



(11) *Número de Publicação*: PT 574221 E

(51) *Classificação Internacional*: (Ed. 6)
A61K031/455 A A61K047/34 B

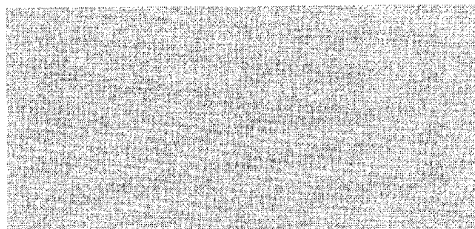
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito</i> : 1993.06.08	(73) <i>Titular(es)</i> : THERAPICON, S.R.L. 21,VIA MALACHIA MARCHESI DE TADDEI I-20 146 MILANO IT
(30) <i>Prioridade</i> : 1992.06.08 IT MI921413	
(43) <i>Data de publicação do pedido</i> : 1993.12.15	(72) <i>Inventor(es)</i> : PAOLO ALBERTO VERONESI IT ANNA MARIA VERONESI IT
(45) <i>Data e BPI da concessão</i> : 2000.11.22	(74) <i>Mandatário(s)</i> : MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA PT RUA CASTILHO 50, 5º AND. 1269-163 LISBOA

(54) *Epígrafe*: FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS ESTÁVEIS À BASE DE NICORANDIL

(57) *Resumo*:

FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS ESTÁVEIS À BASE DE NICORANDIL



Campo das Cebolas - 1149 - 035 LISBOA
 Telefs.: 21 888 51 51 / 2 / 3
 Linha azul: 808 200 689
 Fax: 21 887 53 08 - 886 00 66
 E-mail: inpi @ mail. telepac. pt



INSTITUTO NACIONAL
 DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
 MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FOLHA DO RESUMO

PAT. INV. <input checked="" type="checkbox"/>	MOD. UTI. <input type="checkbox"/>	MOD. IND. <input type="checkbox"/>	DES. IND. <input type="checkbox"/>	TOP. SEMIC. <input type="checkbox"/>	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º <u>574221</u> (11)		DATA DO PEDIDO ___/___/___ (22)			

REQUERENTE (71)
 (NOME E MORADA)
 THERAPICON srl, italiana, industrial e comercial, com sede em Via Malachia
 Marchesi de Taddei 21, I-20146 Milan, Itália
 CÓDIGO POSTAL [] [] [] [] [] []

INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72)
 PAOLO ALBERTO VERONESI, ANNA MARIA VERONESI

REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)

DATA DO PEDIDO	PAÍS DE ORIGEM	N.º DO PEDIDO
08-06-92	ITÁLIA	MI921413

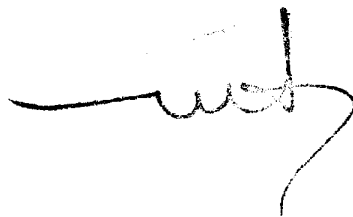
FIGURA (para interpretação do resumo)

EPIGRAFE (54)
 "FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS ESTÁVEIS À BASE
 DE NICORANDIL"

RESUMO (max. 150 palavras) (57)

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

SECRETARIA PROVISÓRIA, S.A.
 SERVIÇOS DE REGISTRO E MARCA
 COMERCIAL, S.A.
 2001-07-10/2001-07-10



DESCRIÇÃO

"FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS ESTÁVEIS À BASE DE NICORANDIL"

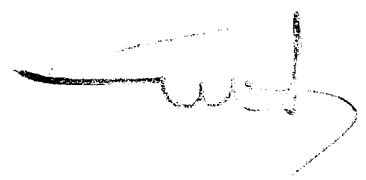
A presente invenção refere-se a composições farmacêuticamente estáveis compreendendo nicorandil e processos para a sua preparação. Em particular a invenção proporciona uma composição para uso farmacêutico compreendendo uma suspensão ou dispersão de nicorandil em polidimetil siloxanos.

O Nicorandil, o éster nitrato de N-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida, é descrito na literatura publicada como um derivado com acções vasodilatadoras coronárias e de supressão de vasoconstrição das coronária muito boas. Foi descrito como sendo útil no tratamento de vários tipos de angina de peito causando no entanto efeitos mínimos na dinâmica da circulação cardiovascular e nas funções cardíacas. Foi ainda descrito como possuidor de acção inibitória dos iões de cálcio nos canais coronários.

O uso de nicorandil foi proposto sob várias formas, por exemplo, na Memória Descritiva da Patente Japonesa JP A 62036317, é proposta a incorporação de nicorandil num penso transdérmico.

O nicorandil na sua forma sólida cristalina é estável em condições de extrema secura, mas quando exposto à humidade, mesmo que apenas por curtos períodos de tempo, a baixos níveis de humidade e à temperatura ambiente o nicorandil degrada-se. Três factores influenciam a hidrólise do nicorandil: percentagem de humidade do ar aumentada à qual o produto é exposto, a temperatura e o período de armazenamento.

