

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 401**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/21** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06725214 .8**

96 Fecha de presentación: **22.03.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1865931**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.12.2007**

54 Título: **PARCHE TRANSDÉRMICO.**

30 Prioridad:  
**23.03.2005 IT MI20050477**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.02.2012**

73 Titular/es:  
**BOUTY S.P.A.**  
**VIA VANVITELLI 4**  
**20129 MILANO, IT**

72 Inventor/es:  
**STEFANELLI, Paola y**  
**COMUZIO, Sergio**

74 Agente: **Ruo, Alessandro**

ES 2 373 401 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**

Parche transdérmico

**5 Campo de la invención**

**[0001]** La presente invención se refiere a un parche transdérmico para la administración de nitroglicerina.

**Estado de la técnica**

10

**[0002]** La nitroglicerina es un fármaco vasodilatador usado en la profilaxis y el tratamiento de la angina de pecho.

**[0003]** Debido a su alta capacidad para atravesar la piel, este principio activo es particularmente adecuado para su administración transdérmica.

15

**[0004]** En los últimos años se han desarrollado varios sistemas transdérmicos para la administración de principios activos. De estos, los denominados parches de fármaco en adhesivo, que consisten en una capa de soporte y una mezcla de fármaco/adhesivo, han demostrado ser particularmente ventajosos en gran medida desde el punto de vista de la producción. En estos parches el fármaco se dispersa directamente en el adhesivo, que después realiza simultáneamente varias funciones. De hecho, además de mantener el parche en estrecho contacto con la piel, el adhesivo también actúa como depósito para el fármaco y como modulador para su liberación.

20

**[0005]** Sin embargo, la formulación de parches de fármaco en adhesivo tiene el considerable inconveniente de que las propiedades intrínsecas del adhesivo polimérico se modifican por adición del principio activo y otros posibles componentes. Altas cantidades de principio activo, por lo tanto, conducen con frecuencia a una pérdida tanto de adhesión como de cohesión del polímero y de su capacidad para controlar la liberación de principio activo.

25

**[0006]** Por consiguiente, los parches de fármaco en adhesivo se caracterizan por una alta proporción de cantidad de adhesivo respecto a cantidad de principio activo y, para conseguir la liberación de cantidades adecuadas de fármaco, poseen una gran área superficial que hace que no sean fáciles de usar por el paciente.

30

**[0007]** Con el objetivo de superar este inconveniente, se usan con frecuencia potenciadores de la absorción en la formulación de parches de fármaco en adhesivo, siendo sustancias capaces de aumentar la permeabilidad de la piel al principio activo, y de este modo permitir que la dosis de principio activo contenida en el parche y las dimensiones del mismo se reduzcan.

35

**[0008]** En el caso de la nitroglicerina, por ejemplo, el parche Minitran (3M Italia S.p.a.), que contiene oleato de etilo como potenciador de la absorción, es el que, de los parches transdérmicos basados en nitroglicerina disponibles en el mercado, presenta la proporción más favorable de cantidad de principio activo contenida respecto a la cantidad liberada *in vivo*.

40

**[0009]** En particular, el Minitran permite que se administre una dosificación de 15 mg/día de principio activo mediante una formulación que consiste en 54 g de nitroglicerina, 147 mg de derivado de copolímero de ácido acrílico, 13 mg de oleato de etilo y 2,16 g de monolaurato de glicerilo.

45

**[0010]** La patente EP0561983 describe un parche transdérmico para administrar nitroglicerina que contiene un éster de sorbitán como potenciador de la absorción. El autor indica que dicho parche se caracteriza por un índice de penetración muy elevado a través de la piel, siendo superior al observado con el Minitran.

50

**[0011]** Sin embargo, el uso de potenciadores de la absorción tiene el inconveniente de reducir la tolerancia de los pacientes al parche en el sentido de que, como estas sustancias interfieren con la estructura de la piel, con frecuencia dan origen a fenómenos de irritación cutánea.

