



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0609451-1 A2**



* B R P I O 6 0 9 4 5 1 A 2 *

(22) Data de Depósito: 22/03/2006
(43) Data da Publicação: 06/04/2010
(RPI 2048)

(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/70 (2010.01)
A61K 31/21 (2010.01)

(54) Título: **EMPLASTRO TRANSDÉRMICO**

(30) Prioridade Unionista: 23/03/2005 IT MI2005A000477

(73) Titular(es): BOUTY S.P.A

(72) Inventor(es): Comuzio, Sergio, Stefanelli, Paola

(74) Procurador(es): Claudio Marcelo Szabas

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006060930 de 22/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/100251 de 28/09/2006

(57) Resumo: EEMPLASTRO TRANSDÉRMICO. A presente invenção se refere a um emplastro transdérmico, o qual é adequado para administração de nitroglicerina.

"EMPLASTRO TRANSDÉRMICO"

A presente invenção se refere a um emplastro transdérmico, o qual é adequado para administração de nitroglicerina.

Estado da Técnica

A nitroglicerina é um fármaco vasodilatador usado na profilaxia e tratamento de *angina pectoris*.

Devido a sua alta capacidade de permear através da pele, esse princípio ativo é particularmente adequado para administração transdérmica.

Nos últimos anos um certo número de sistemas transdérmicos foi desenvolvido para a administração de princípios ativos. Destes, os assim chamados emplastos do tipo fármaco em adesivo, que consistem de uma camada suporte e uma mistura de fármaco/adesivo, têm provado serem particularmente vantajosos, de forma acentuada do ponto de vista de produção. Nesses emplastos, o fármaco é disperso diretamente no adesivo, o qual, depois, simultaneamente desempenha um certo número de funções. De fato, além de manter o emplastro em próximo contato com a pele, o adesivo também atua como um reservatório para o fármaco e como um modulador para sua liberação.

Entretanto, a formulação de emplastos do tipo fármaco em adesivo apresenta o considerável inconveniente de que as propriedades intrínsecas do adesivo polímero são modificadas pela adição do princípio ativo e outros

possíveis componentes. Altas quantidades de princípio ativo, portanto, normalmente levam a uma perda na adesão e coesão do polímero e de sua capacidade de controlar a liberação do princípio ativo.

5 Conseqüentemente, os emplastos do tipo fármaco em adesivo são caracterizados por uma alta proporção de quantidade de adesivo para quantidade de princípio ativo e, a fim de se obter a liberação de adequadas quantidades de fármaco, esses emplastos possuem uma grande área
10 superficial que os torna difíceis de uso pelos pacientes.

 Com o objetivo de superar esse inconveniente, os agentes intensificadores de absorção são normalmente usados na formulação de emplastos do tipo fármaco em adesivo, sendo substâncias capazes de aumentar a permeabilidade da
15 pele ao princípio ativo e, assim, possibilitar à dose de princípio ativo contida no emplastro e suas dimensões serem reduzidas.

 No caso, por exemplo, de nitroglicerina, o emplastro Minitran (3M, Itália S.p.A.), o qual contém
20 oleato de etila como agente intensificador de absorção, é aquele dentre os emplastos transdérmicos à base de nitroglicerina comercialmente disponíveis, que apresenta a proporção mais favorável de quantidade de princípio ativo contida em relação à quantidade liberada *in vivo*.

25 Em particular, o emplastro Minitran possibilita uma dosagem de 15 mg/dia de princípio ativo ser administrada através de uma formulação que consiste de 54 g de nitroglicerina, 147 mg de um derivado de copolímero de

ácido acrílico, 13 mg de oleato de etila e 2,16 g de monolaurato de glicerila.

O documento de patente EP 561.983 descreve um emplastro transdérmico para administração de nitroglicerina que contém um éster de sorbitan como agente intensificador de absorção. O autor indica que o dito emplastro é caracterizado por uma velocidade de permeação bastante alta através da pele, sendo superior à velocidade observada com o emplastro Minitran.