A degradação progressiva do nicorandil é causada pela hidrólise do éster nitrato compreendido na molécula. A hidrólise resulta na libertação de ácido nítrico e de N-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida, não sendo esta última substância farmacologicamente activa das dosagens de interesse, como é evidente mediante a diminuição substancial do teor



do ingrediente activo e consequentemente da actividade farmacológica. A degradação do nicorandil na presença de água é tão rápida que, numa solução aquosa a 5%, o produto perde a 60°C e a pH7 em apenas 12 horas quase 20% do seu título, enquanto o pó no estado seco e nas mesmas condições de temperatura não exhibe durante o mesmo período variações quantitativas apreciáveis.

Além disso, foi demonstrado que o nicorandil cristalino submetido a compressão para preparação de comprimidos não só se degrada mediante contacto com a humidade, apesar de acontecer com uma intensidade mais reduzida, mas a degradação atinge níveis substancialmente aumentados durante os períodos subsequentes de embalagem. A fricção entre os cristais do nicorandil resultante da compressão durante a preparação dos comprimidos partindo os cristais e semelhantes, tem sido descrita como uma razão possível para a instabilidade. A instabilidade resultante pode ser causada pelo facto de os cristais de nicorandil serem partidos durante a produção. Este argumento foi descrito na Memória Descritiva da Patente Europeia 0 230 932.

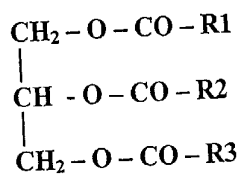
A adopção de processos de produção alternativos para preparação de comprimidos de nicorandil convencionais, usando, por exemplo, quantidades variáveis de ácidos gordos superiores saturados, ou dos seus sais inorgânicos, ou álcoois superiores saturados (possuindo consistência sólida ou cerosa à temperatura ambiente), origina melhorias ligeiras, mas a estabilidade de nicorandil, quando apresentado sob a forma de comprimidos, permanece relativamente precária ou insatisfatória.

O uso de materiais de embalagem à prova de humidade para embalar comprimidos foi proposto como um meio de prevenção do efeito da humidade que afecta o nicorandil. No entanto, tal resulta em custos aumentados, e é insuficiente para prevenir que a humidade seja absorvida pelo nicorandil. Além disso, o material de embalagem não pára a degradação do nicorandil uma vez aberta a embalagem.

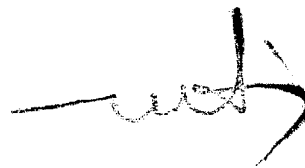
Tendo em consideração a importância clínico-terapêutica de proporcionar um produto farmacêutico compreendendo nicorandil em que este seja relativamente estável, por outras palavras, que mantenha dosagens adequadas de nicorandil quando formulado

em formas farmacêuticas, durante os períodos de armazenagem normais, nós desenvolvemos formulações de nicorandil, que são estáveis durante um período de tempo adequado, e que são compatíveis com os excipientes usados para a formulação de composições farmacêuticas e finalmente, que podem ser embalados sem degradação considerável em materiais de embalagem convencionais, por exemplo, pequenos frascos de plástico ou vidro com tampa roscada, blísteres ou faixas preparadas mediante ligação de folhas de alumínio e copolímeros termicamente seladas.

Numa tentativa de obter preparações de nicorandil estáveis, nós experimentamos preparar uma suspensão de nicorandil em várias quantidades de triglicéridos de ácido alifático, saturado ou insaturado, compreendendo entre 4 a 12 átomos de carbono, linear ou ramificado, mono-hidroxilado ou não, ou em quantidades variáveis de glicéridos poliglicosados dos ácidos alifáticos gordos saturados ou ácidos gordos insaturados compreendendo entre 8 a 22 átomos de carbono, lineares ou ramificados, mono-hidroxilados ou não, ou uma mistura de várias quantidades dos glicéridos ou dos glicéridos poliglicosados acima referidos, estando as substâncias veiculares acima referidas no estado líquido ou semi-sólido a temperaturas normais. As cápsulas de gelatina dura e mole, de preferência com uma banda de selagem, foram cheias com as dispersões acima referidas e as preparações farmacêuticas resultantes apresentaram um aumento apreciável de estabilidade do nicorandil. Além disso, o processo de preparação evita a compressão dos cristais do nicorandil que, tal como se observou inicialmente, é a causa possível para a instabilidade do nicorandil. As concentrações de nicorandil nestas composições variam no intervalo entre 1 a 50% em peso. Os triglicéridos podem ser substâncias individuais ou misturas em várias proporções dos ésteres convencionais bem conhecidos pelos peritos na técnica, e têm a seguinte fórmula geral:



em que R1, R2 e R3 são ácidos gordos alifáticos, que podem compreender entre 4 a 12 átomos de carbono, para o grau de insaturação (possuindo normalmente 1 a 6 ligações




duplas), isomerismo (de posição, de estereo especificidade ou de ligação). Os glicéridos poliglicosados são misturas de ésteres, de diferentes proporções, dos produtos convencionais bem conhecidos pelos peritos na técnica sendo ésteres que possuem os seguintes valores de E. H. L. (Equilíbrio Hidrofílico – Lipofílico):

