación del STT en forma de parcha transdérmico.

En dicho proceso lo que se consigue es la laminación por plastificación de un polímero, por ejemplo, acrílico, que, por evaporación del solvente, dentro de un molde se obtiene una lámina completa de dimensiones mucho más pequeña respecto a la que se obtendría por métodos industriales. Dicha lámina, después puede ser procesada con un plotter de corte para obtener los parches con las dimensiones deseadas.

El dispositivo de la invención permite fabricar láminas de polímeros sobre un soporte plástico (3), de manera que se puede reproducir el procedimiento las veces necesarias, pero de manera uniforme pudiendo variar, en cada uno de los lotes, la composición, y así poder realizar el desarrollo y optimización de una formulación nueva de parches transdérmicos.

Marco (2)

En el contexto de la invención el término "marco" se refiere a un cerco poligonal o circular con un grosor apropiado para permitir la deposición de la formulación del STT, la evaporación de los disolventes incluidos en la formulación, y así obtener una lámina matricial polimérica del STT.

En una realización, el marco es de acero inoxidable. En una realización, el marco es de acero con las esquinas interiores redondeadas para facilitar la limpieza.

En otra realización el marco es de plástico resistente a una temperatura de al menos 100°C sin deformarse y fabricado por inyección. En una realización el marco es de plástico desechable, que simplifica la limpieza del dispositivo. Entre los materiales plásticos apropiados se encuentran, entre otros, polietileno de alta densidad, polipropileno, y PET.

En una realización, el marco es cuadrado o rectangular.

En una realización, la sección transversal del marco es rectangular.

La superficie útil del marco, esto es, la superficie que queda dentro de la superficie interior del marco, está habitualmente comprendida entre 144 cm² y 900 cm², preferiblemente entre 300 cm² y 800 cm², más preferiblemente entre 400 cm² y 700 cm², y aún más preferiblemente alrededor de 600 cm². Si se tiene en cuenta que un parche típico de un STT tiene una superficie de alrededor 10 cm², se pueden preparar entre 12 y 75 parches, preferiblemente entre 24 y 64 parches, más preferiblemente entre 32 y 56 parches, y aún más preferiblemente alrededor de 50 parches. Si la superficie del parche es menor, se puede preparar un número más elevado de parches.

En una realización, el marco es cuadrado, con un lado interno cuya longitud es de 25 cm, lo que representa una superficie útil de 625 cm² (25 x 25 cm²), apropiada para preparar aproximadamente 50 parches.

En una realización, el marco es rectangular con unas medidas internas de 21,0 cm x 29,7 cm, lo que representa una superficie útil de 623,7 cm², apropiada para preparar aproximadamente 50 parches.

En una realización, el grosor del marco (21) está comprendido entre 2 mm y 8 mm, preferiblemente entre 3 mm y 6 mm, y más preferiblemente alrededor de 4 mm.

En el dispositivo de la invención, el grosor del marco determina la cantidad de formulación del STT que se puede verter en la superficie útil del marco, y con ello el grosor de la lámina del STT que se puede obtener, teniendo en cuenta la concentración de polímero y excipientes en la formulación del STT. El experto en la materia puede determinar mediante el conocimiento general común la concentración apropiada para obtener una lámina con un espesor determinado tras la evaporación del disolvente de la composición, teniendo en cuenta el residuo seco de la composición una vez evaporado el disolvente.

La anchura del marco (22) no es un factor que incluya de forma substancial en el funcionamiento del dispositivo. La única limitación es que debe poder acoger elementos de sujeción para ser fijado a la lámina metálica (4) que forma parte de la unidad de calor.

Los elementos de sujeción pueden ser tornillos o grapas de presión. Los tornillos pueden tener la cabeza hexagonal, cuadrada, redonda, cilíndrica, avellanada, o de mariposa, que se combinan con distintos sistemas de apriete: hexagonal o cuadrada para llave inglesa, ranura o estrella para destornillador, agujero hexagonal para llave Allen, y moleteado o cabeza de mariposa para apriete manual.

En una realización, los tornillos tienen la cabeza hexagonal.

En una realización, los tornillos tienen cabeza de mariposa, que permiten apretarlos manualmente.

En una realización, el marco incluye perforaciones roscadas. En esta realización, la anchura del marco permite la inclusión de perforaciones roscadas en el mismo para poder fijarlo de forma no permanente a la unidad de calor mediante tornillos, que pueden apretarse mediante herramientas o manualmente, en función del tipo de tornillo elegido. En una realización, la anchura del marco está comprendida entre 10 mm y 50 mm, preferiblemente entre 15 mm y 30 mm, y más preferiblemente alrededor de 20 mm.

En una realización, la anchura del marco es de 15 mm, y las perforaciones roscadas se encuentran situadas en el centro del marco, esto es, a 7,5 mm del borde del marco.

En una realización, teniendo en cuenta el lado interno del marco y la anchura del mismo, el lado externo del marco tiene una longitud comprendida entre 28 cm y 32 cm, preferiblemente entre 29 cm y 31 cm, y más preferiblemente alrededor de 30 cm.

Unidad de calor

La unidad de calor del dispositivo de la invención comprende una lámina metálica (4), un sistema calefactor (6), y un bastidor (7), que se encuentran superpuestas en el orden indicado, tal como se muestra en la Figura 1.