**[0012]** Por lo tanto, se percibía una fuerte necesidad de proporcionar nuevas formulaciones transdérmicas de nitroglicerina en las que no estarían presentes potenciadores de la absorción, y que darían origen a concentraciones plasmáticas adecuadas de principio sin requerir la preparación de parches de un área superficial excesiva.

55

**Sumario de la invención**

60

**[0013]** Los presentes inventores han descubierto ahora una nueva formulación para la preparación de un parche de fármaco en adhesivo adecuado para la administración de nitroglicerina, que permite que se consiga la penetración de una cantidad adecuada de nitroglicerina sin la necesidad de usar potenciadores de la absorción.

**[0014]** En detalle, la presente invención proporciona un parche transdérmico que consiste en:

65

a) una capa de refuerzo impermeable a la nitroglicerina; y

b) una capa de matriz que comprende:

- I) entre el 35% y el 50% en peso, basándose en la masa seca, de nitroglicerina;  
 II) entre el 40% y el 80% en peso, basándose en la masa seca, del copolímero de ácido acrílico/2-etilacrilato/metilacrilato autorreticulante disponible en el mercado mediante el nombre comercial Duro-Tak 87-2852;  
 III) entre el 1,5% y menos del 2,5% en peso, basándose en la masa seca, de monooleato de sorbitán;  
 IV) entre el 1% y el 3% en peso, basándose en la masa seca, de propilenglicol.

10 **[0015]** Preferentemente, dicha matriz tiene una proporción de polímero:nitroglicerina de al menos 1:1.

15 **[0016]** Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente, como se demostrará por los ejemplos a continuación, que a pesar de describirse el monooleato de sorbitán en la patente EP0561983 como potenciador de la absorción, esta sustancia, cuando está presente en la matriz de parche en una cantidad inferior al 2,5% en peso, no actúa como potenciador de la absorción sino que tiene la única función de modular las características del adhesivo polimérico.

20 **[0017]** La formulación particular de la invención permite sorprendentemente que se incorporen altas dosis de nitroglicerina en el parche sin interferir, sin embargo, con sus características funcionales, particularmente su capacidad de adhesión y su capacidad para controlar la liberación.

25 **[0018]** Por lo tanto, el parche de la invención permite que se logre una cinética de penetración de nitroglicerina satisfactoria, sin el uso sin embargo de sustancias que puedan causar irritación, tales como potenciadores de la absorción.

#### Descripción detallada de la invención

30 **[0019]** La presente invención proporciona un parche transdérmico del tipo de fármaco en adhesivo adecuado para administrar nitroglicerina, que comprende:

- a) una capa de refuerzo impermeable a la nitroglicerina, que consiste preferentemente en polietileno de baja densidad; y  
 b) una capa de matriz que comprende:

- 35 I) entre el 35% y el 50%, preferentemente entre el 40 y el 45%, en peso, basándose en la masa seca, de nitroglicerina;  
 II) entre el 40% y el 80%, preferentemente entre el 50 y el 55%, en peso, basándose en la masa seca, del copolímero de ácido acrílico/2-etilacrilato/metilacrilato autorreticulante disponible en el mercado mediante el nombre comercial Duro-Tak 87-2852;  
 40 III) entre el 1,5% y menos del 2,5%, en peso, basándose en la masa seca, de monooleato de sorbitán;  
 IV) entre el 1% y el 3% en peso, basándose en la masa seca, de propilenglicol;  
 V) entre el 0% y el 7,5% de otros excipientes farmacológicamente aceptables. Preferentemente, la matriz del parche de la presente invención tiene una proporción de polímero:nitroglicerina de al menos 1:1.

45 **[0020]** De acuerdo con una solicitud particularmente preferida, la matriz del parche de la presente invención presenta la siguiente composición en porcentaje:

- 50 (I) entre el 43% y el 44% en peso de nitroglicerina;  
 (II) entre el 52% y el 53% en peso de copolímero de ácido acrílico/2-etilacrilato/metilacrilato autorreticulante;  
 (III) entre el 1,5% y menos del 2,5% en peso de monooleato de sorbitán;  
 (IV) entre el 1 y el 2% en peso de propilenglicol;  
 (V) entre el 0 y el 2% de otros excipientes farmacológicamente aceptables.