Entretanto, o uso de agentes intensificadores de absorção apresenta o inconveniente de reduzir a tolerância dos pacientes ao emplastro, pelo que, como essas estruturas interferem com a estrutura da pele, normalmente, proporcionam o surgimento de fenômeno de irritação da pele.

Portanto, foi fortemente sentida a necessidade da provisão de novas formulações transdérmicas à base de nitroglicerina, em que os agentes intensificadores de absorção não estejam presentes e que possam proporcionar o surgimento de adequadas concentrações do princípio ativo no plasma, sem precisar da preparação de emplastos de excessiva área superficial.

Resumo da Invenção

Os presentes inventores descobriram agora uma nova formulação para a preparação de um emplastro do tipo fármaco em adesivo, adequado para administração de nitroglicerina, possibilitando se obter a permeação de uma

adequada quantidade de nitroglicerina, sem a necessidade do uso de agentes intensificadores de absorção.

Em detalhes, a presente invenção proporciona um emplastro transdérmico que consiste de:

- 5 a) uma camada suporte impermeável à nitroglicerina; e
- b) uma camada matriz que compreende:

- I) entre 35% e 50% em peso, baseado na massa seca, de nitroglicerina;

- 10 II) entre 40% e 80% em peso, baseado na massa seca, de um copolímero de ácido acrílico de auto-reticulação/acrilato de 2-etila/acrilato de metila, disponível comercialmente pelo nome comercial Duro-Tak 87-2852;

- 15 III) entre 1,5% e menos de 2,5% em peso, baseado na massa seca, de monooleato de sorbitan;

- (IV) entre 1 e 3% em peso, baseado na massa seca, de propilenoglicol.

Preferivelmente, a dita matriz apresenta uma proporção de polímero:nitroglicerina de pelo menos 1:1.

20 Os presentes inventores, surpreendentemente, descobriram agora, conforme será demonstrado pelos exemplos seguintes, que apesar do monooleato de sorbitan ser descrito na Patente EP 561.983 como um agente intensificador de absorção, essa substância quando presente 25 na matriz do emplastro em uma quantidade inferior a 2,5% em peso, não atua como um agente intensificador de absorção, mas tem somente a função de modular as características do adesivo polimérico.

A particular formulação da invenção, surpreendentemente, possibilita altas doses de nitroglicerina serem incorporadas dentro do emplastro, sem interferir, entretanto, com as suas características funcionais, particularmente, sua capacidade de adesão e capacidade para controle de liberação.

Portanto, o emplastro da invenção possibilita a obtenção de satisfatória cinética de permeação de nitroglicerina, entretanto, sem utilizar substâncias que possam causar irritação, tal como, os agentes intensificadores de absorção.

Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção proporciona um emplastro transdérmico do tipo fármaco em adesivo, adequado para administração de nitroglicerina, compreendendo:

a) uma camada suporte impermeável à nitroglicerina, preferivelmente, consistindo de polietileno de baixa densidade; e

b) uma camada matriz que compreende:

I) entre 35% e 50%, preferivelmente, entre 40 e 45% em peso, baseado na massa seca, de nitroglicerina;

II) entre 40% e 80%, preferivelmente, entre 50 e 55% em peso, baseado na massa seca, de um copolímero de ácido acrílico de auto-reticulação/acrilato de 2-etila/acrilato de metila, disponível comercialmente pelo nome comercial Duro-Tak 87-2852;

III) entre 1,5% e menos de 2,5% em peso, baseado na

massa seca, de monooleato de sorbitan;

(IV) entre 1 e 3% em peso, baseado na massa seca, de propilenoglicol;

(V) entre 0% e 7,5% de outros excipientes
5 farmacologicamente aceitáveis.

Preferivelmente, a matriz do emplastro da presente invenção apresenta uma proporção de polímero:nitroglicerina de pelo menos 1:1.

