



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

**(21) PI 1106900-7 A2**



\* B R P I 1 1 0 6 9 0 0 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 26/12/2011  
(43) Data da Publicação: 05/11/2013  
(RPI 2235)

**(51) Int.Cl.:**  
**A61K 31/4709**  
**C07D 471/04**

**(54) Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA COMPREENDENDO ANTIBIÓTICO DA FAMÍLIA DAS QUINOLONAS E PROCESSO DE SUA OBTENÇÃO

**(73) Titular(es):** EMS S/A

**(72) Inventor(es):** Ettamyr Eduardo Ribeiro Catelli, Letícia Khater Covesi, Ricardo Vian Marques, Samira Eloá de Paula Roque

**(57) Resumo:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA COMPREENDENDO ANTIBIÓTICO DA FAMÍLIA DAS QUINOLONAS E PROCESSO DE SUA OBTENÇÃO. A presente invenção objetiva proporcionar uma composição farmacêutica sólida compreendendo: (a) uma quantidade eficazmente antibacteriana de antibiótico da família das quinolonas, preferencialmente moxifloxacino ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e (b) veículo ou excipientes farmacologicamente aceitáveis e compatíveis com o ingrediente ativo, dito excipiente sendo isento de lactose. A invenção também inclui um processo de obtenção de uma composição farmacêutica sólida compreendendo, como princípio ativo, um antibiótico da família das quinolonas, sendo que dito processo compreende as etapas de: (a) misturar e homogeneizar, em granulador, o princípio ativo e os excipientes secos, ou seja, o pelo menos um diluente e o pelo menos um desintegrante; (b) dissolver o pelo menos um aglutinante em um solvente orgânico selecionado do grupo consistindo de álcool isopropílico, acetona, etanol, diclorometano ou misturas dos mesmos; (c) granular a mistura seca da etapa (a) com a solução da etapa (b); (d) classificar e secar, em temperatura adequada, o granulado da etapa (c) (e) classificar o granulado seco; (f) misturar e homogeneizar o granulado da etapa (e) com uma quantidade adicional de desintegrante para obtenção da composição da invenção.

**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA COMPREENDENDO ANTIBIÓTICO DA  
FAMÍLIA DAS QUINOLONAS E PROCESSO DE SUA OBTENÇÃO**

Campo da Invenção

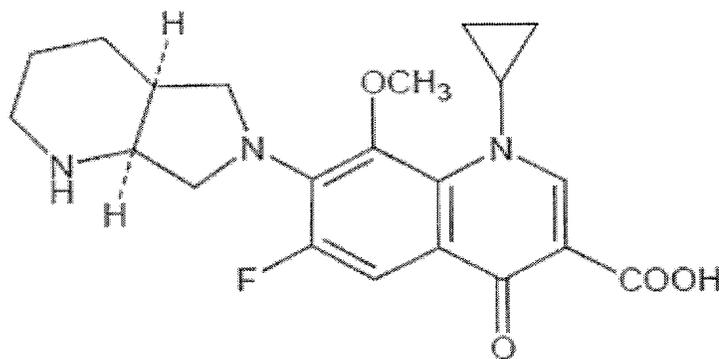
A presente invenção se refere a uma composição  
5 farmacêutica para tratamento de infecções bacterianas  
humanas e veterinárias, dita composição contendo, como  
ingrediente ativo, um antibiótico da família das quinolonas  
e excipientes tendo estabilidade aperfeiçoada,  
especialmente com relação às propriedades indesejáveis  
10 causadas por higroscopicidade e/ou por absorção de água  
durante o armazenamento (tempo de prateleira) e durante o  
processamento farmacotécnico. A invenção também abrange o  
processo de obtenção de dita composição farmacêutica.  
Preferencialmente, o dito antibiótico da família das  
15 quinolonas é o moxifloxacino.