55 **[0021]** De acuerdo con una realización preferida, los parches de la presente invención no contienen los excipientes de grupo (V).

**[0022]** Preferentemente, los parches transdérmicos de la presente invención tienen una dimensión y composición de modo que se consigue una liberación de 5, 10 ó 15 mg de nitroglicerina en 24 horas:

60 Son realizaciones particularmente preferidas de los parches transdérmicos de la presente invención las siguientes:

- Parche 1, en el que la superficie de la matriz que se aplicará en la piel tiene un área de entre 6 y 7,3 cm<sup>2</sup>, preferentemente de 6,7 cm<sup>2</sup>, y la matriz tiene la composición siguiente:

- 65 (I) entre 24 y 29 mg, preferentemente 26,6 mg, de nitroglicerina;

- (II) entre 28,7 y 35,1 mg, preferentemente 31,9 mg de copolímero de ácido acrílico/2-etilacrilato/metilacrilato autorreticulante;
- (III) entre 1,3 y 1,6 mg, preferentemente 1,5 mg, de monooleato de sorbitán;
- (IV) entre 0,8 y 1,0 mg, preferentemente 0,9 mg, de propilenglicol.

5 El parche mencionado anteriormente es adecuado para conseguir una liberación de nitroglicerina de 5 mg/24 horas.

- 10 • Parche 2, en el que la superficie de la matriz que se aplicará en la piel tiene un área de entre 12 y 14,6 cm<sup>2</sup>, preferentemente de 13,3 cm<sup>2</sup>, y una matriz con la composición siguiente:

- (I) entre 47,7 y 58,3 mg, preferentemente 53,0 mg, de nitroglicerina;
- (II) entre 57,1 y 69,8 mg, preferentemente 63,5 mg de copolímero de ácido acrílico/2-etilacrilato/metilacrilato autorreticulante;
- 15 (III) entre 2,7 y 3,3 mg, preferentemente 3 mg, de monooleato de sorbitán;
- (IV) entre 1,5 y 1,9 mg, preferentemente 1,7 mg, de propilenglicol.

20 El parche mencionado anteriormente es adecuado para conseguir una liberación de nitroglicerina de 10 mg/24 horas.

- 20 • Parche 3, en el que la superficie de la matriz que se aplicará en la piel tiene un área de entre 18 y 22 cm<sup>2</sup>, preferentemente de 20,0 cm<sup>2</sup>, y la matriz tiene la composición siguiente:

- 25 (I) entre 72 y 88 mg, preferentemente 80 mg, de nitroglicerina;
- (II) entre 86,2 y 105,4 mg, preferentemente 95,8 mg de copolímero de ácido acrílico/2-etilacrilato/metilacrilato autorreticulante;
- (III) entre 4 y 4,9 mg, preferentemente 4,5 mg, de monooleato de sorbitán;
- (IV) entre 2,3 y 2,9 mg, preferentemente 2,6 mg, de propilenglicol.

30 **[0023]** El parche mencionado anteriormente es adecuado para conseguir una liberación de nitroglicerina de 15 mg/24 horas.

35 **[0024]** Los parches 1, 2 y 3 son bioequivalentes a parches Minitrans, pero en comparación con los mismos tienen la ventaja de no contener ningún potenciador de la absorción y, por lo tanto, son más tolerados por los pacientes.

**[0025]** La presente invención también proporciona un proceso para preparar dichos parches, que comprende las etapas siguientes:

- 40 a) preparar una masa adhesiva semisólida que contiene el principio activo y todos los demás componentes de la matriz;
- b) extender la masa sobre un soporte tratado con silicona, por ejemplo, poliéster tratado con silicona, para obtener una película uniforme y homogénea;
- c) secar la película;
- 45 d) unir la película adhesiva al refuerzo;
- e) cortar los parches en la forma y las dimensiones deseadas.

**[0026]** Las etapas mencionadas anteriormente se llevan a cabo siguiendo los procedimientos utilizados habitualmente para la preparación de parches de fármaco en adhesivo, bien conocidos por el experto en la materia.