En una realización, la unidad de calor del dispositivo de la invención consiste esencialmente en una lámina metálica (4), un sistema calefactor (6), y un bastidor (7).

En una realización, la unidad de calor del dispositivo de la invención consiste en una lámina metálica (4), un sistema calefactor (6), y un bastidor (7).

En una realización, la unidad de calor del dispositivo de la invención comprende una lámina metálica (4), una lámina de caucho de silicona térmica (5), un sistema calefactor (6), y un bastidor (7).

En una realización, la unidad de calor del dispositivo de la invención consiste esencialmente en una lámina metálica (4), una lámina de caucho de silicona térmica (5), un sistema calefactor (6), y un bastidor (7).

En una realización, la unidad de calor del dispositivo de la invención consiste en una lámina metálica (4), una lámina de caucho de silicona térmica (5), un sistema calefactor (6), y un bastidor (7).

La presencia de la lámina de caucho de silicona térmica es opcional. En el caso de estar presente, la lámina de caucho de silicona térmica (5) se encuentra entre la lámina metálica (4) y el bastidor (7). La función de dicha lámina es proteger el bastidor (7) de la alta temperatura que alcanza la lámina metálica (4) durante el calentamiento producido por el sistema calefactor (6), con el fin de evaporar el disolvente presente en la formulación del STT. En el caso de que el bastidor (7) sea metálico, no es imprescindible la lámina de caucho de silicona térmica.

Lámina metálica (4)

La lámina metálica se selecciona de entre latón, cobre, hierro, y acero, preferiblemente de entre latón y cobre, y más preferiblemente es de latón.

El latón presenta unas propiedades conductimétricas de temperatura apropiadas para conducir y distribuir uniformemente el calor producido por el sistema calefactor, por ejemplo, la(s) placa(s) de Peltier, a la formulación del STT que solidifica por polimerización o evaporación de los componentes la misma.

En una realización la lámina metálica es mecanizada para evitar microondulaciones en el metal, que podrían dar lugar a fugas de la formulación del STT antes de proceder a la evaporación del disolvente que incluye.

En una realización, la lámina metálica está recubierta por una capa de un polímero fluorado, como, por ejemplo, teflón. Dicha capa puede proteger la lámina metálica de rayaduras que se pueden producir ocasionalmente durante la utilización del dispositivo de la invención.

Las dimensiones (altura y anchura) de la lámina metálica coinciden sustancialmente con las dimensiones del marco, tal como se ha descrito más arriba.

En una realización, la lámina metálica es cuadrada, en donde el lado tiene una longitud comprendida entre 28 cm y 32 cm, preferiblemente entre 29 cm y 31 cm, y más preferiblemente alrededor de 30 cm.

En una realización, la lámina metálica es rectangular con unas dimensiones comprendidas entre 20 cm y 25 cm, para el lado corto, y entre 27 cm y 32 cm, para el lado largo.

El grosor de la lámina metálica está generalmente comprendido entre 1 mm y 6 mm, preferiblemente entre 2 mm y 5 mm, y más preferiblemente alrededor de 3 mm.

En una realización, sobre la lámina metálica se encuentra una lámina de soporte (3), donde se forma la lámina del STT por evaporación o polimerización de la formulación del STT. Dicha lámina de soporte puede ser de un material seleccionado de entre, por ejemplo, una lámina Scotchpak[®]1022 de 3M fabricada en tereftalato de polietileno. Dicha lámina de soporte permanece adherida a la lámina del STT, una vez finalizada la fabricación de la misma.

El conjunto formado por el marco (2) y la lámina metálica (4), y opcionalmente la lámina de soporte (3), se encuentran unidos mediante elementos de sujeción, como, por ejemplo, grapas de presión, o tornillos, colocados en cada uno de los lados. Dichos elementos de sujeción contribuyen a formar una zona estanca e impedir fugas de la formulación del STT.

En una realización, la lámina metálica (4) tiene perforaciones roscadas en las mismas posiciones que el marco (2) para poder acoger los elementos de sujeción, por ejemplo, los tornillos (1) que se muestran en la Figura 1, o tornillos con cabeza de mariposa. La fuerza necesaria para obtener una zona estanca formada por dicho conjunto está comprendida entre 0,7 N.m y 1,1 N.m, preferiblemente alrededor de 0,9 N.m, de modo que los tornillos, por ejemplo, los tornillos moleteados o con cabeza de mariposa, pueden ser apretados con la mano. En dicha realización, en el caso de que el dispositivo incluya una lámina de soporte (3), ésta también está perforada para que los tornillos puedan pasar a través de ella. No siendo necesarias dichas perforaciones en el caso de emplear grapas de presión como elementos de sujeción.

En una realización, una vez montado, la configuración del dispositivo de la invención comprende una lámina de plástico (3) superpuesta sobre una lámina metálica (4) flanqueada por un marco de acero (2) que no permite fugas de la composición del STT. En una realización, la configuración del dispositivo de la invención consiste en dichos elementos.

Lámina de caucho de silicona térmica (5)

Como ya se ha señalado más arriba, en una realización, el dispositivo de la invención comprende una lámina de caucho de silicona térmica (5). Dicha lámina es de un caucho de silicona resistente a altas temperaturas, de manera que el bastidor no se calienta por proximidad a la lámina metálica. En el caso de que el bastidor sea metálico, la presencia de la lámina de caucho de silicona térmica no es imprescindible, si bien es recomendable.

