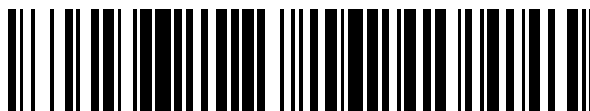


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 143**

51 Int. Cl.:
C09J 133/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05733586 .1**
96 Fecha de presentación: **17.03.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1877509**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.01.2008**

54 Título: **SISTEMA POLIMÉRICO ACUOSO PARA PREPARACIÓN DE UNA MATRIZ ADHESIVA SENSIBLE A LA PRESIÓN.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.02.2012

73 Titular/es:
**PHARMAFILM S.R.L.
STRADA VIGEVANESE, LOCALITA
BARBATTOLA
I-20083 GAGGIANO, IT**

72 Inventor/es:
**CILURZO, Francesco y
MINGHETTI, Paola**

74 Agente: **Ruo, Alessandro**

ES 2 375 143 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistema polimérico acuoso para preparación de una matriz adhesiva sensible a la presión

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a dispersiones poliméricas de base acuosa para la preparación de un adhesivo sensible a la presión y parches trans-dérmicos que contienen un adhesivo sensible a la presión preparados con dichas dispersiones poliméricas de base acuosa.

10

Estado de la técnica

[0002] Los sistemas de administración trans-dérmica (TDS) son formas de dosificación auto-adhesivas que, cuando se aplican sobre la piel intacta, se encuentran diseñadas para administrar el fármaco a través de la piel a la circulación sistémica. Actualmente también se usan los mismos tipos de sistemas para obtener efectos locales o regionales.

15

[0003] El diseño de parche más sencillo consiste en una capa de relleno flexible, una matriz adhesiva de liberación controlada que contiene el fármaco y una capa protectora desprendible.

20

[0004] Las matrices poliméricas usadas en las formulaciones de parches trans-dérmicas están formadas principalmente por "adhesivos sensibles a la presión" (PSA) que se definen como adhesivos capaces de unirse a superficies con la aplicación de una ligera presión y que cuando se desprenden no dejan ningún resto apreciable visualmente.

25

[0005] Los PSA se pueden clasificar de acuerdo con la forma física en el que se suministra el PSA o de acuerdo con la estructura química. Por lo que se refiere a la forma física, PSA se clasifica en tres amplias categorías de producto: los de base de disolvente, los de base acuosa y los de fusión en caliente. Los PSA de base de disolvente se usan tradicionalmente en la producción de TDS, incluso si los de base acuosa o los PSA de fusión en caliente resultan más beneficiosos ya que reducen la irritación cutánea, la sensibilización y los riesgos de contaminación ambiental.

30

[0006] De manera general, los PSA usados en el desarrollo de parches se caracterizan por un dominio lipófilo. Los PSAs con determinadas características hidrófilas podrían mejorar el contacto apropiado parche/piel (Venkatraman y Gale, 1998). Además, los PSAs hidrófilos podrían aportar otras ventajas debido a lo siguiente: (a) se pueden introducir fármacos polares; (b) los PSAs completamente solubles en agua muestran un especial cumplimiento terapéutico por parte del paciente; (c) el uso durante largos períodos de tiempo requiere cierto carácter hidrófilo. Todas las ventajas citadas han sido patentadas previamente como PSAs hidrófilos o, en algunos casos, como PSAs completamente solubles en agua. Los sistemas adhesivos acuosos bien conocidos están basados en copolímeros metacrílicos. Los PSA propuestos están basados principalmente en el empleo de poli(metacrilato de aminometilo) (EE.UU. 5.133.970), poli(metacrilato de metilo) (EE.UU. 5.296.512) solo o en combinación con otros polímeros (WO 0021582; WO 0154674, EP 1458366, WO 0230402). La viabilidad de preparación de un PSA apropiado para preparación trans-dérmica mediante el uso de poli(copolímero de acrilato de metilo) y/o de ésteres etílicos de ácido acrílico y ácido metacrílico que presentan peso molecular medio de 800.000 ha sido documentada en DE 3204551 y EE.UU. 4.490.322.