	Valores do E. H. L.
Triglicéridos	De 1 a 2
Diglicéridos	De 2 a 3
Monoglicéridos	De 3 a 4
Diésteres de polietileno glicol	De 6 a 15
Monoésteres de polietileno glicol	De 10 a 17

em que as proporções dos 5 ingredientes são caracterizadas a partir da proporção da mistura reaccional. Os índice de anfófilia são expressos com valores de E.H.L. (compreendidos entre 1 e 17). Os principais ácidos alifáticos mais comumente esterificados com os triglicéridos médios (compreendendo entre 8 a 12 átomos de carbono) e com os glicéridos poliglicosados saturados, são de preferência, de entre os ácidos gordos saturados: ácido láurico, ácido mirístico ácido palmítico, ácido esteárico e ácido araquídico, entre os ácidos gordos insaturados: ácido lauroleico, ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido linoleico e ácido linolénico, entre os ramificados: ácido iso esteárico e entre os mono-hidroxilados o ácido ricinoleico.

No entanto, as amostras das formulações acima descritas de nicorandil embaladas a temperaturas de cerca de 40°C , após um intervalo de várias semanas, desenvolveram uma diminuição considerável no ensaio do ingrediente activo nicorandil. Os nossos estudos mostraram que o nicorandil interactua com os triglicéridos dos ácidos gordos e/ou com os glicéridos poliglicosados dos ácidos gordos alifáticos, em virtude de um processo de trans-esterificação que conduz à hidrólise do nicorandil com a formação de diferentes ésteres de N-(2-hidroxi-etil)nicotinamida (aminoálcool primário) com um ou mais ácidos gordos resultantes dos triglicéridos e/ou dos glicéridos poliglicosados, substâncias que não são farmacologicamente activas e a substituição simultânea do ácido gordo por ácido nítrico, resultante do nicorandil. Este fenómeno pode ser



analisado usando cromatografia líquida a alta pressão, que mostra que assim que a trans esterificação do nicorandil tem lugar, aparecem picos múltiplos correspondentes aos vários produtos resultantes, possuindo tempo diferentes tempos de retenção e muito mais elevados do que o próprio nicorandil. Outros autores (Iida Yoshimitsu, Memória Descritiva da Patente Europeia 0 230 932) pelo contrário, adoptaram formulações de comprimidos de nicorandil, em que usaram como excipientes quantidades consideráveis de ácidos alifáticos saturados superiores, ou os seus sais orgânicos, ou álcoois alifáticos saturados superiores, sólidos a temperaturas normais, opcionalmente adicionados com uma certa quantidade dum ácido orgânico especial. O perfil de dissolução dessas preparações que compreendiam apenas nicorandil com ácidos alifáticos saturados superiores ou álcoois saturados superiores, também misturados com outros excipientes suporte convencionais, não é particularmente satisfatório. Com o objectivo de melhorar o perfil de dissolução do comprimido, os mesmos autores incluíram nas composições um agente de desagregação ou de preferência um ácido orgânico. Apesar dos esforços para controlar o teor de humidade abaixo do normal (no intervalo entre 3 e 5%) esses comprimidos de nicorandil revelaram uma certa instabilidade, evidenciada pela diminuição do ensaio de nicorandil durante os períodos de embalamento normais.

Além disso, a dissolução insuficiente do nicorandil pode ser uma desvantagem deste tipo de ingrediente activo, para o qual, por vezes, são requeridos uma absorção rápida e um efeito farmacológico e vasodilatador imediato. Existia necessidade de desenvolver preparações disponíveis de nicorandil com uma melhor estabilidade e com uma biodisponibilidade rápida não apenas para administração por via oral, mas também para administração por via sublingual cujas preparações não estavam desenvolvidas pelas composições anteriores. Foi posteriormente reconhecido, pelos presentes inventores, que a formulação farmacêutica ideal a ser usada para o nicorandil deveria também funcionar como barreira protectora, prevenindo que a humidade externa entrasse em contacto com o nicorandil e com os excipientes que são usados, para proteger o nicorandil da humidade externa. Deve também ser inerte e quimicamente compatível a fim de evitar interacções que podem inactivar o nicorandil, como acontecia, por exemplo, nas trans-esterificações acima mencionadas com os triglicéridos dos ácidos gordos e/ou dos glicéridos poliglicosados dos ácidos alifáticos.

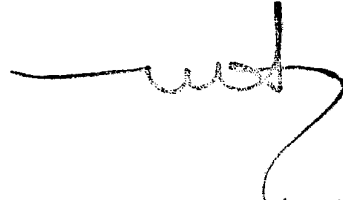
De acordo com a presente invenção é proporcionada uma composição farmacêutica adequada para administração oral ou sublingual compreendendo uma suspensão ou dispersão do nicorandil num ou mais polidimetil siloxanos.