Fundamentos Da Invenção

A classe das quinolonas tem como característica a  
inibição da enzima bacteriana DNA topoisomerase II (girase  
de DNA) e da topoisomerase IV. A classe das quinolonas,  
20 iniciada em 1962 por Lepper, teve, no final da década de  
1980, um impulso muito grande a partir da introdução de  
ciprofloxacino, sendo este a primeira quinolona disponível  
para uso sistêmico, tendo em vista o seu comportamento  
farmacocinético e a ampliação de seu espectro de ação. Um  
25 avanço mais marcante se deu em 1997, com a introdução do  
levofloxacino, a primeira quinolona considerada de terceira  
geração e que, além das melhorias previamente obtidas com  
ciprofloxacino, ainda apresenta uma elevada atividade

antipneumocócica, que a colocou como droga de escolha ou alternativa terapêutica para as infecções dos tratos respiratórios alto e baixo em diversas situações. Nesta classe estão disponíveis as novas fluoroquinolonas como gatifloxacino, moxifloxacino, gemifloxacino, entre outros.

Moxifloxacino, também conhecido como CDCH, foi revelado no documento EP0350733 (correspondente às patentes US4990517 e US5607942) publicado em 17.01.1990. A molécula foi registrada no CAS sob número 151096-09-2, recebendo a denominação ácido 1-Ciclopropil-6-fluor-1,4-diidro-8-metoxi-7-[(4 $\alpha$ S,7 $\alpha$ S)-octaidro-6H-pirrol[3,4- $\beta$ ]piridin-6-il]-4-oxo-3-quinolino carboxílico (Nomenclatura IUPAC). A fórmula química desse composto é representada abaixo.



A síntese do moxifloxacino e aperfeiçoamentos de processo são descritos nos documentos EP0350733, EP0757990 e EP0550903.

Na patente PI9605968 (correspondente às patentes US5849752 e EP0780390) são descritas formulações farmacêuticas compreendendo moxifloxacino na forma de cloridrato monoidratado. Segundo esse documento, a forma cristalina monoidratada melhora o controle da dosagem do

princípio ativo e a qualidade e estabilidade das preparações farmacêuticas líquidas. Adicionalmente, são obtidos cristais de formato diferente do de agulhas, característico da forma anidra, que prejudicam o escoamento do moxifloxacino durante a preparação de formas sólidas.

Na patente PI9915208 (correspondente às patentes US6610327 e EP1128831) é descrito um preparado farmacêutico de moxifloxacino no qual a presença de lactose, adicionada em uma concentração na faixa de 2,5 a 25%, possibilitou a melhora da carga de ruptura e a dureza do comprimido. Contudo, é conhecido que formas polimórficas de um mesmo fármaco podem apresentar diferenças substanciais em propriedades farmacêuticas, tais como perfil de dissolução, biodisponibilidade e estabilidade da molécula. Ademais, formas polimórficas podem apresentar diferentes tamanhos de partícula, dureza, dentre outras propriedades. Além disso, é conhecido o fato de que uma quantidade significativa de indivíduos apresenta intolerância à lactose.

Outra tentativa de melhorar a estabilidade e a processabilidade do moxifloxacino durante e após a preparação da formulação farmacêutica, mantendo e até mesmo aumentando consideravelmente a quantidade de lactose como excipiente essencial, é descrita no documento WO2011086577. Nesta formulação a quantidade de lactose fica situada na faixa entre 20 e 50% e a preparação da composição inclui uma etapa de granulação empregando água.

Uma tentativa de melhorar as propriedades de composições farmacêuticas de moxifloxacino é descrita no documento WO2005020998. Nesta proposta, a solução para o

problema do estado da técnica tem por base o provimento de pelo menos um excipiente intragranular e um extragranular substancialmente insolúvel em água. Na concretização preferida da invenção descrita no WO2005020998, o excipiente substancialmente insolúvel em água possui solubilidade menor do que a da lactose e é escolhido do grupo compreendendo celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, amido de milho e fosfato de cálcio dibásico diidratado. O processo de preparação da composição farmacêutica descrito neste documento também envolve uma etapa de granulação com água.