En el caso de estar presente la lámina de caucho de silicona térmica (5), ésta se encuentra unida al bastidor (7) y a la lámina metálica (4) mediante una silicona adhesiva también resistente a altas temperaturas. En esta configuración, el bastidor (7), la lámina de caucho de silicona térmica (5) y la lámina metálica (4) se encuentran superpuestas y unidas mediante dicho adhesivo de silicona.

Siliconas y adhesivos de silicona resistentes a altas temperaturas se encuentran disponibles comercialmente, por ejemplo, el producto Sellador de Silicona SI 5990 de la compañía Henkel.

Sistema calefactor (6)

El dispositivo de la invención comprende un sistema calefactor.

El sistema calefactor puede ser, por ejemplo, cualquier sistema que permita calentar la lámina metálica dispositivo de la invención para producir la evaporación del disolvente que forma parte de la formulación del STT. El sistema calefactor se puede seleccionar de entre, por ejemplo, al menos una placa de Peltier, una resistencia flexible de silicona, o una resistencia de tubo.

En una realización preferida, el sistema calefactor comprende al menos una placa de Peltier.

El número de placas de Peltier empleadas en el dispositivo de la invención depende de las dimensiones del mismo. El experto en la materia puede determinar fácilmente el número de placas de Peltier que son necesarias para obtener un calentamiento de la lámina metálica,

preferiblemente de latón, suficiente para producir evaporación del disolvente presente en la formulación del STT.

Una placa o dispositivo termoeléctrico crea un voltaje cuando hay una diferencia de temperatura a cada lado. Por el contrario, cuando se le aplica un voltaje, crea una diferencia de temperatura (efecto Peltier). De manera que al aplicar voltaje estas placas por uno de sus lados se calientan (efecto deseado) y por el otro lado se enfrían.

En una realización, el número de placas de Peltier es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

En una realización, la(s) placa(s) de Peltier (6) se encuentra(n) alojada(s) en una cavidad (71) del bastidor (7), creada para tal fin, y está(n) en contacto con la lámina metálica (4).

En una realización, para conseguir un mayor aprovechamiento del calor producido por el sistema calefactor, por ejemplo, al menos una placa de Peltier, éste se encuentra en contacto con la lámina metálica a través de una capa de pasta térmica de cobre, preferiblemente, con una conductividad de al menos 1,22 W/m.K.

La pasta térmica de cobre es un producto disponible comercialmente.

Bastidor (7)

La unidad de calor del dispositivo de la invención comprende un bastidor (7) sobre el que se asienta la lámina metálica (4), opcionalmente la lámina de caucho de silicona térmica (5), y el sistema calefactor (6).

Las dimensiones del bastidor coinciden sustancialmente con las dimensiones del marco (2) y de la lámina metálica (4), de modo que pueden superponerse, tal como se muestra en las figuras 1 y 5.

El material del bastidor puede ser plástico o metálico. En una realización, el bastidor está constituido por un material plástico como el ácido poliláctico, que permite la construcción del bastidor empleando un procedimiento de impresión 3D por deposición fundida (MDF).

Dicho bastidor tiene unas cavidades (71) para alojar el sistema calefactor. También dispone de espacio para el cableado, y una rejilla de ventilación en la parte inferior. Dicha rejilla es ventajosa

en el caso de emplear al menos una placa de Peltier como sistema calefactor, ya que evita la posible acumulación de humedad por el dorso frío de la(s) placa(s) de Peltier.

En el caso de que el sistema calefactor no sea con placas de Peltier, el bastidor es metálico.

Patatas niveladoras (8)

Las patas niveladoras permiten nivelar el dispositivo para garantizar que, después del proceso de evaporación del disolvente, toda la lámina matricial del STT tenga el mismo espesor.

En una realización, para facilitar la nivelación del dispositivo, éste incluye patas niveladoras. En una realización, el dispositivo incluye además al menos un nivel de burbuja incorporado en el marco (2).

Alimentación del sistema calefactor

Para alimentar el sistema calefactor, por ejemplo, las placas de Peltier, el cableado se conecta a una placa de circuito impreso (PCB) que es alimentada por una fuente de alimentación regulada.

En una realización, a esta PCB también pueden ir conectados el resto de elementos de control de la temperatura como la sonda o el termostato.

En una realización, a esta PCB también se pueden conectar los elementos de evaporación del disolvente como un ventilador eléctrico, con protección antideflagración.

Elementos adicionales

El dispositivo de la invención puede incluir una sonda de temperatura de la lámina metálica, asociada con un termostato, para controlar la temperatura de la formulación del STT que se vierte en el dispositivo, para efectuar la evaporación del disolvente de la formulación del STT y formar la lámina matricial polimérica del STT. Con dicha sonda se puede evitar un exceso de temperatura que pudiera ser perjudicial para dicha formulación.

En una realización, el dispositivo incluye una sonda de temperatura, asociada con un termostato.