## 50 EJEMPLOS EXPERIMENTALES

### EJEMPLO 1

Preparación de parches capaces de liberar 5 mg, 10 mg y 15 mg de nitroglicerina al día, respectivamente.

55 **[0027]** Se prepara una masa semisólida adhesiva con la composición siguiente en una mezcladora de acero inoxidable a temperatura ambiente:

Material sin procesar	Cantidad %
Nitroglicerina diluida al 23% en Duro-Tak 87-2852	93,199
Duro-Tak 87-2852	4,896
Oleato de sorbitán	1,198
Propilenglicol	0,708

**[0028]** La masa obtenida, de aspecto amarillo transparente, se deja reposar para permitir que se elimine cualquier aire incorporado durante la fase de agitación.

5 **[0029]** La masa adhesiva que contiene la nitroglicerina se extiende sobre un aparato de extensión industrial para obtener una película uniforme y homogénea; se usa un revestimiento de poliéster tratado con silicona como soporte de extensión, que formará la capa protectora final para el parche. El hueco entre los rodillos, que determina la masa dispensada, está regulado en función del peso de la masa seca, que debe ser igual a 91,32 g/m<sup>2</sup>; esta cantidad de masa seca corresponde a una concentración de nitroglicerina de 39,9 g/m<sup>2</sup>.

10 **[0030]** Directamente después de esta etapa, el disolvente se evapora por medio de secado en hornos de aire forzado.

15 **[0031]** Al final del proceso de secado, la película con el revestimiento está unida al refuerzo de polietileno de baja densidad y enrollada en rodillos maestros; la diferente afinidad que tiene la película adhesiva con el revestimiento en comparación con el refuerzo permite la transferencia y anclaje del adhesivo sobre este último.

20 **[0032]** Los rodillos maestros obtenidos se cortan en bobinas cuyas dimensiones varían de acuerdo con la dosificación de parche final.

**[0033]** Las bobinas así cortadas se cargan sobre la máquina de formación que perfora los parches de acuerdo con las especificaciones de la forma deseada como se muestran en la tabla siguiente:

Dosificación	Dimensiones de perforadora	Dimensiones de parche
5 mg/24 horas	45 x 45 mm	6,67 cm <sup>2</sup>
10 mg/24 horas	45 x 30 mm	13,285 cm <sup>2</sup>
15 mg/24 horas	27 x 25,5 mm	20,035 cm <sup>2</sup>

25 **[0034]** Después de la producción cada unidad individual se envasa de forma primaria.

**[0035]** En el envasado secundario se ponen 15 parches y un prospecto de instrucciones en una caja de cartón:

EJEMPLO 2

30 Análisis *in vitro* de la cinética de penetración de nitroglicerina

35 **[0036]** Con el fin de analizar el efecto del monooleato de sorbitán sobre la cinética de penetración de la nitroglicerina, la penetración de nitroglicerina a partir de parches transdérmicos que contienen diferente concentración de monooleato de sorbitán se midió a través de piel de ratón y piel humana en celdas de difusión de Franz (producidas por Hanson-Research).

40 **[0037]** El ensayo se emprendió como se describe en la Farmacopea Oficial Italiana XI ed y la Farmacopea Europea 4<sup>a</sup> ed.

**[0038]** En detalle, se prepararon dos parches que tenían las fórmulas siguientes, expresadas como porcentajes en peso de los componentes individuales:

	Parche A	Parche B
Nitroglicerina	43,74%	44,84%
Duro-Tak 87-2852	52,37%	53,69%
<b>Oleato de sorbitán</b>	2,44	0
Propilenglicol	1,44	1,48

45 2a) Estudios de penetración a través de piel de ratón

50 **[0039]** Los estudios de penetración se realizaron usando celdas de difusión de Franz modificadas con una abertura de 15 mm de diámetro (área superficial de membrana 1,766 cm<sup>2</sup>) y 7 ml de volumen de celda. Se usó un tampón fosfato a pH 7 mantenido en agitación constante como fluido receptor dentro de la celda.