45

[0007] El copolímero se encuentra disponible en el mercado en forma de látex y el inventor ha preparado el PSA secando por congelación el látex, disolviéndolo en un disolvente orgánico, es decir cloruro de metileno. Más recientemente, WO 03/061621 informó sobre la viabilidad de preparación de parches trans-dérmicos, para la administración de derivados de ácido aminolevulínico, mediante el uso de un PSA formado por el principio activo, un poli(copolímero de acrilato de metilo) secado por congelación y/o ésteres de etilo de ácido acrílico y ácido metacrílico y citrato de acetiltributilo disuelto en acetona. Las citadas patentes presentaron los riesgos ambientales asociados al uso de un disolvente inorgánico y el coste debido al proceso de secado por congelación. No obstante, la preparación de dicho PSA no se puede obtener simplemente añadiendo un plastificante en la dispersión acuosa del poli(copolímero de metilo) y/o los ésteres de etilo de ácido acrílico y ácido metacrílico.

50

[0008] De hecho los sistemas poliméricos obtenidos no resultan apropiados para la preparación de parches debido a su baja viscosidad y a su elevada tensión superficial, que provocan la ruptura de la mezcla revestida sobre el revestimiento desprendible.

55

[0009] El documento WO 01/87276A1 divulga una composición de hidrogel para un sistema de administración trans-dérmica de fármaco en el que el hidrogel contiene nicotina como principio activo, un plastificante y una dispersión acuosa de un polímero de un acrilato y/o un éster de metacrilato, en una cantidad tal que el contenido de polímero en este hidrogel sea de aproximadamente 5,5 %.

60

Problema técnico

65

[0010] Se apreció que la necesidad consistía en preparar parches que usen un PSA basado en poli(copolímero de

acrilato de metilo) y/o ésteres de etilo de ácido acrílico o metacrílico, que presenten una elevada resistencia al agua como el sistema de disolvente PSA, evitando el proceso de secado por congelación y el uso de disolventes orgánicos y que al mismo tiempo no experimenten contracción cuando se extienden sobre un revestimiento desprendible.

5

Sumario de la invención

[0011] Actualmente y de manera inesperada, el solicitante ha descubierto un sistema de polímero basado en agua para una matriz de PSA para parches trans-dérmicos que comprende:

10

- a) un principio activo,
- b) una dispersión acuosa de un copolímero de éster de alquilo C₁-C₁₀ de un ácido acrílico o metacrílico en una cantidad de 10 a 50 % en peso, basado en el peso total de la dispersión, y
- c) un plastificante,

15

en el que

20

- dicho principio activo actúa también como agente de reducción de la contracción capaz de reducir la contracción de la dispersión acuosa de PSA cuando se extiende sobre una superficie hasta valores de anchura menores que 20 mm durante 3 minutos de reposo, y
- dicho principio activo se encuentra presente en una cantidad de 0,5 % a 30 % en peso, basado en el peso seco de copolímero.

25

[0012] Con este tipo de sistema, es posible preparar una matriz adhesiva de PSA de poliacrilatos de éster sin secado por congelación y adición de disolventes orgánicos.

[0013] La presente invención además se refiere al proceso de preparación de dicho sistema acuoso polimérico que comprenden las siguientes etapas:

30

- i) el agente de reducción de la contracción que incorpora el principio activo se dispersa o se solubiliza en el plastificante,
- ii) se añade la dispersión acuosa del copolímero de éster de alquilo C₁-C₁₀ de ácido acrílico y ácido metacrílico sobre la mezcla preparada en la etapa anterior y se mezcla el sistema.

35

[0014] La presente invención además se refiere a un parche trans-dérmico que comprende una matriz adhesiva sensible a la presión en la que se encuentra dispersado el principio activo, estando preparada dicha matriz con el sistema polimérico acuoso de acuerdo con la invención.

40

Descripción detallada de la invención

[0015] Preferentemente, el agente de reducción de la contracción usado en los sistemas poliméricos de base acuosa de acuerdo con la presente invención es capaz de reducir la contracción de la dispersión acuosa de PSA cuando se extiende sobre una superficie hasta valores de anchura menores que 12 mm tras 2 minutos de reposo.

45

[0016] Preferentemente, el principio activo usado como agente de reducción de la contracción está presente en cantidades que varían de 0,5 % a 30 % y más preferentemente de 1 % a 20 % en peso, basado en el peso seco de copolímero.

50

[0017] Preferentemente, el principio activo que actúa como agente de reducción de la contracción se escoge entre oxibutinina, sal potásica de diclofenaco y nicotina.