El dispositivo de la invención también puede incluir un temporizador para programar el tiempo para conseguir la evaporación de los disolventes presentes en la formulación del STT. Se ha

comprobado que, tras 90 minutos de calentamiento, la lámina matricial ya está formada, y que un período de calentamiento adicional no es necesario. Tras ese período de tiempo, los polímeros acostumbran a dejar de ser semisólido para pasar a sólidos, manteniendo completamente la adhesividad.

En una realización, el dispositivo incluye un temporizador.

En una realización, el dispositivo dotado de sonda de temperatura, termostato y temporizador, puede incluir también un indicador digital con la temperatura solicitada, la temperatura instantánea, y el tiempo restante.

El dispositivo también puede estar provisto de una tapa con un ventilador eléctrico, con protección antideflagración, y salida de vapores.

En una realización, el dispositivo incluye una tapa con un ventilador eléctrico, con protección antideflagración, y salida de vapores.

En una realización, el dispositivo incluye una tapa con ventilación lateral para facilitar la evaporación del disolvente y proteger la preparación de partículas externas que se puedan adherir por la misma naturaleza adhesiva de la preparación.

En una realización, el dispositivo para la preparación manual de sistemas terapéuticos transdérmicos mediante la laminación por vertido sobre molde comprende:

- a) tornillos (1)
- b) un marco (2),
- c) una unidad de calor que comprende:
 - i. una lámina metálica (4)
 - ii. un sistema calefactor (6), y
 - iii. un bastidor (7), y
- d) patas niveladoras,

en donde,

el marco, la lámina metálica, el sistema calefactor y el bastidor se encuentran superpuestos en este orden en una configuración multicapa,

el marco y la lámina metálica se encuentran unidos mediante tornillos, y

la lámina metálica se encuentra en contacto con el sistema calefactor, que se encuentra alojado en una cavidad del bastidor.

En una realización preferida, la lámina metálica es una lámina de latón.

En una realización preferida, el sistema calefactor comprende al menos una placa de Peltier.

En una realización preferida, la lámina de soporte (3) se encuentra superpuesta sobre la lámina metálica (4).

En una realización, el dispositivo para la preparación manual de sistemas terapéuticos transdérmicos mediante la laminación por vertido sobre molde consiste en:

- a) tornillos (1)
- b) un marco (2),
- c) una unidad de calor que comprende:
 - i. una lámina metálica (4)
 - ii. un sistema calefactor (6), y
 - iii. un bastidor (7), y
- d) patas niveladoras,

en donde,

el marco, la lámina metálica, el sistema calefactor y el bastidor se encuentran superpuestos en este orden en una configuración multicapa,

el marco y la lámina metálica se encuentran unidos mediante tornillos, y

la lámina metálica se encuentra en contacto con el sistema calefactor, que se encuentra alojado en una cavidad del bastidor.

En una realización preferida, la lámina metálica es una lámina de latón.

En una realización preferida, el sistema calefactor comprende al menos una placa de Peltier.

En una realización preferida, la lámina de soporte (3) se encuentra superpuesta sobre la lámina metálica (4).

Procedimiento

Forma parte del objeto de la invención un procedimiento para la preparación manual de sistemas terapéuticos transdérmicos en el que se emplea el dispositivo de la invención.

Dicho procedimiento comprende:

- 1) Verter la formulación del STT, que comprende disolventes, en el dispositivo de la invención,
- 2) Conectar el sistema calefactor, preferiblemente al menos una placa de Peltier, a una fuente de corriente continua para calentar la formulación del STT, evaporar los disolventes incluidos en la formulación del STT, y obtener una lámina matricial polimérica,
- 3) Extraer la lámina del STT formada en la etapa 2), y
- 4) Troquelar la lámina del STT para obtener los parches con las dimensiones requeridas

Al aplicar una corriente de intensidad y voltaje adecuados se puede calentar la lámina metálica a la temperatura deseada. En una realización, el sistema calefactor incluye varias placas de Peltier. Éstas están conectadas en paralelo a una fuente de alimentación continua a través de un circuito impreso que conecta todas las placas de Peltier. De este modo, si alguna de las placas falla se puede continuar el proceso de formación de la lámina del STT. La fuente de alimentación permite controlar el voltaje (0-10V) y el amperaje (0-10A) de salida. Debido a que la(s) placa(s) de Peltier está(n) colocada(s) con el dorso que se calienta en contacto con la lámina metálica, al calentarse, a su vez calienta(n) la lámina de metálica a través de la pasta térmica de cobre que distribuye el calor por toda su superficie.

El circuito impreso se puede obtener por fabricación industrial o por fotograbado. Para fabricarla se puede utilizar una placa virgen compuesta por una base aislante generalmente de resina de fibra de vidrio o baquelita que va recubierta de una fina capa de cobre que es el material conductor. La capa de cobre va recubierta de una capa de pintura fotosensible a la luz ultravioleta que sirve para enmascarar las pistas del circuito impreso. Se imprime el negativo en una lámina transparente de plástico, se coloca encima de la capa fotosensible y se expone a la luz ultravioleta. La parte enmascarada es resistente al grabado posterior realizado por ataque

acido del cobre dejando las pistas conductoras aisladas. Después se sueldan e insertan los componentes y se recubre todo el circuito con una capa de laca transparente para protegerlo del oxido.