A forma anidra do cloridrato de moxifloxacino é mais apropriada do que a monoidratada para se obter uma formulação farmacêutica solúvel. Entretanto, como o moxifloxacino é um composto higroscópico, a hidratação é comum tanto no armazenamento quanto durante o processamento farmacotécnico, quando é empregada água na etapa de granulação a úmido. É por esse motivo que a forma monoidratada de moxifloxacino é a escolha para se evitar instabilidade física das preparações farmacêuticas.

Nesse sentido, é altamente desejável uma composição farmacêutica de moxifloxacino, empregando a forma anidra deste princípio ativo, a qual seja estável ao armazenamento e durante as operações farmacotécnicas, incluindo a granulação. Também é altamente desejável que dita composição farmacêutica não inclua, dentre os excipientes, a lactose que pode causar problemas de intolerância em uma parcela dos indivíduos que necessitam desse medicamento. Em outras palavras, existe a necessidade de formulações

estáveis contendo CDCH que evitem degradação contra a umidade e calor, causados durante o processo de produção e também durante o armazenamento do medicamento, proporcionando, assim, boas condições de fabricação de 5 formas farmacêuticas orais convencionais como comprimidos ou cápsulas de gelatina dura ou formas sólidas equivalentes.

#### Sumário da Invenção

O principal objetivo da presente invenção é alcançar 10 composições farmacêuticas sólidas de CDCH estáveis e com liberação adequada para atingir o efeito terapêutico desejado.

Um primeiro aspecto da presente invenção se refere a uma composição farmacêutica de CDCH na forma anidra em que 15 surpreendentemente foi alcançada estabilidade na ausência de lactose.

Um segundo aspecto da invenção é relativo a um processo de preparação de composição farmacêutica estável da invenção, no qual a etapa de granulação é realizada sem 20 o emprego de água.

Um terceiro aspecto da presente invenção é produzir uma forma sólida que seja farmacêuticamente equivalente ao medicamento comercializado sob o nome de marca Avalox ®.

A primeira concretização da invenção refere-se a uma 25 composição farmacêutica sólida compreendendo: (a) uma quantidade eficazmente antibacteriana de antibiótico da família das quinolonas, preferencialmente, moxifloxacino ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; e (b) veículo

ou excipientes farmacologicamente aceitáveis e compatíveis com o ingrediente ativo. O veículo ou excipientes incluem pelo menos um diluente, pelo menos um aglutinante e pelo menos um desintegrante. Preferencialmente, a composição  
5 compreende: cloridrato de moxifloxacino anidro; dois diluentes selecionados de celulose microcristalina e/ou manitol; como aglutinante polivinilpirrolidona reticulada (povidona); como desintegrante, carboximetilcelulose sódica reticulada (croscarmellose sódica); e, como lubrificante,  
10 estearato de magnésio. As formas farmacêuticas sólidas contendo a composição da invenção incluem: comprimidos, opcionalmente revestidos, cápsulas, grânulos, losangos e semelhantes. Mais preferencialmente, a composição da invenção está na forma de comprimidos revestidos, nos quais  
15 o revestimento compreende: (i) pelo menos um polímero de revestimento, (ii) pelo menos um plastificante, (iii) pelo menos um corante e (iv) pelo menos um solvente. Ainda mais preferencialmente, o polímero de revestimento é hidroxipropil metilcelulose (hipromelose), e o  
20 plastificante é polietileno glicol (macrogol); o corante é óxido de ferro vermelho e/ou dióxido de titânio; e o solvente é álcool isopropílico e/ou cloreto de metileno.

A segunda concretização da presente invenção refere-se a um processo de obtenção de uma composição farmacêutica  
25 sólida compreendendo, como princípio ativo, um antibiótico da família das quinolonas, sendo que dito processo compreende as etapas de: (a) misturar e homogeneizar, em granulador, o princípio ativo e os excipientes secos, ou seja, o pelo menos um diluente e o pelo menos um

desintegrante; (b) dissolver o pelo menos um aglutinante em um solvente orgânico selecionado do grupo consistindo de álcool isopropílico, acetona, etanol, diclorometano ou misturas dos mesmos; (c) granular a mistura seca da etapa 5 (a) com a solução da etapa (b); (d) classificar e secar, em temperatura adequada, o granulado úmido da etapa (c) até um grau apropriado; (e) classificar o granulado seco; (f) misturar e homogeneizar o granulado da etapa (e) com uma quantidade adicional de desintegrante para obtenção da 10 composição da invenção na forma de grânulos.