Em conformidade com uma aplicação particularmente
10 preferida, a matriz do emplastro da presente invenção apresenta o seguinte percentual de composição:

I) entre 43% e 44% em peso de nitroglicerina;

II) entre 52% e 53% em peso de um copolímero de ácido
acrílico de auto-reticulação/acrilato de 2-etila/acrilato
15 de metila;

III) entre 1,5% e menos de 2,5% em peso de monooleato de sorbitan;

(IV) entre 1 e 2% em peso de propilenoglicol;

(V) entre 0% e 2% de outros excipientes
20 farmacologicamente aceitáveis.

Em conformidade com uma modalidade preferida, os emplastos da presente invenção não contêm os excipientes do grupo (V).

Preferivelmente, os emplastos transdérmicos da
25 presente invenção apresentam uma tal dimensão e composição, que é obtida uma liberação de 5, 10 ou 15 mg de nitroglicerina em 24 horas.

Modalidades particularmente preferidas dos emplastos transdérmicos da presente invenção são as seguintes:

5 - Emplastro 1: nesse emplastro, a superfície da matriz a ser aplicada à pele possui uma área entre 6 e 7,3 cm², preferivelmente, de 6,7 cm² e a matriz apresenta a seguinte composição:

I) entre 24 e 29 mg, preferivelmente, 26,6 mg de nitroglicerina;

10 II) entre 28,7 e 35,1 mg, preferivelmente, 31,9 mg de um copolímero de ácido acrílico de auto-reticulação/acrilato de 2-etila/acrilato de metila;

III) entre 1,3 e 1,6 mg, preferivelmente, 1,5 mg de monooleato de sorbitan;

15 (IV) entre 0,8 e 1,0 mg, preferivelmente, 0,9 mg de propilenoglicol.

O emplastro acima mencionado é adequado para obtenção de uma liberação de nitroglicerina de 5 mg/24 horas.

20 - Emplastro 2: nesse emplastro, a superfície da matriz a ser aplicada à pele possui uma área entre 12 e 14,6 cm², e a matriz apresenta a seguinte composição:

I) entre 47,7 e 58,3 mg, preferivelmente, 53,0 mg de nitroglicerina;

25 II) entre 57,1 e 69,8 mg, preferivelmente, 63,5 mg de um copolímero de ácido acrílico de auto-reticulação/acrilato de 2-etila/acrilato de metila;

III) entre 2,7 e 3,3 mg, preferivelmente, 3 mg de

monooleato de sorbitan;

(IV) entre 1,5 e 1,9 mg, preferivelmente, 1,7 mg de propilenoglicol.

O emplastro acima mencionado é adequado para obtenção de uma liberação de nitroglicerina de 10 mg/24 horas.

- Emplastro 3: nesse emplastro, a superfície da matriz a ser aplicada à pele possui uma área entre 18 e 22 cm², preferivelmente, de 20,0 cm² e a matriz apresenta a seguinte composição:

I) entre 72 e 88 mg, preferivelmente, 80 mg de nitroglicerina;

II) entre 86,2 e 105,4 mg, preferivelmente, 95,8 mg de um copolímero de ácido acrílico de auto-reticulação/acrilato de 2-etila/acrilato de metila;

III) entre 4,0 e 4,9 mg, preferivelmente, 4,5 mg de monooleato de sorbitan;

(IV) entre 2,3 e 2,9 mg, preferivelmente, 2,6 mg de propilenoglicol.

O emplastro acima mencionado é adequado para obtenção de uma liberação de nitroglicerina de 15 mg/24 horas.

Os emplastos 1, 2 e 3 são bioequivalentes aos emplastos de Minitrans, mas quando comparados a estes, apresentam a vantagem de não conterem quaisquer agentes intensificadores de absorção e, portanto, são mais tolerados pelos pacientes.

A presente invenção também proporciona um processo para preparação dos ditos emplastos compreendendo as seguintes etapas:

- a) preparar uma massa adesiva semi-sólida contendo o princípio ativo e todos os outros componentes da matriz;
- b) espalhar a massa sobre um suporte siliconizado de modo a obter um filme uniforme e homogêneo;
- c) secar o filme;
- d) ligar o filme adesivo ao suporte;
- e) cortar os emplastos dentro do formato e dimensões desejadas.