55

[0018] Preferentemente, dicho copolímero de éster de alquilo C₁-C₁₀ de ácido acrílico y metacrílico en la dispersión acuosa (b) se encuentra presente en cantidades de 30 y 40 % en peso respectivamente, concretamente la dispersión disponible a nivel comercial con el nombre de Eudragit® E30 y Eudragit® E40.

60

[0019] Preferentemente el plastificante, concretamente el componente (c) presente en los sistemas poliméricos de base acuosa de acuerdo con la presente invención se encuentran presentes en cantidades que varían de 20 % a 180 % y preferentemente entre 30 % y 130 % en peso, basado en el peso de polímero seco. Preferentemente, se escoge entre el grupo que consiste en polialcoholes, tales como propilenglicol y glicerol, ésteres de ácido cítrico, ésteres de ácido sebácico, triacetina o sus mezclas. Los ésteres de ácido cítrico y los ésteres de ácido sebácico son particularmente preferidos.

65

[0020] De manera opcional, es posible añadir agentes de mejora de la absorción cutánea a la dispersión polimérica de base acuosa de la invención sin que las propiedades viscosas del sistema se vean afectadas. Entre los parámetros de absorción, se pueden citar como ejemplos los siguientes: Transcutol (monoetiléter de dietilenglicol),

propilenglicol, aceite de ricino polihidroxiado, polietilenglicoles o ácidos saturados o insaturados de diferente peso molecular y sus ésteres tales como miristato de isopropilo, Lauroglicol (monolaurato o dilaurato de propilenglicol), Labrafil (éster de glicérido de macrogol con ácido oleico), Labrasol (glicéridos de macrogol de ácido caprílico), polisorbatos tales como Tween® y Span® y en particular Span® 80, poli(alcoholes de oxietileno) tales como Brij® y en particular Brij®58 (cetomacrogol 1000) y terpenos, tales como limoneno, mentol y eucaliptol.

[0021] Otros excipientes que se pueden añadir a la matriz son antioxidantes o conservantes.

[0022] Se proporcionan, a modo de ejemplo no limitantes, algunos ejemplos de formulaciones para el PSA de base acuosa de la presente invención, algunos procesos para preparar dicho PSA, así como también ensayos in vitro llevados a cabo con parches obtenidos con algunas de las formulaciones ilustradas.

Ejemplo 1

15 Proceso de fabricación

1-A- Preparación de la dispersión polimérica acuosa

[0023] Se prepararon los sistemas poliméricos acuosos documentados, en la siguiente Tabla 1 de la Figura 1, mediante adición de todos los componentes, exceptuando EuNE30D o EuNE40D, al plastificante mantenido en agitación. Se añadieron EuNE40D (Eudragit® NE40) o EuNE30D (Eudragit® NE30D) a la mezcla y se mantuvo el sistema en agitación durante al menos 2 horas.

[0024] Se dejó reposar el sistema polimérico acuoso resultante, hasta completar la retirada de cualquier cantidad de aire que pudiera haber quedado atrapada en el interior, antes de proceder a su utilización.

Tabla 1

Nº Form	DK	NCT	LID	EUNE30D	EUNE40D	TBC	ATBC	DBS	VITE
36	1,7				70,1	28,1			
37	2,0				82,0	15,9			
39	2,0				54,5			43,5	
40	1,7				69,7	28,0			0,6
41		1,7			70,1		28,1		
42		0,9		71,3		27,8			
44			1,5		69,5	23,4			

30 1-B. Determinación de la contracción del sistema polimérico acuoso revestido sobre un revestimiento desprendible

[0025] Se mide la reducción de la contracción extendiendo el sistema polimérico sobre el revestimiento desprendible (película de poliéster fluorosiliconizada y siliconizada) con un espesor de 350 µm sobre la capa desprendible y una anchura de aproximadamente 10 cm. La película no reduce su anchura más que 10 mm tras 3 minutos de reposo.

[0026] Todos los sistemas poliméricos acuosos documentados en la Tabla 1a y en la tabla 1b cumplen con la especificación documentada anteriormente.