Preferencialmente, a composição farmacêutica da invenção está na forma de comprimidos revestidos. Portanto, além das etapas (a) a (f), o processo da invenção inclui, adicionalmente, as etapas de: (g) comprimir a mistura seca 15 granulada da etapa (f); e (h) preparar mistura de revestimento e revestir os comprimidos obtidos na etapa (g) para a obtenção de comprimido revestido.

Também preferencialmente, a composição farmacêutica da invenção está na forma de cápsulas. Portanto, além das 20 etapas (a) a (f), o processo da invenção inclui, adicionalmente, a etapa de: (i) encapsular, em cápsulas de gelatina dura, a mistura seca granulada da etapa (f) para a obtenção de cápsulas.

#### Breve Descrição dos Desenhos

25 A **Figura 1** mostra a comparação entre o perfil de dissolução da composição farmacêutica da presente invenção, na forma de comprimido revestido contendo 400 mg de

cloridrato de moxifloxacino anidro com o comprimido revestido do produto de referência Avalox®.

#### Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção trata da obtenção de uma  
5 composição farmacêutica sólida compreendendo um antibiótico da classe das quinolonas e excipientes que possibilitam a estabilidade da dita composição sem a adição de lactose.

Preferencialmente, o antibiótico da classe das quinolonas é o moxifloxacino ou um sal farmacêuticamente  
10 aceitável do mesmo. Mais preferencialmente, o antibiótico da família das quinolonas é o cloridrato de moxifloxacino. Ainda mais preferencialmente, o cloridrato de moxifloxacino empregado na composição farmacêutica da invenção está na forma anidra.

Os excipientes utilizados na composição da invenção  
15 são selecionados das classes de diluentes, aglutinantes, desintegrantes e lubrificantes. Em particular, são empregados excipientes que regulam o escoamento, melhoram as características de desintegração, o sabor e reduzem a  
20 tendência à adesividade da mistura na máquina de compressão, melhorando o processo de compressão.

O diluente empregado na composição da invenção é selecionado do grupo consistindo de: celulose microcristalina, manitol, amido pré-gelatinizado, fosfato  
25 de cálcio anidro, fosfato di- ou tri-básico de cálcio anidro ou monoidratado. Preferencialmente, são empregados dois diluentes na composição da presente invenção, sendo, mais preferencialmente celulose microcristalina e manitol.

O desintegrante utilizado na composição da invenção é selecionado do grupo consistindo de: croscamelose sódica, amidoglicolato de sódio, crosprovidona, hiprolose de baixa substituição e amido pre-gelatinizado. De preferência, o  
5 desintegrante empregado na composição da invenção é croscarmelose sódica.

O aglutinante usado na composição da invenção é selecionado do grupo consistindo de: povidona, copovidona, hipromelose, hiprolose, amido e amido pré-gelatinizado.  
10 Preferencialmente, o aglutinante empregado na composição da invenção é povidona.

O lubrificante usado na composição da presente invenção é selecionado do grupo consistindo de: ácido esteárico e seus sais metálicos, estearil fumarato de  
15 sódio, behenato de glicerila, talco e macrogol.

De preferência, o lubrificante é estearato de magnésio.

De forma especialmente preferida, a composição farmacêutica sólida da presente invenção compreende: (a)  
20 cloridrato de moxifloxacino anidro e (b) excipientes compreendendo: (i) celulose microcristalina e manitol, como diluentes; (ii) croscarmelose sódica, como desintegrante; (iii) povidona, como aglutinante; e (iv) estearato de magnésio, como lubrificante.