As etapas acima mencionadas são realizadas seguindo os procedimentos normalmente utilizados para preparação de emplastos do tipo fármaco em adesivo, já bem conhecidos para os especialistas na técnica.

Exemplos Experimentais

Exemplo 1

Preparação de emplastos capazes de liberar, respectivamente, 5 mg, 10 mg e 15 mg de nitroglicerina por dia.

Uma massa adesiva semi-sólida tendo a composição seguinte é preparada em um misturador de aço inoxidável, à temperatura ambiente:

Matéria-prima	Quantidade (%)
Nitroglicerina diluída a 23% em Duro-Tak 87-2852	93,199
Duro-Tak 87-2852	4,896
Oleato de sorbitan	1,198
propilenoglicol	0,706

A massa obtida, de aspecto amarelo transparente, é deixada repousar para possibilitar a eliminação de qualquer ar incorporado durante o estágio de agitação.

A massa adesiva contendo nitroglicerina é espalhada sobre um dispositivo espalhador industrial, a fim de se obter um filme uniforme e homogêneo; um forro de poliéster siliconizado é usado como suporte de espalhamento, o qual irá formar a camada protetora final para o emplastro. O afastamento entre os rolos, que determina a massa dispensada, é regulado em função do peso da massa seca que deve ser igual a 91,32 g/m²; essa quantidade de massa seca corresponde a uma concentração de nitroglicerina de 39,9 g/m².

Logo depois dessa etapa, o solvente é evaporado por meio de secagem em fornos de ar forçado.

Ao final do processo de secagem, o filme com o forro é ligado à camada suporte de polietileno de baixa densidade e enrolado nos rolos principais; a diferente afinidade que o filme adesivo apresenta com o forro, comparada com a camada suporte, possibilita transferir e fixar o adesivo sobre o dito suporte.

Os rolos principais obtidos são cortados em bobinas, cujas dimensões variam conforme a dosagem final do emplastro.

As bobinas assim cortadas são introduzidas na máquina de conformação, a qual punciona os emplastos de acordo com as especificações do formato desejado, conforme mostrado na tabela seguinte:

Dosagem	Dimensões do Puncionamento	Dimensões do emplastro
5 mg/24 horas	45 x 45 mm	6,67 cm ²
10 mg/24 horas	45 x 30 mm	13,285 cm ²
15 mg/24 horas	27 x 25,5 mm	20,035 cm ²

Após a produção, cada unidade individual recebe uma primeira embalagem.

Na segunda embalagem, 15 emplastos e um folheto de instruções são colocados em uma caixa de papelão.

Exemplo 2

1a) Análise *in vitro* da Cinética de Permeação de Nitroglicerina

Com o objetivo de analisar o efeito do monooleato de sorbitan em relação à cinética de permeação de nitroglicerina, foi medida a permeação de nitroglicerina de emplastos transdérmicos contendo diferentes concentrações de monooleato de sorbitan, através da pele de camundongo e pele humana nas células de difusão de Franz (produzido por Hanson-Research).

O teste foi conduzido conforme descrito na Farmacopéia Oficial da Itália (11^a. Edição) e Farmacopéia Européia (4^a. Edição).

Em maiores detalhes, dois emplastos apresentando
5 as fórmulas seguintes foram preparados, expressos como percentuais em peso dos componentes tomados isoladamente:

	Emplastro A	Emplastro B
Nitroglicerina	43,74%	44,84%
Duro-Tak 87-2852	52,37%	53,69%
Oleato de sorbitan	2,44%	0
Propilenoglicol	1,44%	1,48%

2a) Estudos de Permeação ao longo da Pele de Camundongo

10 Os estudos de permeação foram conduzidos usando células de difusão de Franz modificadas, com uma abertura de 15 mm de diâmetro (área superficial de membrana de 1,766 cm²) e um volume de célula de 7 mL. Um tampão de fosfato em pH de 7,0, mantido sob constante agitação, foi usado
15 como fluido receptor dentro da célula.