**[0040]** Se sacrificaron ratones CDF1 de 6 semanas de edad como máximo, y muestras de piel tomadas de sus

lomos se depilaron y se lavaron en solución fisiológica (NaCl al 0,9% en agua destilada).

5 **[0041]** En una hora desde la retirada del animal de las muestras de piel se pusieron sobre la abertura de las celdas para formar una membrana y los parches transdérmicos a analizar se pusieron cada uno sobre una membrana y se sujetaron con sujetapapeles.

**[0042]** A intervalos determinados se retiraron 300 µl de solución receptora y se reemplazaron cada vez con un volumen equivalente de tampón fosfato.

10 **[0043]** Las condiciones en las que se llevó a cabo el ensayo de penetración se resumen en la tabla siguiente:

Dimensiones de parche	1,766 cm <sup>2</sup>
Solución receptora	Tampón fosfato a pH 7,4
Volumen	7 ml
Temperatura	37°C
Tiempos de retirada de muestra	2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h

15 **[0044]** La cantidad de nitroglicerina en cada muestra se determinó por medio de análisis de HPLC, usando una mezcla de metanol/agua 50:50 como fase móvil.

**[0045]** Los resultados obtenidos para cada parche se muestran en las tablas siguientes:

PARCHE A					
	Cantidad acumulada (µg/cm <sup>2</sup> )				
	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h
Media	8,7	36,3	78,7	130,1	782,5
Desv. típ.	5	17,3	35,3	46,3	198,8

PARCHE B					
	Cantidad acumulada (µg/cm <sup>2</sup> )				
	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h
Media	9	38,7	83,9	143,2	763,2
Desv. típ.	2,6	8,2	17,1	26,8	121,3

20 **[0046]** Los resultados obtenidos para cada parche se analizaron estadísticamente usando la prueba t para muestras independientes.

25 **[0047]** Los resultados de la prueba t se proporcionan en la tabla siguiente e indican que no hay diferencias significativas entre las cinéticas de penetración en la piel obtenidas con los parches A y B

Grupo 1	Grupo 2	Media de grupo 1 (µg/cm <sup>2</sup> /h)	Media de grupo 2 (µg/cm <sup>2</sup> /h)	Valor de t	P
Parche B	Parche A	35,6	36,7	-0,2423	0,8135

30 **[0048]** El flujo en estado estacionario se determinó después para cada parche por medio de regresión lineal de la cantidad acumulada de fármaco que penetraba a través de la piel (µg/cm<sup>2</sup>) en función del tiempo (h), para obtener los resultados siguientes.

	Flujo (µg/cm <sup>2</sup> /h)
Parche A	36,7 ± 9,0
Parche B	35,6 ± 5,6

**[0049]** Los resultados obtenidos muestran que los índices de penetración de la nitroglicerina a través de la piel

obtenidos con los dos parches comparados en este estudio eran muy similares. Por consiguiente, la penetración observada mediante un parche cuya matriz contiene el 2,44% de monooleato de sorbitán es equivalente a la observada con un parche que no contiene monooleato de sorbitán. Por lo tanto, los resultados del estudio de los inventores muestran que, a las concentraciones analizadas, el monooleato de sorbitán no actúa como potenciador de la absorción.

2b) Estudios de penetración a través de piel humana

[0050] Se obtuvieron muestras de piel abdominal del mismo donador por medio de un procedimiento quirúrgico.

[0051] Se prepararon membranas que consistían en el estrato córneo y la epidermis (membranas SCE) por inmersión de la piel en agua destilada a  $60^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  durante un minuto, seguida de su retirada de la dermis. Las membranas se secaron en una secadora a una humedad ambiente de aproximadamente el 25%, se envolvieron en láminas de aluminio y se mantuvieron a una temperatura de aproximadamente  $20^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  hasta ser necesarias. Las muestras de membranas secas se rehidrataron a temperatura ambiente por inmersión en una solución salina durante 16 horas.

[0052] Cada membrana se montó después sobre celdas de difusión de Franz modificadas, que tienen un volumen receptor de 5 ml y un área de difusión de  $0,636\text{ cm}^2$ , y se sujetaron por medio de sujetapapeles.