25 A composição farmacêutica da presente invenção compreende: (i) 20-70% de princípio ativo, (ii) 2 a 10% de aglutinante, (iii) 30-60% de diluente, (iv) 1-10% de desintegrante, e (v) 0,1-5% de lubrificante. O princípio

ativo é qualquer antibiótico da família das quinolonas, a qual inclui norfloxacino, ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino e moxifloxacino. Preferencialmente, o princípio ativo da composição da invenção é moxifloxacino, e mais preferivelmente é o cloridrato de moxifloxacino.

Em uma concretização preferida da invenção, a composição compreende: 40-60% de moxifloxacino, 15-25% de celulose microcristalina, 5-15% de manitol, 0,5-1,5% de estearato de magnésio, 3-6% de croscarmelose sódica e 2-4% de povidona. Em uma concretização mais preferida da invenção, a composição compreende: 50-60% de cloridrato de moxifloxacino anidro, 18-23% de celulose microcristalina, 11-12% de manitol, 1,0-1,5% de estearato de magnésio, 4-5% de croscarmelose sódica e 2,5-3,5% de povidona. As percentagens são referentes a peso/peso.

Fundamentalmente, a composição da presente invenção está na forma de grânulos obtidos por granulação com solvente orgânico e sem a presença de água.

Assim, a forma farmacêutica da composição da invenção pode ser a de grânulos. Alternativamente, os grânulos podem ser colocados em cápsulas, preferencialmente de gelatina. Os grânulos também podem ser submetidos à compressão para a obtenção de comprimidos.

De forma preferida, os comprimidos da invenção são revestidos para aumentar a estabilidade do princípio ativo. Alternativamente, o revestimento pode conferir características de liberação modificada do princípio ativo, por exemplo, liberação retardada, liberação controlada. O

revestimento é constituído de um ou mais polímeros apropriados, plastificante, corantes/opacificantes, solventes/veículo, flavorizantes, adoçantes, surfactantes, antioxidantes, antimicrobianos/preservantes. O polímero formador de filme pode ser escolhido do grupo consistindo de: hidroxipropilmetil celulose, metil celulose, polivinilpirrolidona e polímeros acrílicos farmacêuticamente aceitáveis. O plastificante pode ser escolhido do grupo consistindo de: polietileno glicol, propileno glicol e triacetina. O corante/opacificante pode ser escolhido do grupo consistindo de: óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio e talco. O solvente deve ser um solvente orgânico farmacêuticamente aceitável para evitar a hidratação do princípio ativo. Solventes apropriados para o revestimento são alcoóis de baixo peso molecular, preferencialmente álcool isopropílico e compostos orgânicos clorados, por exemplo, cloreto de metileno.

A presente invenção também diz respeito ao processo de obtenção da composição farmacêutica sólida da presente invenção. Em termos gerais, a composição farmacêutica da invenção pode ser produzida da seguinte maneira: (a) adicionar o princípio ativo e excipientes ao granulador; (b) granular a mistura de pós com um solvente e levar à secagem; (c) acrescentar ao granulado seco desintegrante adicional e o agente lubrificante até obter mistura homogênea; e (d) levar a mistura final à compressão ou encapsulamento.

Surpreendentemente, foi verificado que comprimidos ou cápsulas de CDCH apresentam excelente estabilidade, ideal compressão e liberação adequada sem o emprego de lactose. Além de possibilitar composições estáveis de CDCH anidro, o  
5 processo da invenção também minimiza os efeitos de aderência e trincamento, fenômenos frequentemente encontrados durante a formulação e manipulação de CDCH, proporcionando, assim, fácil manipulação de comprimidos por compressão direta e/ou granulação ou encapsulamento.

10 Estas vantagens são alcançadas pelo fato de ser empregado solvente orgânico na etapa de granulação. Em outras palavras, o CDCH não é exposto à água durante todo o processo por ser conduzido na ausência de água. Uma vantagem adicional é que os grânulos produzidos pelo  
15 processo da presente invenção reduzem substancialmente fenômenos de aderência e atingem a fluidez adequada, tornando a mistura ideal para formulação em comprimidos ou cápsulas gelatina dura.