Al aplicar una corriente de intensidad y voltaje adecuados se puede calentar la lámina metálica a la temperatura deseada. Debido a que el sistema calefactor, por ejemplo, la(s) placa(s) de Peltier, está colocado en contacto con la lámina metálica, y ésta es calentada a través de la pasta térmica que distribuye el calor por toda su superficie.

Una vez montado todo el dispositivo se vierte una cantidad determinada de la formulación del STT (como se indica en la Figura 7) en el molde delimitado por el marco (2) y la lámina metálica (4), opcionalmente incluyendo una lámina de soporte (3) sobre la misma, se conecta el sistema calefactor, por ejemplo, la(s) placa(s) de Peltier, a la fuente de corriente continua, y el calentamiento de la formulación del STT conduce a la evaporación del disolvente incluido en la misma junto con un polímero, formando, de este modo, la lámina matricial polimérica del STT.

En función del disolvente presente en la formulación del STT, se puede determinar la temperatura apropiada para conseguir el secado de la lámina del STT. Por ejemplo, en el caso de que el disolvente empleado para disolver el polímero presente en la formulación, una temperatura que no exceda de los 50°C resulta apropiada, asegurando, en cualquier caso, no alcanzar temperaturas de ignición de los disolventes empleados en la formulación del STT.

En el dispositivo de la invención, la temperatura se comporta linealmente en función del voltaje aplicado al sistema calefactor, por ejemplo, a las placas de Peltier, de modo que la fijación de una temperatura para la evaporación de los disolventes es un trabajo rutinario para un experto en la materia.

Una vez extraída la lámina del dispositivo, se encuentra lista para su procesado y troquelado en una máquina de corte para obtener los parches con la medida requerida.

A continuación, se proporcionan varios ejemplos a modo ilustrativo, aunque no limitativo de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de parches

En este ejemplo se estudió si el dispositivo de la invención era apropiado para satisfacer las especificaciones y requerimientos para la fabricación manual de parches transdérmicos a pequeña escala, y para determinar si el procedimiento empleado permitía fabricar parches asegurando la repetibilidad de los parámetros que caracterizan los parches: el peso y el grosor.

Empleando el dispositivo de la invención, se prepararon manualmente parches transdérmicos a partir de diferentes polímeros acrílicos de la serie DURO-TAK® de la compañía Henkel, que tienen las características expuestas en la Tabla I:

TABLA I

	Tipo	Grupo funcional	Sólidos	Disolventes
DURO-TAK® 87-4287	Copolímero acrílico	-OH	39%	Acetato de etilo
DURO-TAK® 87-2353	Copolímero acrílico	-COOH	36,5%	Acetato de etilo Hexano
DURO-TAK® 87-2051	Copolímero acrílico	-COOH	51,5%	Acetato de etilo Heptanos

En la Tabla II se muestran los resultados obtenidos con tres polímeros acrílicos, a saber, el peso, expresado en g, y el grosor, expresado en mm, de los parches:

TABLA II

	DURO-TAK® 87-4287		DURO-TAK® 87-2353		DURO-TAK® 87-2051	
	Peso	Grosor	Peso	Grosor	Peso	Grosor
P1	0,14	0,09	0,13	0,08	0,15	0,13

P2	0,13	0,08	0,13	0,11	0,14	0,11
P3	0,12	0,09	0,13	0,09	0,14	0,10
P4	0,16	0,11	0,17	0,13	0,19	0,15
P5	0,15	0,10	0,14	0,11	0,16	0,13
P6	0,14	0,09	0,13	0,10	0,14	0,11
P7	0,18	0,12	0,19	0,14	0,15	0,15
P8	0,15	0,11	0,15	0,11	0,18	0,12
P9	0,13	0,10	0,13	0,10	0,15	0,15

En la Tabla III se muestra el análisis estadístico del peso y del grosor de los parches obtenidos:

TABLA III

	Peso			Grosor		
	DT 87-4287	DT 87-2353	DT 87-2051	DT 87-4287	DT 87-2353	DT 87-2051
Media	0,1444	0,1444	0,1556	0,0989	0,1078	0,1278
Desviación estándar	0,0181	0,0219	0,0181	0,0127	0,0186	0,0192
Varianza	0,0003	0,0005	0,0003	0,0002	0,0003	0,0004
Nivel de confianza (95%)	0,0139	0,0168	0,0139	0,0098	0,0143	0,0148

Se puede observar que el dispositivo de la invención permite preparar parches con una elevada repetibilidad, incluso empleando diferentes polímeros para la preparación de la matriz del STT.

REIVINDICACIONES

1.- Un dispositivo para la preparación manual de sistemas terapéuticos transdérmicos (STT) mediante la laminación por vertido sobre molde, caracterizado porque comprende:

- a) un marco (2), y
- b) una unidad de calor que comprende:
 - i. una lámina metálica (4)
 - ii. un sistema calefactor (6), y
 - iii. un bastidor (7)

en donde,

el marco, la lámina metálica, el sistema calefactor y el bastidor se encuentran superpuestos en este orden en una configuración multicapa,

el marco y la lámina metálica se encuentran unidos mediante elementos de sujeción, y

la lámina metálica se encuentra en contacto con el sistema calefactor, que se encuentra alojado en una cavidad del bastidor.

2.- El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el marco tiene forma poligonal o circular.

3.- El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque el marco es cuadrado o rectangular.

4.- El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque la sección transversal del marco es rectangular.