1-C. Preparación de parches

[0027] Se usaron los sistemas poliméricos acuosos documentados en la Tabla 1a y en la Tabla 1b para preparar las siguientes especificaciones:

Revestimiento desprendible:	Revestimiento siliconizado o fluorosiliconizado
Capa de relleno:	Polietileno, polipropileno, poliuretano, película de poliéster o materiales tejidos y no tejidos
Se llevaron a cabo las acciones de extender sobre el revestimiento desprendible y secar la matriz con una máquina de revestimiento de Mathis – Modelo: LTE-S	
Velocidad de extensión:	1 m/min
Tiempo de secado:	15 min
Temperatura de secado:	60 °C con circulación de aire horizontal
Distancia entre el bisturí y el revestimiento desprendible:	100-400 µm
Al final del proceso de secado, la matriz adhesiva seca es forzada a unirse a la capa de relleno	

[0028] Se envasó el parche obtenido en un envase principal impermeable al aire y se almacenó a 25 °C.

45

Ejemplo 2

[0029] Los valores de ensayo de adherencia de película de los parches preparados con las formulaciones 3-7, 16, 31-33, 37 de acuerdo con el método PSTC-1 se recogen en la Tabla 2.

5

Tabla 2

Form. N°.	Valores de adherencia de película (cN/cm)
37	50 ± 6

Ejemplo 3

10 Determinación de la penetración cutánea humana de diclofenaco de potasio usando la formulación n°. 36.

4-a. Contenido de diclofenaco

15 **[0030]** Se determinó el contenido de diclofenaco disolviendo una muestra de 2,54 cm² en alcohol metílico y se diluyó en un volumen apropiado de acetato de nitrilo:agua:ácido acético (50:46:4 v/v). Se filtró la disolución (membrana de Durapore®, tamaño de poro 0,45 µm; Millex GV, Millipore corporation, EE.UU.) y se sometió a ensayo por medio de HPLC-UV.

20

4-b. Permeabilidad percutánea

[0031] Se llevaron a cabo estudios de permeabilidad in vitro por medio del método de difusión celular de tipo Franz (P. Minghetti, J. Pharm. And Pharmacol., 51 (6):729-734, 1999), usando como membrana epidermis humana del mismo donante. Se determinó la cantidad de diclofenaco que penetró por medio de HPLC-UV. Los resultados son la media de tres determinaciones.

25

4-c. Resultados

[0032] Contenido de diclofenaco K y permeabilidad percutánea

Forma	Contenido (mg/cm ²)	Cantidad que penetra en 24 h (µg/cm ²)
36	1	33,4 ± 13,5

30

REIVINDICACIONES

1. Un sistema polimérico de base acuosa para una matriz de PSA para parches trans-dérmicos que comprende:

- 5 a) un principio activo,
 b) una dispersión acuosa de un copolímero de éster de alquilo C₁-C₁₀ de un ácido acrílico o metacrílico en una cantidad de 10 a 50 % en peso, basado en el peso total de la dispersión, y
 c) un plastificante,

10 en el que

- dicho principio activo actúa también como agente de reducción de la contracción capaz de reducir la contracción de la dispersión acuosa de PSA cuando se extiende sobre una superficie hasta valores de anchura menores que 20 mm durante 3 minutos de reposo, y
- 15 • dicho principio activo se encuentra presente en una cantidad de 0,5 % a 30 % en peso, basado en el peso seco de copolímero.

2. El sistema polimérico de base acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho agente de reducción de la contracción es capaz de reducir la contracción de la dispersión acuosa de PSA cuando se extiende sobre una superficie hasta valores de anchura menores que 12 mm tras 2 minutos de reposo.

3. El sistema polimérico de base acuosa de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho principio activo se encuentra presente en una cantidad de 1 % a 20 % en peso, basado en el peso seco de copolímero.

25 4. El sistema polimérico de base acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicho principio activo es oxibutinina, sal de diclofenaco de potasio o nicotina.

5. El sistema polimérico de base acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho copolímero es un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo.

30 6. El sistema polimérico de base acuosa de acuerdo con la reivindicación 5, en el que en dicho copolímero, acrilato de etilo y metacrilato de metilo se encuentran presentes en una cantidad de 25 a 45 % basado en el peso total de la dispersión.

35 7. El sistema polimérico de base acuosa de acuerdo con la reivindicación 6, en el que en dicho copolímero, acrilato de etilo y metacrilato de metilo se encuentran presentes en una cantidad de 30 y 40 % en peso respectivamente, basado en el peso total de la dispersión.