As suspensões/dispersões farmacêuticas de acordo com a presente invenção contêm nicorandil como ingrediente activo. As suspensões/dispersões compreendem também polidimetil siloxanos e como ingredientes opcionais, sílica coloidal, lecitina, agente edulcorante, agente aromatizante, e/ou essência. As composições de nicorandil da presente invenção revelam uma estabilidade surpreendente mesmo durante períodos de armazenamento relativamente longos.

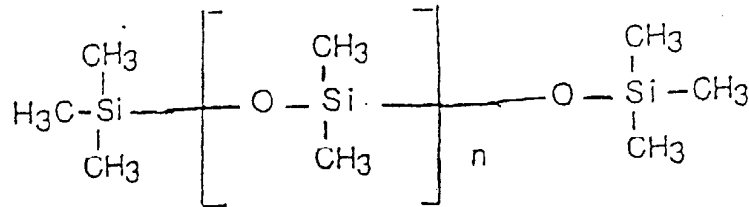
De preferência o nicorandil está presente na suspensão ou dispersão de polidimetil siloxanos numa quantidade compreendida no intervalo entre 0,5 e 50% em peso e de preferência numa quantidade compreendida no intervalo entre 5 e 20% em peso da composição. De preferência a composição farmacêutica está isenta de humidade.

Os polidimetil siloxanos são quimicamente inertes e não interactivam com nitrato de N-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida que é hidro repelente e confere uma protecção válida contra a humidade exógena, contribuindo estes factores para uma degradação rápida do nicorandil. Além disso, os polidimetil siloxanos são resistentes ao calor, à acção dos agentes atmosféricos, por exemplo, oxigénio, azoto, água e luz, apresentam ausência de toxicidade e uma boa tolerabilidade. De preferência, antes de se misturar com nicorandil qualquer humidade dentro do polidimetil siloxano é reduzida a um mínimo, por exemplo, por aquecimento para eliminar a humidade. Os polidimetil siloxanos usados na composição podem compreender uma mistura de polidimetil siloxanos.

Exemplos de polidimetil siloxanos para uso farmacêutico de acordo com a presente invenção (mais definidos na Farmacopeia Europeia (European Pharmacopoeia), Volume II, pág. 138 como "dimethiconum" ou "dimethicone" e na Farmacopeia Francesa (French Pharmacopoeia) 9ª edição como "óleos silicone com



baixa e média intensidade”) são de preferência polímeros lineares e preferencialmente têm a seguinte fórmula estrutural:



De preferência o grau de polimerização varia entre 20 a 400. Mais preferencialmente o grau de polimerização está compreendido entre 30 e 100. Os polidimetil siloxanos podem ser obtidos de acordo com processos conhecidos incluindo mediante hidrólise e policondensação de diclorometilsiloxano e de clortrimetilsilano. Existem tipos diferentes de polimetil siloxanos que são diferenciados pelas indicações da viscosidade nominal, que é representada por uma indicação colocada após o nome da substância. Exemplos de polidimetil siloxanos são dimeticone e simeticone que estão vulgarmente disponíveis em diferentes graus de viscosidade. Dimeticone é incolor, inodoro e possui assim características organolépticas ideais para uso em composições farmacêuticas.

Suspensões preferidas de nicorandil em polidimetil siloxanos, conferindo uma distribuição satisfatória e uniforme ao nicorandil, são de preferência obtidas usando polidimetil siloxanos com uma viscosidade compreendida no intervalo entre 20 a 1000 mm²/S de preferência entre 28 a 110 mm²/S e mais preferencialmente compreendida no intervalo entre 40 a 70 mm²/S e estando ainda mais preferencialmente compreendido entre 45 a 60 mm²/S a 25°C.

Polidimetil siloxanos com viscosidade mais elevada podem causar problemas de produção durante a repartição das dispersões ou suspensões.

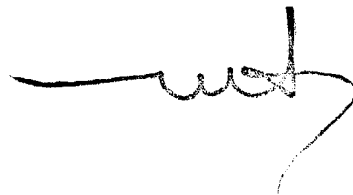
De acordo com uma outra realização da presente invenção, as suspensões de nicorandil em polidimetil siloxanos podem ser inseridas dentro de cápsulas de gelatina mole ou dura, constituindo as referidas cápsulas de gelatina, uma barreira de protecção

adicional para a suspensão de nicorandil em polidimetil siloxanos especialmente contra a humidade externa. As cápsulas de gelatina podem incluir uma banda de selagem.