Camundongos CDF1 de no máximo seis semanas foram mortos e amostras da pele retiradas de suas costas foram depiladas e lavadas em uma solução fisiológica (NaCl a 0,9% em água destilada).

20 Após uma hora da remoção do animal, as amostras de pele foram colocadas sobre a abertura das células formando uma membrana e os emplastos transdérmicos a serem

analisados foram individualmente colocados sobre uma membrana e fixados com cliques.

Em intervalos determinados, 300 μL da solução receptora foram retirados e substituídos cada vez por um volume equivalente de tampão de fosfato.

As condições sob as quais o teste de permeação foi realizado são resumidas na tabela seguinte:

Dimensões do emplastro	1,766 cm^2
Solução receptora	Tampão de fosfato em pH 7,4
Volume	7 mL
Temperatura	37°C
Tempos de retirada de amostra	2h, 4h, 6h, 8h, 24h.

A quantidade de nitroglicerina em cada amostra foi determinada por meio de análise de HPLC, usando uma mistura de metanol/água, 50:50, como fase móvel.

Os resultados obtidos para cada emplastro são mostrados nas Tabelas seguintes:

15

Emplastro A					
	Quantidade cumulativa ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)				
	2h	4h	6h	8h	24h
Média	8,7	36,3	78,7	130,1	782,5
Desvio padrão	5	17,3	35,3	46,3	198,8

Emplastro B					
	Quantidade cumulativa ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)				
	2h	4h	6h	8h	24h
Média	9	38,7	83,9	143,2	763,2
Desvio padrão	2,6	8,2	17,1	26,8	121,3

Os resultados obtidos para cada emplastro foram analisados estatisticamente usando o Teste T para amostras independentes.

Os resultados do Teste T são apresentados na Tabela seguinte e indicam que não existem diferenças significativas entre as cinéticas de permeação da pele obtidas com os emplastos A e B.

Grupo 1	Grupo 2	Média do grupo 1 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	Média do grupo 2 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	Valor de t	P
Emplastro B	Emplastro A	35,6	36,7	-0,2423	0,8135

O fluxo em estado constante foi depois determinado para cada emplastro, através do método de regressão linear da quantidade cumulativa do fármaco permeado ao longo da pele ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), em função do tempo (h), obtendo-se os seguintes resultados.

15

	Fluxo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
Emplastro A	$36,7 \pm 9,0$
Emplastro B	$35,6 \pm 5,6$

Os resultados obtidos mostram que as velocidades de permeação da nitroglicerina ao longo da pele obtidas com os dois emplastos, comparadas nesse estudo, são bastante similares.

5 Conseqüentemente, a permeação observada por um emplastro cuja camada matriz contém 2,44% de monooleato de sorbitan é equivalente à observada com um emplastro que não contém monooleato de sorbitan. Portanto, os resultados do estudo mostram que nas concentrações analisadas, o
10 monooleato de sorbitan não atua como um agente intensificador de absorção.

2b) Estudos de Permeação ao longo da Pele Humana

Amostras de pele abdominal foram obtidas do mesmo doador por meio de um procedimento cirúrgico.

15 Membranas consistindo de estrato córneo e epiderme (membranas SCE) foram preparadas mediante imersão da pele em água destilada à temperatura de $60^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ durante um minuto, seguido de sua remoção da derme. As membranas foram secas em um secador em uma umidade ambiente
20 de 25%, enroladas em folhas de alumínio e mantidas à temperatura de cerca de $-20^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, conforme exigido. As amostras de membrana seca foram novamente hidratadas à temperatura ambiente, mediante imersão em uma solução salina, por um período de 16 horas.

25 Cada membrana foi posteriormente montada sobre células de difusão de Franz, tendo um volume receptor de 5 mL e uma área de difusão de $0,636\text{ cm}^2$ e depois fixada por meio de cliques.

No início do experimento, os emplastos tendo uma área de 2,54 cm² foram aplicados à célula de difusão como uma fase doadora.