5.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el marco es de acero inoxidable.

6.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el marco es de plástico.

- 7.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la superficie útil del marco está comprendida entre 144 y 900 cm².
- 8.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el grosor del marco (21) está comprendido entre 2 mm y 8 mm.
- 9.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el marco (2) incluye perforaciones roscadas (23).
- 10.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque la anchura del marco (22) está comprendida entre 10 mm y 50 mm.
- 11.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque comprende una lámina de caucho de silicona térmica (5) que se encuentra entre la lámina metálica (4) y el bastidor (7).
- 12.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque la lámina metálica se selecciona de latón, cobre, hierro y acero.
- 13.- El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque la lámina metálica es de latón.
- 14.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque la lámina metálica (4) se encuentra recubierta por una capa de un polímero fluorado.
- 15.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque el grosor de la lámina metálica está comprendido entre 1 mm y 6 mm.
- 16.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque sobre la lámina metálica (4) se encuentra una lámina de soporte (3).
- 17.- El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque la lámina de soporte (3) es de terftalato de polietileno.
- 18.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque los elementos de sujeción son tornillos o grapas de presión.

19.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque el sistema calefactor se selecciona de entre al menos una placa de Peltier, una resistencia flexible de silicona, y una resistencia de tubo.

20.- El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizado porque el sistema calefactor comprende al menos una placa de Peltier.

21.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizado porque el sistema calefactor (6) se encuentra en contacto con la lámina metálica (4) a través de una capa de pasta térmica de cobre.

22.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado porque el material del bastidor (7) es plástico o metálico.

23.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizado porque el bastidor dispone de espacio para el cableado, y una rejilla de ventilación en la parte inferior.

24.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizado porque incluye patas niveladoras (8).

25.- El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado porque incluye además al menos un nivel de burbuja incorporado en el marco (2).

26.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizado porque incluye elementos adicionales seleccionados de entre una sonda de temperatura, asociada con un termostato, un temporizador, y una tapa con un ventilador eléctrico, con protección antideflagración, y salida de vapores, y combinaciones de los mismos.

27.- El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende:

- a) tornillos (1)
- b) un marco (2),
- c) una unidad de calor que comprende:
 - i. una lámina metálica (4)
 - ii. un sistema calefactor (6), y
 - iii. un bastidor (7), y

d) patas niveladoras,

en donde,

el marco, la lámina metálica, el sistema calefactor y el bastidor se encuentran superpuestos en este orden en una configuración multicapa,

el marco y la lámina metálica se encuentran unidos mediante tornillos, y

la lámina metálica se encuentra en contacto con el sistema calefactor, que se encuentra alojado en una cavidad del bastidor.

28.- El dispositivo de la reivindicación 27, caracterizado porque comprende una lámina de soporte (3) superpuesta sobre la lámina metálica (4).

29.- El dispositivo de la reivindicación 27 ó 28, caracterizado porque la lámina metálica es una lámina de latón.

30.- El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, caracterizado porque el sistema calefactor comprende al menos una placa de Peltier.

31.- Un procedimiento para la preparación manual de sistemas terapéuticos transdérmicos (STT) en el que se emplea el dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, caracterizado porque comprende:

- 1) Verter la formulación del STT, que comprende disolventes, en el dispositivo de la invención,
- 2) Conectar el sistema calefactor a una fuente de corriente continua para calentar la formulación del STT, evaporar los disolventes incluidos en la formulación del STT, y obtener una lámina matricial polimérica,
- 3) Extraer la lámina del STT formada en la etapa 2), y
- 4) Troquelar la lámina del STT para obtener los parches con las dimensiones requeridas

32.- El procedimiento de la reivindicación 31, caracterizado porque el sistema calefactor es al menos una placa de Peltier.