É apreciado que as cápsulas de gelatina compreendam alguma humidade mas de preferência é mantida a um valor mínimo. Podem ser usadas cápsulas de gelatina mole ou dura conhecidas. As cápsulas compreendem gelatina e podem ainda compreender, por exemplo, um ou mais glicerol, misturas de sorbitol, por exemplo sorbitol e misturas de sorbitano (uma tal mistura existente no mercado é o andrisorb (marca registada) que é uma mistura de sorbitol/sorbitano numa proporção de 85/70), dióxido de titânio, agentes conservantes e corantes. De preferência, as cápsulas de gelatina mole ou dura possuem um tamanho que permite a administração das doses desejadas de nicorandil. Por exemplo, cápsulas de tamanhos diferentes podem ser desenvolvidas que permitam a administração de doses unitárias desejadas de nicorandil de 5 mg, 10 mg e 20 mg.

Para se obter uma suspensão homogénea melhorada de nicorandil em polidimetil siloxano e uniformidade de dosagem melhorada, podem ser adicionadas pequenas quantidades de sílica coloidal, por exemplo aerosil (marca registada) que é um dióxido de silício coloidal, para assim aumentar a suspendibilidade do nicorandil nos polidimetil siloxanos. Além disso, a sílica coloidal pode ainda adicionalmente ter a vantagem de prevenir que pelo menos alguma humidade que possa estar presente ou que possa entrar na suspensão durante o período de armazenamento, interaccione com o nicorandil, humidade essa que causaria possivelmente degradação hidrolítica do nicorandil. A percentagem em peso da sílica coloidal na composição acima referida está de preferência compreendida no intervalo entre 0,5 e 20% e mais preferencialmente está compreendida no intervalo entre 1 e 10% em peso.

Além disso, pode ser incluída lecitina na suspensão. De preferência, a lecitina actua como agente de suspensão. De preferência, a percentagem em peso de lecitina está compreendida no intervalo entre 0,5 a 20%, estando mais preferencialmente compreendida no intervalo entre 1 a 10% em peso.



Agentes aromatizantes podem ser opcionalmente adicionados à composição, desde que sejam quimicamente compatíveis com os outros ingredientes da composição, com o objectivo de tornar a suspensão de nicorandil mais agradável ao paladar e aceitável para, por exemplo, administração sublingual. Exemplos de agentes adoçantes compreendem açúcar, ciclamatos, sacarinas e aspartame. Agentes aromatizantes naturais ou sintéticos podem também ser opcionalmente adicionados.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas por via oral ou sublingual. Na forma da presente invenção, a suspensão/dispersão de nicorandil está contida dentro de uma cápsula de gelatina mole ou dura; com o objectivo de obter uma toma rápida de nicorandil, a referida cápsula pode ser colocada na boca e partida por exemplo mastigando com os dentes.

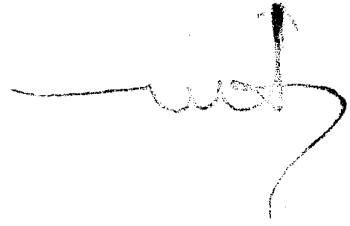
Exemplos de composições farmacêuticas de acordo com a invenção são os seguintes:

<u>Composição</u>	<u>Ex. 1 5%</u>	<u>Ex. 2 10%</u>	<u>Ex. 3 20%</u>
Nicorandil	5,000 mg	10,000 mg	20,000 mg
Dimeticone	91,833 mg	87,833 mg	78,917 mg
Sílica coloidal	3,167 mg	2,167 mg	1,083 mg
Peso Total	100,000 mg	100,000 mg	100,000 mg

Exemplos de invólucros de gelatina mole preferidos são os seguintes :

Gelatina	50,400 mg	50,400 mg	50,400 mg
Glicerol	24,304 mg	24,304 mg	24,304 mg
Dióxido de titânio E 171	0,799 mg	0,799 mg	0,300 mg
Óxido de ferro vermelho E 172	0,020 mg	0,200 mg	0,799 mg
Peso Total da concha	75,523 mg	75,703 mg	75,803 mg

Mais detalhes de cada uma das realizações acima referidas são dados abaixo:


EXEMPLO 1

Preparação de 1800 cápsulas de gelatina mole, tamanho oval 2, contendo 5 mg de nicorandil.

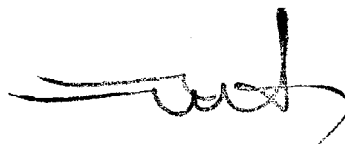
Composição da suspensão de enchimento, correspondendo ao conteúdo individual de uma cápsula de gelatina mole doseada a 5 mg de nicorandil (5% em peso da composição):

- nicorandil	5,000 mg
- dimeticone (viscosidade 50 mm ² /s (50cSt) ± 5%)	91,833 mg
- sílica (aerosil)	3,167 mg
Peso total da composição	100,000 mg

Composição dos invólucros externos:

- gelatina	50,400 mg
- glicerol	24,304 mg
- dióxido de titânio E171	0,799 mg
- óxido de ferro vermelho E172	0,020 mg
Peso total do invólucro	75,523 mg