A seguir são apresentados, a título de exemplo,  
20 concretizações da invenção. No entanto, deve ser entendido que tais exemplos são providos somente para finalidade ilustrativa e que várias modificações ou mudanças, à luz das concretizações aqui reveladas, serão sugestivas aos especialistas na técnica e devem estar incluídas dentro do  
25 espírito e alcance desta descrição e escopo das reivindicações que a acompanham.

#### **EXEMPLOS**

##### **EXEMPLO 1: Obtenção de comprimidos revestidos de CDCH**

A quantidade de ingredientes da composição de CDCH da invenção na forma de comprimidos revestidos está descrita na Tabela 1.

**Tabela 1:** Comprimidos revestidos de CDCH

Matéria-prima	Quantidade (%)	Função
<b>Núcleo:</b>		
cloridrato de moxifloxacino	55,9%	Substância ativa
celulose microcristalina	20,3%	Diluyente
Manitol	11,2%	Diluyente
croscarmelose sódica	4,8%	Desintegrante
Povidona	2,9%	Aglutinante
estearato de magnésio	1,0%	Lubrificante
álcool isopropílico	N/A *	Solvente
<b>Revestimento:</b>		
hipromelose + polietilenoglicol	2,9%	Polímero de Revestimento
óxido de ferro vermelho	0,1%	Corante
dióxido de titânio	0,9%	Corante
álcool isopropílico	N/A*	Solvente
cloreto de metileno	N/A*	Solvente

5 N/A\* indica que ocorreu evaporação do composto durante o processo

Processo de fabricação:

O processo de acordo com a invenção compreende as seguintes etapas:

A. Obtenção do granulado e núcleo do comprimido de CDCH

- 5 1. Adicionar ao Granulador as seguintes matérias-primas: cloridrato de moxifloxacino, celulose microcristalina, manitol e croscarmelose sódica (metade da quantidade); e homogeneizar a mistura seca.
- 10 2. Em recipiente adequado, dissolver a povidona em álcool isopropílico.
3. Granular a mistura de pós, obtida na etapa 1, com a solução preparada na etapa 2.
4. Adicionar, aos poucos, álcool isopropílico no Granulador até atingir o ponto ideal de granulação.
- 15 5. Classificar o granulado em malha perfurada.
6. Secar o granulado em estufa.
7. Classificar o granulado seco em malha perfurada e adicionar ao Misturador.
8. Transferir o restante da croscarmelose sódica para o  
20 Misturador e homogeneizar.
9. Classificar o estearato de magnésio em malha perfurada, transferir para o Misturador e homogeneizar.
- 25 10. Proceder à compressão da mistura de pós conforme descrito no estado da técnica.

B. Revestimento do comprimido de CDCH

1. Em recipiente adequado, adicionar, sob agitação, as seguintes matérias-primas: álcool isopropílico, cloreto de metileno, hipromelose + macrogol; e homogeneizar a mistura.
- 5 2. Em outro recipiente adequado, com auxílio de homogeneizador, dispersar as seguintes matérias-primas: álcool isopropílico, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.
- 10 3. Lavar o Homogeneizador com álcool isopropílico e alimentá-lo com a solução obtida na etapa 1 e com a dispersão obtida na etapa 2; homogeneizar a mistura sob agitação.
4. Revestir e embalar os comprimidos.

#### **EXEMPLO 2: Obtenção de cápsulas de CDCH**

15 A quantidade de ingredientes da composição de CDCH da invenção na forma de cápsulas está descrita na Tabela 2.

**Tabela 2:** Cápsulas de CDCH

<b>Matéria-prima</b>	<b>Quantidade (%)</b>	<b>Função</b>
cloridrato de moxifloxacino	58,2%	Substância ativa
celulose microcristalina	21,1%	Diluyente
Manitol	11,7%	Diluyente
croscarmelose sódica	5,0%	Desintegrante
Povidona	3,0%	Aglutinante
estearato de magnésio	1,0%	Lubrificante
álcool isopropílico	N/A*	Solvente