[0053] Al inicio del experimento, se aplicaron parches que tenían un área de  $2,54\text{ cm}^2$  a la celda de difusión como la fase donadora.

[0054] El líquido receptor consistía en un tampón fosfato a pH 7,4, agitado continuamente con un agitador magnético y temperatura controlada a  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , de modo que la superficie de la piel estaba a una temperatura de  $32^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$ . A intervalos preestablecidos (1 h, 3 h, 5 h, 8 h y 24 horas) se retiraron muestras de  $200\ \mu\text{l}$  del compartimento receptor y se reemplazaron con fluido receptor recién preparado.

[0055] Los resultados cuantitativos obtenidos para cada celda se muestran en las tablas siguientes:

PARCHE A					
	Cantidad acumulada ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )				
	1 h	3 h	5 h	8 h	24 h
Media	16,23	48,99	81,39	132,45	419,68
Desv. típ.	2,41	4,54	13,46	18,11	75,93

PARCHE B					
	Cantidad acumulada ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )				
	1 h	3 h	5 h	8 h	24 h
Media	16,52	49,36	80,24	120,64	360,40
Desv. típ.	5,98	17,00	26,90	32,20	115,49

[0056] Los resultados obtenidos se analizaron estadísticamente usando la prueba t para muestras independientes.

[0057] Los resultados de la prueba t se proporcionan en la tabla siguiente e indican que no hay diferencias significativas entre las cinéticas de penetración en la piel obtenidas con los parches A y B

Grupo 1	Grupo 2	Media de grupo 1 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )	Media de grupo 2 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )	Valor de t	P
Parche B	Parche A	14,8700	17,6267	1,227	0,275

[0058] El flujo en estado estacionario se determinó después para cada parche por regresión lineal de la cantidad acumulada de fármaco que penetraba a través de la piel ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) en función del tiempo (h). Los resultados obtenidos, mostrados en la tabla siguiente, confirman que no hay diferencias significativas entre los dos parches.

[0059] Sin embargo, los ensayos emprendidos en piel humana también confirman que el monooleato de sorbitán a las concentraciones ensayadas no actúa como potenciador de la absorción.

# ES 2 373 401 T3

	Flujo ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )
Parche A	$17,63 \pm 3,42$
Parche B	$14,87 \pm 4,43$

**REIVINDICACIONES**

1. Un parche transdérmico de tipo de fármaco en adhesivo que comprende:

- 5 a) una capa de refuerzo impermeable a la nitroglicerina; y  
 b) una capa de matriz que comprende:
- 10 I) entre el 35% y el 50% en peso, basándose en la masa seca, de nitroglicerina;  
 II) entre el 40% y el 80% en peso, basándose en la masa seca, del copolímero de ácido acrílico/2-etilacrilato/metilacrilato autorreticulante;  
 III) entre el 1,5% y menos del 2,5% en peso, basándose en la masa seca, de monooleato de sorbitán;  
 IV) entre el 1% y el 3% en peso, basándose en la masa seca, de propilenglicol;  
 V) entre el 0% y el 7,5% de otros excipientes farmacológicamente aceptables.

15 2. Parche de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha capa de matriz presenta la siguiente composición en porcentaje:

- 20 (I) entre el 40% y el 45% en peso, basándose en la masa seca, de nitroglicerina;  
 (II) entre el 50% y el 55% en peso, basándose en la masa seca, de copolímero de ácido acrílico/2-etilacrilato/metilacrilato autorreticulante;  
 (III) entre el 1,5% y menos del 2,5% en peso de monooleato de sorbitán;  
 (IV) entre el 1 y el 3% en peso de propilenglicol;  
 (V) entre el 0 y el 7,5% de otros excipientes farmacológicamente aceptables.

25 3. Parche de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicha capa de matriz presenta la siguiente composición en porcentaje:

- 30 (I) entre el 43% y el 44% en peso, basándose en la masa seca, de nitroglicerina;  
 (II) entre el 52% y el 53% en peso, basándose en la masa seca, de copolímero de ácido acrílico/2-etilacrilato/metilacrilato autorreticulante;  
 (III) entre el 1,5% y menos del 2,5% en peso de monooleato de sorbitán;  
 (IV) entre el 1 y el 2% en peso de propilenglicol;  
 (V) entre el 0 y el 2% de otros excipientes farmacológicamente aceptables.