O líquido receptor consistiu de um tampão de fosfato em pH 7,4, continuamente agitado com um agitador magnético e com a temperatura controlada à 37°C ± 1°C, de modo que a superfície da pele se situou a uma temperatura de 32° ± 1°C. Em intervalos previamente estabelecidos (1h, 3h, 5h, 8h e 24 horas), amostras de 200 µL foram retiradas do compartimento receptor e substituídas por um fluido receptor recém-preparado.

Os resultados quantitativos obtidos de cada célula são mostrados nas Tabelas seguintes:

Emplastro A					
	Quantidade cumulativa (µg/cm ²)				
	1h	3h	5h	8h	24h
Média	16,23	48,99	81,39	132,45	419,68
Desvio padrão	2,41	4,54	13,46	18,11	75,93

15

Emplastro B					
	Quantidade cumulativa (µg/cm ²)				
	1h	3h	5h	8h	24h
Média	16,52	49,36	80,24	120,64	360,40
Desvio padrão	5,98	17,00	26,90	32,20	115,49

Os resultados obtidos para cada emplastro foram analisados estatisticamente usando o Teste T para amostras independentes.

Os resultados do Teste T são apresentados na Tabela seguinte e indicam que não existem diferenças significativas entre as cinéticas de permeação da pele obtidas com os emplastos A e B.

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

O fluxo em estado constante foi depois determinado para cada emplastro, através do método de regressão linear da quantidade cumulativa do fármaco permeado ao longo da pele ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), em função do tempo (h). Os resultados obtidos, mostrados na Tabela seguinte, confirmam que não existem diferenças significativas entre os dois emplastos.

Além disso, os testes realizados em pele humana também confirmam que o monooleato de sorbitan nas concentrações testadas não atua como um agente intensificador de absorção.

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

REIVINDICAÇÕES

1. Emplastro transdérmico do tipo fármaco em adesivo, **caracterizado** pelo fato de compreender:

- 5 a) uma camada suporte impermeável à nitroglicerina; e
b) uma camada matriz que compreende:

I) entre 35% e 50% em peso, baseado na massa seca, de nitroglicerina;

10 II) entre 40% e 80% em peso, baseado na massa seca, de um copolímero auto-reticulante de ácido acrílico/acrilato de 2-etila/acrilato de metila;

III) entre 1,5% e menos de 2,5% em peso, baseado na massa seca, de monooleato de sorbitan;

15 (IV) entre 1 e 3% em peso, baseado na massa seca, de propilenoglicol;

(V) entre 0% e 7,5% de outros excipientes farmacologicamente aceitáveis.

2. Emplastro, conforme reivindicado na reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a dita
20 camada matriz apresenta o seguinte percentual de composição:

I) entre 40% e 45% em peso, baseado na massa seca, de nitroglicerina;

25 II) entre 50% e 55% em peso, baseado na massa seca, de um copolímero auto-reticulante de ácido acrílico/acrilato de 2-etila/acrilato de metila;

III) entre 1,5% e menos de 2,5% em peso, de monooleato de sorbitan;

(IV) entre 1 e 3% em peso, de propilenoglicol;

(V) entre 0% e 7,5% de outros excipientes farmacologicamente aceitáveis.

3. Emplastro, conforme reivindicado na reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que a dita camada matriz apresenta o seguinte percentual de composição:

I) entre 43% e 44% em peso, baseado na massa seca, de nitroglicerina;

10 II) entre 52% e 53% em peso, baseado na massa seca, de um copolímero auto-reticulante de ácido acrílico/acrilato de 2-etila/acrilato de metila;

III) entre 1,5% e menos de 2,5% em peso, de monooleato de sorbitan;

15 (IV) entre 1 e 2% em peso, de propilenoglicol;

(V) entre 0% e 2% de outros excipientes farmacologicamente aceitáveis.

4. Emplastro, conforme reivindicado nas reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que a proporção de polímero:nitroglicerina é de pelo menos 1:1.

5. Emplastro, conforme reivindicado nas reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que os excipientes do grupo V não estão presentes.