40 8. El sistema polimérico de base acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el plastificante se encuentra presente en una cantidad de 20 % a 180 % en peso, basado en el peso seco de copolímero.

45 9. El sistema polimérico de base acuosa de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicho plastificante se encuentra presente en una cantidad de 30 % a 130 % en peso, basado en el peso seco del copolímero.

10. El sistema polimérico de base acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que dicho plastificante se escoge entre el grupo que consiste en polialcoholes, ésteres de ácido cítrico, triacetina, ésteres de ácido sebácico y sus mezclas.

50 11. El sistema polimérico de base acuosa de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho plastificante se escoge entre ésteres de ácido cítrico y ésteres de ácido sebácico.

12. El sistema polimérico de base acuosa de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho plastificante es triacetina.

55 13. Un proceso para preparar el sistema polimérico de base acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende las siguientes etapas:

- i) el agente de reducción de la contracción que incorpora el principio activo se dispersa o se solubiliza en el plastificante,
- 60 ii) se añade la dispersión acuosa del copolímero de éster de alquilo C₁-C₁₀ de ácido acrílico y ácido metacrílico sobre la mezcla preparada en la etapa anterior y se mezcla el sistema.

65 14. Una matriz adhesiva sensible a la presión para parches trans-dérmicos preparada con un sistema polimérico de base acuosa de acuerdo con una cualquiera de las presentes reivindicaciones 1-12.

15. Un parche trans-dérmico que comprende la matriz adhesiva sensible a la presión de acuerdo con la reivindicación 14.

Figura 1. Tabla 1a

Nº. Form	OXY	THIO	PR X	D K	NC T	D N a	LI D	O D	TTO	PRO	Eu N E 30 d	EuNe 40D	HE C	CMC	PLE	Gly	TBC	ATE C	ATB C	DB S	PG	Tr	Vit E	OA	Na OH	A g u a
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	90,4	0,4	-	-	-	-	7,3	-	-	-	1,8	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	85,4	-	0,03	-	-	-	-	14,1	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	69,7	0,3	-	-	-	-	27,9	-	-	-	2,1	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	78,3	0,4	-	-	-	-	18,9	-	-	-	2,4	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	78,3	0,4	-	-	-	-	-	-	-	18,9	2,4	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	73,9	0,4	-	-	-	-	-	-	-	23,5	2,2	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	69,7	0,3	-	-	-	-	-	-	-	27,9	2,1	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	85,4	0,5	-	-	-	-	14,1	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	85,4	0,5	-	-	-	-	-	14,1	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	85,4	0,5	-	-	-	-	-	-	14,1	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	85,4	0,5	-	-	14,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	85,4	0,5	-	-	-	-	-	-	-	14,1	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	88,4	1,1	-	-	-	-	-	-	10,6	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	89	0,3	-	-	-	-	-	-	10,7	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	89	0,2	-	-	-	-	10,8	-	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	78,5	0,1	-	-	-	-	21,4	-	-	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	74,9	0,4	-	-	-	24,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	83,4	0,1	-	-	-	16,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	71,2	0,1	-	-	-	28,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	71,3	0,1	-	-	-	28,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	82,9	0,2	-	-	-	16,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	89,2	0,1	-	-	-	-	10,7	-	-	-	-	-	-	-	-
23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	89,1	0,2	-	-	-	10,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	2,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	58,3	0,1	-	-	-	-	-	38,9	-	-	-	-	-	-	-
25	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	68,1	0,1	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	0,6
26	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	60,4	0,1	-	-	-	27,8	-	-	-	-	9,7	-	-	-	-
27	-	-	1,1	-	-	-	-	-	-	-	-	62,3	0,1	-	-	-	24,9	-	-	-	-	10	-	-	-	0,6
28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	63,3	0,1	-	-	-	24	-	-	-	-	12,7	-	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	67,8	0,1	-	-	-	-	27,1	-	-	-	2	-	-	-	-