Após peneirar Nicorandil (9,0 g) numa peneira de malha 30, e sílica (5,7 g), foram cuidadosamente suspensos em dimeticone V 50 mm²/s (50cSt) (165,3 g) e a mistura foi misturada até homogeneizar. O peso da mistura obtida foi de cerca de 180,0 g. A suspensão foi carregada, sob agitação constante, no tanque de alimentação duma linha de dosagem para suspensões líquidas de uma máquina de produção de cápsulas de gelatina mole. As cápsulas de gelatina mole de forma oval número 2 foram enchidas com a suspensão mediante técnicas bem conhecidas. As cápsulas de gelatina mole obtidas (Nº 1705/rendimento 94,7%) foram recolhidas em tabuleiros de aço inoxidável e estabilizadas (desidratadas) mediante processos convencionais. As cápsulas de gelatina mole foram então preservadas em frascos separados de vidro âmbar, com uma tampa de rosca, a uma temperatura de 40°C durante 180 dias e analisadas 90 dias depois e após o



período de armazenamento. Comprimidos de referência (cerca de 1000 comprimidos) foram preparados usando os processos convencionais e a seguinte formulação convencional:

- nicorandil	5,000 mg
- manitol	71,700 mg
- amido	20,000 mg
- metilcelulose	0,300 mg
- estearato de magnésio	3,000 mg
Peso total do comprimido	100,000 mg

Manitol (71,7 g), amido (20,0 g), metilcelulose (0,3 g) e nicorandil (5,0 g) foram cuidadosamente misturados num saco de polietileno. Finalmente foi adicionado estearato de magnésio (3,0 g) e após um curto período de mistura de cerca de 3 minutos, a mistura foi directamente comprimida com um punção adequado a fim de obter comprimidos de peso unitário médio de cerca de 100,0 mg. Os comprimidos de referência obtidos (Nº 953/rendimento 95,3%) foram embalados em frascos separados de vidro âmbar com tampas de rosca, preservados a 40°C durante 180 dias e analisados 90 dias depois e após o período de armazenamento.

O ensaio do nicorandil em cápsulas de gelatina mole de acordo com a invenção e o ensaio dos comprimidos de referência foram feitos mediante o método de cromatografia líquida a pressão elevada, a fim de determinar o teor de nicorandil durante e no final do período de armazenagem para comparar a estabilidade das duas formulações. A quantidade de nicorandil expressa como % do ensaio inicial (considerada como 100%) foi determinada após produção, mas antes do período de armazenagem. Os resultados são apresentados na Tabela 1 que se segue. Os resultados mostram que as cápsulas de gelatina mole apresentaram uma estabilidade apreciável durante o período de armazenagem, e a estabilidade foi muito superior à dos comprimidos de referência normais, conservados nas mesmas condições.

TABELA 1

Estudo de estabilidade de cápsulas de gelatina mole e de comprimidos de referência do Exemplo 1, doseados a 5 mg de nicorandil, expresso como % do valor inicial (significa o valor obtido a partir da determinação de 10 unidades de cada forma farmacêutica)			
Composições	Inicial (% teórica)	Intervalos	
		90 dias	180 dias
Cápsulas de gelatina mole	99,76	99,15	98,91
Comprimidos de referência	99,08	85,92	67,24

EXEMPLO 2

Preparação de 2500 cápsulas de gelatina mole, tamanho oval 2, compreendendo 10 mg de nicorandil.

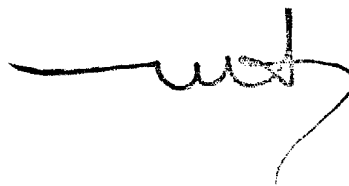
Composição da suspensão de enchimento, correspondendo ao conteúdo individual de uma cápsula de gelatina mole doseada a 10 mg de nicorandil.

- nicorandil	10,000 mg
- dimeticone (viscosidade 50 mm ² /s (50cSt) ± 5%)	87,833 mg
- sílica (aerosil)	2,167 mg
Peso Total da composição	100,000 mg

Composição do invólucro externos:

- gelatina	50,400 mg
- glicerol	24,304 mg
- dióxido de titânio E171	0,799 mg
- óxido de ferro vermelho E172	0,200 mg
Peso Total do invólucro	75,703 mg

Nicorandil (25,0 g) após peneirar numa peneira de malha, e sílica (5,4 g), foram cuidadosamente suspensos em dimeticone V 50 mm²/s (50cSt) (219,6 g) e a mistura foi



agitada para homogeneização. O peso da mistura obtida foi de cerca de 250,0 g. A suspensão foi carregada, sob agitação constante, no tanque de alimentação duma linha de dosagem para suspensões líquidas de uma máquina de produção de cápsulas de gelatina mole. As cápsulas de gelatina mole de forma oval número 2 foram enchidas com a suspensão mediante técnicas bem conhecidas. As cápsulas de gelatina mole obtidas (Nº 2384/rendimento 95,36 %) foram recolhidas em tabuleiros de aço inoxidável e estabilizadas (desidratadas) mediante processos convencionais. As cápsulas de gelatina mole foram então conservadas em frascos de vidro âmbar, com uma tampa de rosca, a uma temperatura de 40°C durante 180 dias e analisadas 90 dias depois e após o período de armazenamento. Os comprimidos de referência (cerca de 1000 comprimidos) foram preparados usando os processos convencionais e a formulação convencional foi a seguinte:

- nicorandil	10,000 mg
- manitol	68,000 mg
- amido	10,000 mg
- carboximetilcelulose de cálcio	6,000 mg
- hidroxipropilcelulose	3,000 mg
- estearato de cálcio	3,000 mg
Peso total do comprimido	100,000 mg

Manitol (68,0 g), amido (10,0 g), carboximetilcelulose de cálcio (6,0 g), hidroxipropilcelulose (3,0 g) e nicorandil (10,0 g) foram cuidadosamente misturados num saco de polietileno. Finalmente foi adicionado estearato de cálcio (3,0 g) e após um curto período de mistura de cerca de 3 minutos, a mistura foi directamente comprimida com um punção adequada a fim de obter comprimidos de peso unitário médio de cerca de 100,0 mg. Os comprimidos de referência obtidos (Nº 947/rendimento 94,7%) foram embalados em frascos de vidro âmbar com tampas de rosca separados, conservados a 40°C durante 180 dias e analisados 90 dias depois e após o período de armazenamento.

Os conteúdos de nicorandil nas amostras de cápsulas de gelatina mole de acordo com a invenção e dos comprimidos de referência foram determinados mediante um

método de cromatografia líquida a pressão elevada, a fim de determinar o teor do ingrediente activo durante e no final do período de armazenagem para comparar a estabilidade das duas formulações.

A quantidade de nicorandil expressa como a % do início do ensaio (considerada como 100%) foi determinada após produção, mas antes do período de armazenamento. Os resultados são apresentados na Tabela 2 que se segue. Os resultados mostram que as cápsulas de gelatina mole apresentaram uma estabilidade apreciável durante o período de armazenagem, e a estabilidade foi muito superior à dos comprimidos de referência normais, conservados às mesmas condições.

TABELA 2

Estudo de estabilidade de cápsulas de gelatina mole e de comprimidos de referência do Exemplo 2, doseados a 10 mg de nicorandil, expresso como % do valor inicial (valor médio obtido a partir da determinação de 10 unidades de cada forma farmacêutica)			
Composições	Inicial (% teórica)	Intervalos	
		90 dias	180 dias
Cápsulas de gelatina mole	99,53	98,82	98,64
Comprimidos de referência	99,72	85,16	69,10

EXEMPLO 3

Preparação de 3000 cápsulas de gelatina mole, tamanho oval 2, contendo 20 mg de nicorandil.

Composição da suspensão de enchimento, correspondendo ao conteúdo individual de uma cápsula de gelatina mole doseada a 20 mg de nicorandil.

- nicorandil	20,000 mg
-dimeticone (viscosidade 100 mm ² /s (100 cSt) ± 5%)	80,000 mg
Peso total da composição	100,000 mg

Composição do invólucro externo:

- gelatina	50,400 mg
- glicerol	24,304 mg
- dióxido de titânio E171	0,300mg
- óxido de ferro vermelho E172	0,799 mg
Peso total do invólucro	75,803 mg

Nicorandil (60,0 g) após peneirar numa peneira de malha 30, foi cuidadosamente suspensos em dimeticone V 100 mm²/s (100 cSt) (240,0 g) e a mistura foi misturada para homogeneização. O peso da mistura obtida foi cerca de 300,0 gramas. A suspensão então obtida foi carregada, sob agitação constante, para dentro do tanque de alimentação de uma linha de dosagem para suspensões líquidas de uma máquina de produção de cápsulas de gelatina mole. As cápsulas de gelatina mole de forma oval número 2 foram enchidas com a suspensão mediante técnicas bem conhecidas. As cápsulas de gelatina mole obtidas (Nº 2765 / rendimento 92,16 %) foram recolhidas em tabuleiros de aço inoxidável e estabilizadas (desidratadas) mediante processos convencionais. As cápsulas de gelatina mole foram então conservados separados em frascos de vidro âmbar, com uma tampa roscada, a uma temperatura de 40°C durante 180 dias e analisadas 90 dias depois e após o período de armazenamento.

Comprimidos de referência (cerca de 1000 comprimidos) foram preparados usando processos convencionais e a formulação convencional seguinte:

- nicorandil	20,000 mg
- lactose	65,000 mg
- amido	9,000 mg
- croscarmelose de sódio	5,000 mg
- estearato de magnésio	1,000 mg
Peso total do comprimido	100,000 mg

Lactose (65,0 g), e croscarmelose de sódio (5,0 g) foram cuidadosamente misturados num almofariz e depois amassados com cozimento de amido (9,0 g em cerca de 15,0 ml de água) A mistura molhada foi granulada por intermédio de uma rede de malha 30 e foi então seca a cerca de 50°C durante cerca de 3 horas. O granulado seco

foi peneirado numa peneira de malha uniforme.