6. Emplastro, conforme reivindicado nas reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que a superfície da matriz a ser aplicada à pele apresenta uma área entre 6 e 7,3 cm² e a matriz apresenta a seguinte composição:

I) entre 24 e 29 mg de nitroglicerina;

II) entre 28,7 e 35,1 mg de um copolímero auto-reticulante de ácido acrílico/acrilato de 2-etila/acrilato de metila;

5 III) entre 1,3 e 1,6 mg de monooleato de sorbitan;

(IV) entre 0,8 e 1,0 mg de propilenoglicol.

7. Emplastro, conforme reivindicado na reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que a superfície da matriz a ser aplicada à pele possui uma área
10 de 6,7 cm².

8. Emplastro, conforme reivindicado nas reivindicações 6 ou 7, **caracterizado** pelo fato de que a matriz apresenta a seguinte composição:

I) 26,6 mg de nitroglicerina;

15 II) 31,9 mg de um copolímero auto-reticulante de ácido acrílico/acrilato de 2-etila/acrilato de metila;

III) 1,5 mg de monooleato de sorbitan;

(IV) 0,9 mg de propilenoglicol.

9. Emplastro, conforme reivindicado nas
20 reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que a superfície da matriz a ser aplicada à pele apresenta uma área entre 12 e 14,6 cm² e a matriz apresenta a seguinte composição:

I) entre 47,7 e 58,3 mg de nitroglicerina;

25 II) entre 57,1 e 69,8 mg de um copolímero auto-reticulante de ácido acrílico/acrilato de 2-etila/acrilato de metila;

III) entre 2,7 e 3,3 mg de monooleato de sorbitan;

(IV) entre 1,5 e 1,9 mg de propilenoglicol.

10. Emplastro, conforme reivindicado na reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que a superfície da matriz a ser aplicada à pele apresenta uma
5 área de 13,3 cm².

11. Emplastro, conforme reivindicado nas reivindicações 9 ou 10, **caracterizado** pelo fato de que a matriz apresenta a seguinte composição:

I) 53,0 mg de nitroglicerina;

10 II) 63,5 mg de um copolímero auto-reticulante de ácido acrílico/acrilato de 2-etila/acrilato de metila;

III) 3 mg de monooleato de sorbitan;

(IV) 1,7 mg de propilenoglicol.

12. Emplastro, conforme reivindicado nas
15 reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que a superfície da matriz a ser aplicada à pele apresenta uma área entre 18 e 22 cm² e a matriz apresenta a seguinte composição:

I) entre 72 e 88 mg de nitroglicerina;

20 II) entre 86,2 e 105,4 mg de um copolímero auto-reticulante de ácido acrílico/acrilato de 2-etila/acrilato de metila;

III) entre 4,0 e 4,9 mg de monooleato de sorbitan;

(IV) entre 2,4 e 2,8 mg de propilenoglicol.

25 13. Emplastro, conforme reivindicado na reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que a superfície da matriz a ser aplicada à pele apresenta uma área de 20 cm².

14. Emplastro, conforme reivindicado nas reivindicações 12 ou 13, **caracterizado** pelo fato de que a matriz apresenta a seguinte composição:

I) 80 mg de nitroglicerina;

5 II) 95,8 mg de um copolímero auto-reticulante de ácido acrílico/acrilato de 2-etila/acrilato de metila;

III) 4,5 mg de monooleato de sorbitan;

(IV) 2,6 mg de propilenoglicol.

10 15. Processo para preparação de um emplastro, conforme reivindicado nas reivindicações 1 a 14, **caracterizado** pelo fato de compreender as seguintes etapas:

a) preparar uma massa adesiva semi-sólida contendo o princípio ativo e todos os outros componentes da matriz;

15 b) espalhar a massa sobre um suporte siliconizado de modo a obter um filme uniforme e homogêneo;

c) secar o filme;

d) ligar o filme adesivo ao suporte;

e) cortar os emplastos dentro do formato e dimensões desejadas.

RESUMO

"EMPLASTRO TRANSDÉRMICO"

5 A presente invenção se refere a um emplastro transdérmico, o qual é adequado para administração de nitroglicerina.