35 4. Parche de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el que la proporción de polímero:nitroglicerina es de al menos 1:1.

5. Parche de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en el que los excipientes de grupo V no están presentes.

40 6. Parche de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en el que la superficie de la matriz que se aplicará en la piel tiene un área de entre 6 y 7,3 cm<sup>2</sup> y la matriz tiene la composición siguiente:

- 45 (I) entre 24 y 29 mg de nitroglicerina;  
 (II) entre 28,7 y 35,1 mg de copolímero de ácido acrílico/2-etilacrilato/metilacrilato autorreticulante;  
 (III) entre 1,3 y 1,6 mg de monooleato de sorbitán;  
 (IV) entre 0,8 y 1,0 mg de propilenglicol.

50 7. Parche de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la superficie de la matriz que se aplicará en la piel tiene un área de 6,7 cm<sup>2</sup>.

8. Parche de acuerdo con las reivindicaciones 6 ó 7, en el que la matriz tiene la composición siguiente:

- 55 (I) 26,6 mg de nitroglicerina;  
 (II) 31,9 mg de copolímero de ácido acrílico/2-etilacrilato/metilacrilato autorreticulante;  
 (III) 1,5 mg de monooleato de sorbitán;  
 (IV) 0,9 mg de propilenglicol.

9. Parche de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en el que la superficie de la matriz que se aplicará en la piel tiene un área de entre 12 y 14,6 cm<sup>2</sup> y una matriz con la composición siguiente:

- 60 (I) entre 47,7 y 58,3 mg de nitroglicerina;  
 (II) entre 57,1 y 69,8 mg de copolímero de ácido acrílico/2-etilacrilato/metilacrilato autorreticulante;  
 (III) entre 2,7 y 3,3 mg de monooleato de sorbitán;  
 (IV) entre 1,5 y 1,9 mg de propilenglicol.

65 10. Parche de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la superficie de la matriz que se aplicará en la piel tiene un

área de 13,3 cm<sup>2</sup>.

11. Parche de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10, en el que la matriz tiene la composición siguiente:

- 5 (I) 53,0 mg de nitroglicerina;  
(II) 63,5 mg de copolímero de ácido acrílico/2-etilacrilato/metilacrilato autorreticulante;  
(III) 3 mg de monooleato de sorbitán;  
(IV) 1,7 mg de propilenglicol.

10 12. Parche de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en el que la superficie de la matriz que se aplicará en la piel tiene un área de entre 18 y 22 cm<sup>2</sup> y la matriz tiene la composición siguiente:

- 15 (I) entre 72 y 88 mg de nitroglicerina;  
(II) entre 86,2 y 105,4 mg de copolímero de ácido acrílico/2-etilacrilato/metilacrilato autorreticulante;  
(III) entre 4 y 4,9 mg de monooleato de sorbitán;  
(IV) entre 2,4 y 2,8 mg de propilenglicol.

13. Parche de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la superficie de la matriz que se aplicará en la piel tiene un área de 20 cm<sup>2</sup>.

20 14. Parche de acuerdo con las reivindicaciones 12 ó 13, en el que la matriz tiene la composición siguiente:

- 25 (I) 80 mg de nitroglicerina;  
(II) 95,8 mg de copolímero de ácido acrílico/2-etilacrilato/metilacrilato autorreticulante;  
(III) 4,5 mg de monooleato de sorbitán;  
(IV) 2,6 mg de propilenglicol.

15. Proceso para preparar un parche de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 14, que comprende las etapas siguientes:

- 30 a) preparar una masa adhesiva semisólida que contiene el principio activo y todos los demás componentes de la matriz;  
b) extender la masa sobre un soporte tratado con silicona para obtener una película uniforme y homogénea;  
35 c) secar la película;  
d) unir la película adhesiva al refuerzo;  
e) cortar los parches en la forma y las dimensiones deseadas.