Figura 2. Tabla 1b

Nº. Form	OXY HCL	THIO	PRX	DK	NCT	DNa	LID	OD	TTO	PRO	EuNE 30D	EuNe 40D	HEC	CMC	PLE	TBC	ATEC	ATBC	DBS	Triacetina	Tr	Vit E	OA	Agua
30	-	-	-	-	-	1,1	-	-	-	-	-	73,7	-	-	-	20,4	-	-	-	-	-	-	2,7	-
31	-	-	-	-	-	1,5	-	-	-	-	-	69,5	-	-	-	23,4	-	-	-	-	-	-	2,5	-
32	-	-	-	-	-	1,7	-	-	-	-	-	65,7	-	-	-	26,3	-	-	-	-	-	-	2,9	-
33	-	-	-	-	-	1,7	-	-	-	-	-	65,7	-	-	-	-	26,3	-	-	-	-	-	2,9	-
34	-	-	-	-	-	1,4	-	-	-	-	-	83,5	-	-	-	9,9	-	-	-	-	-	-	2,4	-
35	-	-	-	-	-	1,6	-	-	-	-	-	71,0	-	-	-	20,4	-	-	-	-	-	-	3,8	-
36	-	-	-	1,7	-	-	-	-	-	-	-	70,1	-	-	-	28,1	-	-	-	-	-	-	-	-
37	-	-	-	2,0	-	-	-	-	-	-	-	82,0	-	-	-	15,9	-	-	-	-	-	-	-	-
38	-	-	-	3,6	-	-	-	-	-	-	-	67,6	-	-	-	27,0	-	-	-	-	-	-	1,8	-
39	-	-	-	2,0	-	-	-	-	-	-	-	54,5	-	-	-	-	-	-	43,5	-	-	-	-	-
40	-	-	-	1,7	-	-	-	-	-	-	-	69,7	-	-	-	28,0	-	-	-	-	-	-	0,6	-
41	-	-	-	-	1,7	-	-	-	-	-	-	70,1	-	-	-	-	-	28,1	-	-	-	-	-	-
42	-	-	-	-	0,9	-	-	-	-	-	71,3	-	-	-	-	27,8	-	-	-	-	-	-	-	-
43	-	-	-	-	-	-	1,1	-	-	-	-	73,7	-	-	-	20,4	-	-	-	-	-	-	2,7	-
44	-	-	-	-	-	-	1,5	-	-	-	-	69,5	-	-	-	23,4	-	-	-	-	-	-	-	-
45	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	142	-	1	-	12	43	-	-	-	-	-	-	-	-
46	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	117	0,05	-	0,5	-	-	-	47	-	-	-	-	-
47	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	69,3	-	-	2,9	27,7	-	-	-	-	-	-	-	-
48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	87,1	-	-	2,4	10,5	-	-	-	-	-	-	-	-
49	-	-	-	-	-	-	-	5,5	-	-	-	61,5	-	-	0,3	-	-	24,6	-	-	-	-	1,8	6,2
50	-	1,2	1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	63	-	-	3,1	25,3	-	-	-	-	6,2	-	-	-
51	-	-	-	-	-	-	-	-	1,37	-	-	68,5	-	-	2,7	-	-	27	-	-	8,1	-	-	-
52	5,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	53,9	0,3	-	-	21,6	-	-	-	-	-	-	-	10,8
53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18	-	-	0,1	-	-	-	-	-	7,2	-	-	-
54	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18	-	-	0,1	-	-	-	-	-	7,2	-	-	-
55	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	71,42	0,01	-	-	-	-	-	-	-	28,52	-	-	-

Nota: OXY: oxibutinina; TBC: citrato de tributilo; ATEC: citrato de acetiltriethyl; ATBC: citrato de acetiltributilo; DBS: sebacato de dibutilo; HEC: hidroxietilcelulosa; Gly: glicerina; PG: propilenglicol; Tr: transcutoil; NaOH: disolución acuosa de NaOH 10 m/m; CMC: carboximetilcelulosa de sodio; EuNE 40D: dispersión 40 % de poli(copolímero de acrilato de metilo) y/o ésteres de ácido acrílico y metacrílico; EuNE 30D: dispersión 30 % de poli(copolímero de acrilato de metilo) y/o ésteres de ácido acrílico y metacrílico; Vit E: acetato de vitamina E; DK: diclofenaco de potasio; DNA: diclofenaco de sodio; NCT: nicotina; LID: lidocaína; OD: ondasetron HCl; PRO: propanolol; TTO: aceite de árbol de té; PLE: lauril éter de polioxietileno; PRX: piroxicam; THIO: tiocolquicosido; OA: ácido oleico; OXYHCl: hidrocloreuro de oxibutinina.