Nicorandil (20,0 g) e estearato de magnésio (1,0g) foram então adicionados num saco de polietileno e a mistura foi comprimida directamente com um punção adequado (pressão de cerca de 1000 Kg) a fim de obter comprimidos de peso unitário médio de cerca de 100,0 mg. Os comprimidos de referência obtidos (Nº 952/rendimento 95,2%) foram embalados em frascos separados de vidro âmbar com tampa de rosca, conservados a 40°C durante 180 dias e analisado 90 dias depois e após o período de armazenamento.

O teor de nicorandil nas amostras de cápsulas de gelatina mole de acordo com a invenção e nos comprimidos de referência foi determinado mediante um método de cromatográfico líquido a pressão elevada, no sentido de determinar o teor do ingrediente activo durante e no final do período de armazenagem para comparar a estabilidade das duas formulações. A quantidade de nicorandil expressa em % no ensaio inicial (considerada como 100%) foi determinada após a produção, mas antes do período de armazenamento. Os resultados são apresentados na Tabela 3 que se segue. Os resultados mostram que as cápsulas de gelatina mole apresentaram uma estabilidade apreciável durante o período de armazenagem considerado, e a estabilidade foi muito maior que dos comprimidos de referência normais, conservados nas mesmas condições.

TABELA 3

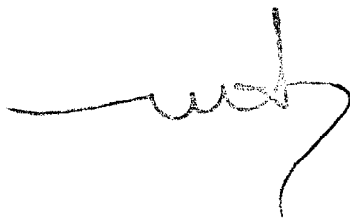
Estudo da estabilidade de cápsulas de gelatina mole e dos comprimidos de referência do Exemplo 3, doseados a 20 mg de nicorandil, expressa como % do valor inicial (valor médio obtido a partir da determinação de 10 unidades de cada forma farmacêutica)

Composições	Inicial (% teórica)	Intervalos	
		90 dias	180 dias
Cápsulas de gelatina mole	99,63	99,21	98,94
Comprimidos de referência	99,77	83,14	65,88

Lisboa, a 7 JAN. 2001

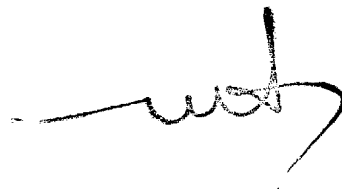


Dr. Maria M.
Farmacêutica



REIVINDICAÇÕES

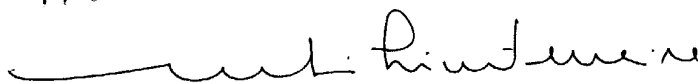
1. Composição farmacêutica para administração oral ou sublingual que compreende uma suspensão ou dispersão de nicorandil em um ou mais polidimetil siloxanos
2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, na qual o polidimetil siloxano é um polímero linear com um grau de polimerização compreendido entre 20 e 400 e a viscosidade a 25°C está compreendida no intervalo entre 20 e 100 mm²/S.
3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, na qual o grau de polimerização está compreendido entre 30 e 100.
4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, na qual o nicorandil está compreendido no intervalo entre 5 e 20% em peso da composição.
5. Composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, que compreende ainda sílica coloidal no intervalo entre 0,5 e 20% em peso da composição.
6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, na qual a sílica coloidal está compreendida no intervalo entre 1 e 10% em peso da composição.
7. Composição farmacêutica de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, que além disso compreende lecitina no intervalo entre 1% e 10% em peso da composição.
8. Composição farmacêutica de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, na qual a suspensão ou dispersão está contida dentro de cápsulas de



gelatina mole ou dura que opcionalmente pode compreender uma banda de selagem.

9. Composição farmacêutica de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, que compreende ainda um ou mais agentes edulcorantes, agentes aromatizantes e/ou essência, sendo cada um deles quimicamente compatível com o nicorandil.
10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, em que o agente edulcorante é um ou mais dos agentes escolhidos de entre o grupo que consiste em sacarose, ciclamato e os seus sais, sacarina e os seus sais ou aspartame.
11. Composição farmacêutica de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, adequada para administração sublingual
12. Cápsulas de gelatina que contêm uma composição farmacêutica 11, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 11, em que estão contidos 5 mg, 10 mg ou 20 mg de nicorandil em cada cápsula.
13. Uso de uma composição que compreende uma suspensão ou dispersão de nicorandil em um ou mais polidimetil siloxanos para a produção de um medicamento para administração oral ou sublingual para aumentar a vasodilatação coronária e suprimir a vasoconstrição coronária, especialmente para o tratamento da angina de peito.

Lisboa, 17 JAN. 2001.



Dr. António Miguel Pereira
Diretor Geral de Saúde
Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge
Avenida Padre Cruz, 1649-016 Lisboa