FIGURAS

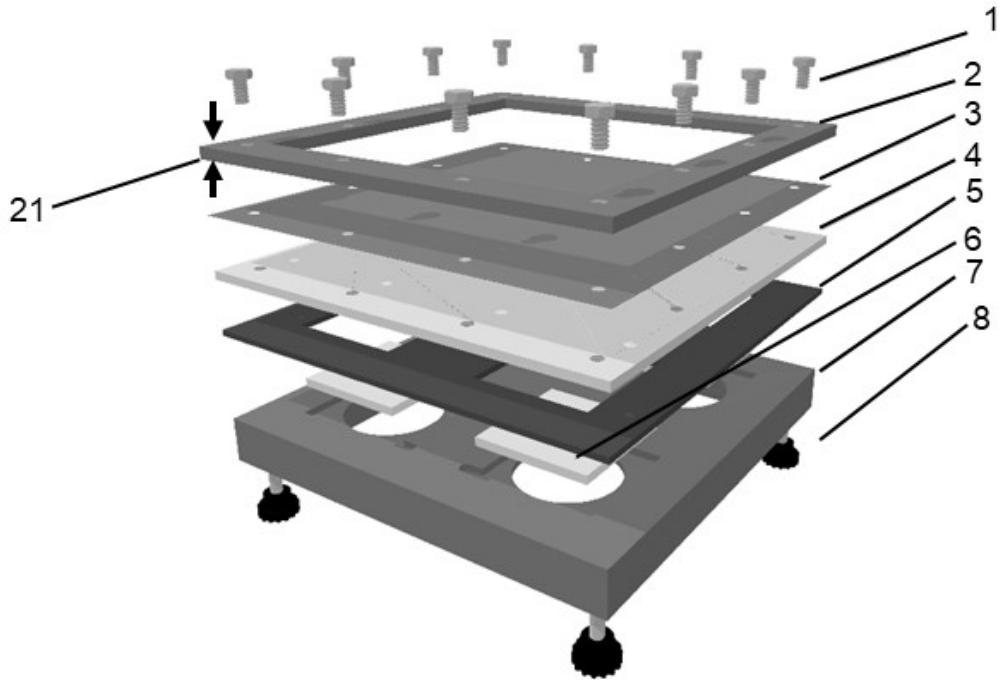


Figura 1

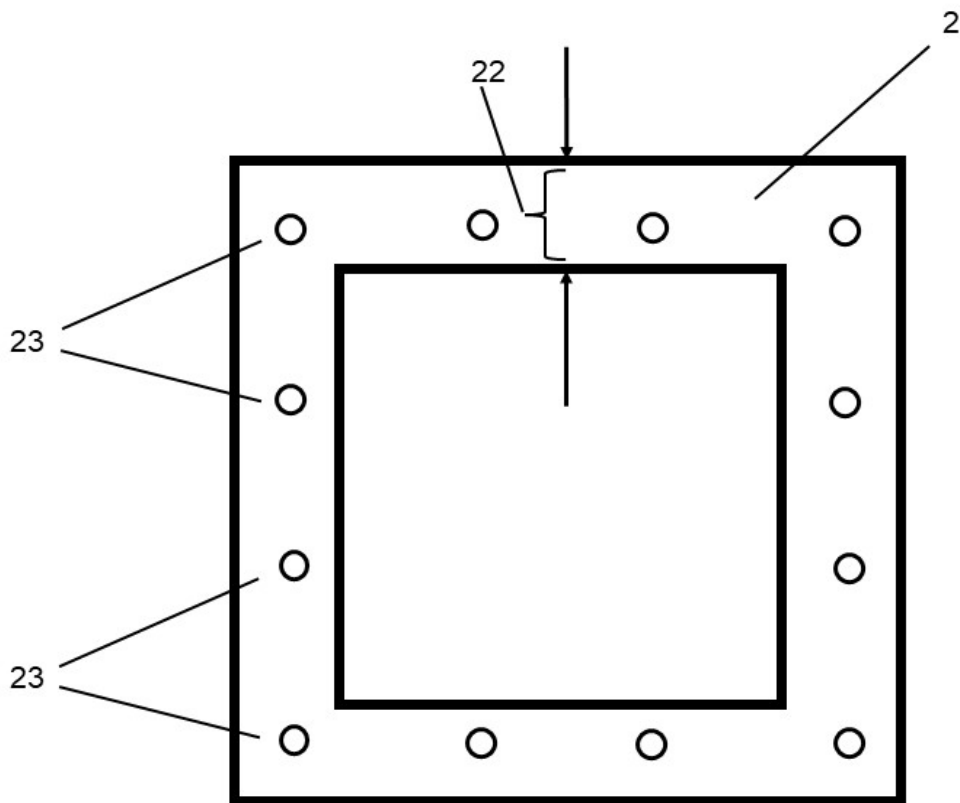


Figura 2

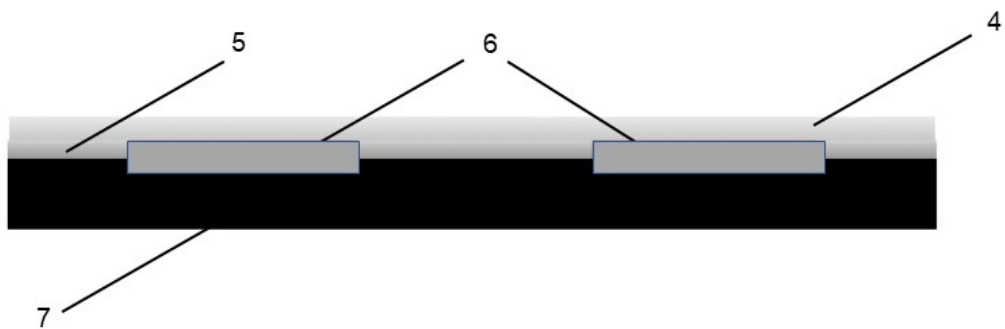


Figura 3

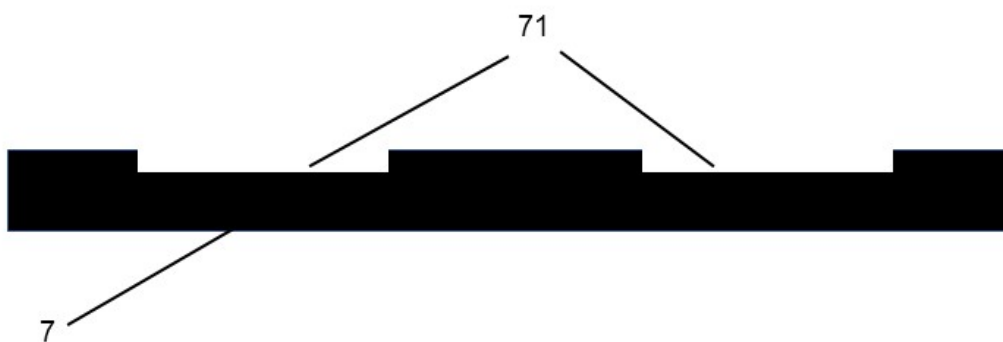


Figura 4

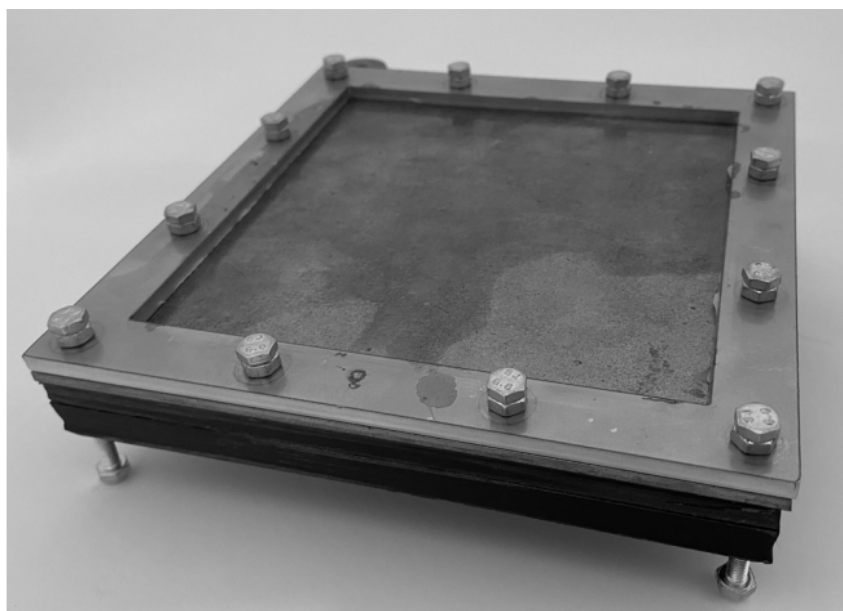


Figura 5

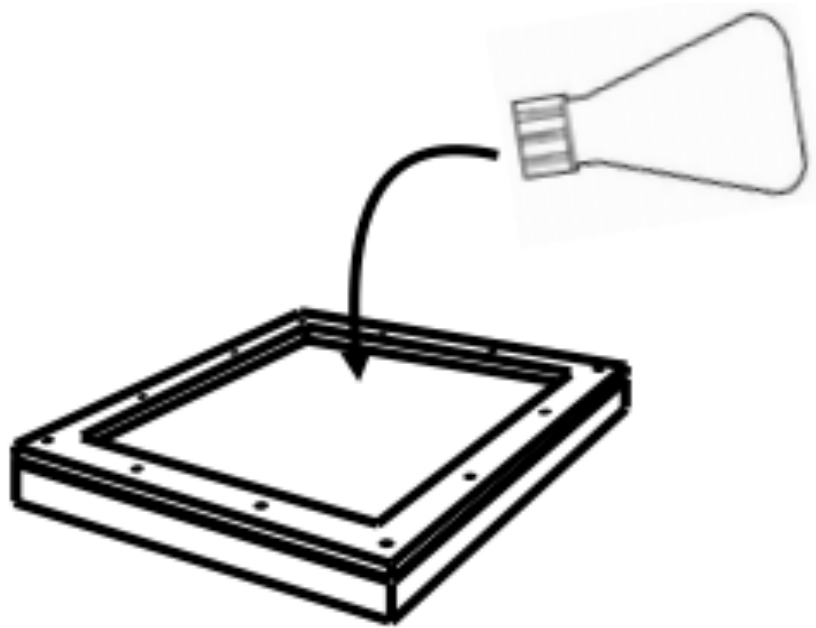


Figura 6

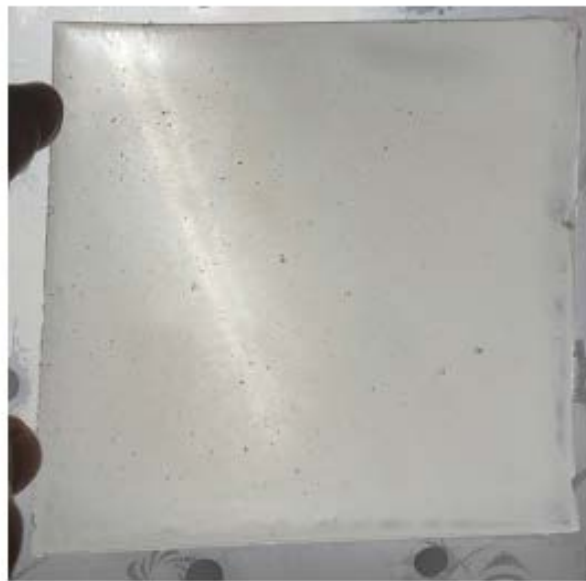


Figura 7

RESUMEN

La presente invención se refiere a un dispositivo para preparar manualmente sistemas terapéuticos transdérmicos mediante laminación por vertido sobre molde. Dicho dispositivo comprende un marco y una unidad de calor que comprende una lámina metálica, un sistema calefactor, y un bastidor. El dispositivo permite preparar parches transdérmicos a escala de laboratorio.