N/A\* indica que ocorreu evaporação do composto durante o processo

Processo de fabricação:

O processo de acordo com a invenção compreende as seguintes etapas:

- 5 1. Adicionar ao Granulador as seguintes matérias-primas: cloridrato de moxifloxacino, celulose microcristalina, manitol e croscarmelose sódica (metade da quantidade); e homogeneizar a mistura seca.
2. Em recipiente adequado, dissolver a povidona em álcool isopropílico.
- 10 3. Granular a mistura de pós, obtida na etapa 1, com a solução preparada na etapa 2.
4. Adicionar, aos poucos, álcool isopropílico no Granulador até atingir o ponto ideal de granulação.
5. Classificar o granulado úmido em malha perfurada.
- 15 6. Secar o granulado em estufa.
7. Classificar o granulado seco em malha perfurada e adicionar ao Misturador.
8. Transferir o restante da croscarmelose sódica para o Misturador e homogeneizar.
- 20 9. Classificar o estearato de magnésio em malha perfurada, transferir para o Misturador e homogeneizar.
10. Proceder ao encapsulamento da mistura de pós. .

**EXEMPLO 3: Estudo de Estabilidade de CDCH no Comprimido**  
25 **Obtido no Exemplo 1**

Os comprimidos de CDCH revestidos, obtidos no Exemplo 1 foram submetidos a teste de estabilidade acelerada. As condições de este foram as seguintes: (i) temperatura de 40 +/- 2°C e (ii) umidade relativa de 75 +/- 5%. A quantidade de fármaco íntegro, característica que comprova a estabilidade do fármaco, foi verificada após 90 e após 180 dias. Os resultados de estabilidade aperfeiçoada de composição de cloridrato de moxifloxacino anidro são mostrados na Tabela 3.

10 **Tabela 3:** Teste de Estabilidade de CDCH em Comprimidos revestidos

TESTE	INICIAL	90 DIAS	180 DIAS
Teor de Moxifloxacino (%)	100	99	98
Dureza	15,8 Kp	15,4 Kp	15,5 Kp

#### **EXEMPLO 4: Perfil de Dissolução Comparativo**

Os comprimidos de CDCH revestidos de 400 mg, obtidos no Exemplo 1, foram comparados ao produto de referência Avalox® de 400 mg quanto ao perfil de dissolução.

Foram empregadas as seguintes condições de teste:

Meio de dissolução: Ácido clorídrico 0,1N pH 1,2

Volume da cuba: 900 mL

Aparelho: II (pás)

20 Rotação: 50 rpm

Tempos de coleta: 5, 15, 30, 45, 60 e 75 minutos

Temperatura do banho: 37°C

O resultado é mostrado na Figura 1, sendo  $F_1 = 3,33$  e  $F_2 = 56,86$ . Fica evidente que o perfil de dissolução do

comprimido da presente invenção e o do produto Avalox® são equivalentes.

Todas as publicações e pedidos de patente mencionados na presente descrição são indicativos do nível daqueles especialistas na técnica à qual a invenção se refere. Todas as publicações e pedidos de patente são aqui incorporados a título de referência na mesma extensão como se cada publicação individual ou cada pedido de patente fosse especificamente e individualmente indicado para ser incorporado a título de referência.

Apesar de certas concretizações terem sido descritas, elas foram apresentadas como um modo exemplificativo somente, e não há intenção de limitar o escopo das invenções. De fato, as novas concretizações aqui descritas podem ser concretizadas em uma variedade de outras formas; mais que isso, várias omissões, substituições e mudanças na forma das concretizações aqui descritas podem ser feitas sem se afastar do espírito das invenções. As reivindicações que acompanham esta descrição e suas equivalentes são consideradas como cobrindo tais formas ou modificações na medida em que elas podem estar dentro do escopo e espírito das invenções.

**REIVINDICAÇÕES**

1. Composição farmacêutica sólida compreendendo antibiótico da família das quinolonas caracterizada por compreender:
- 5 (a) uma quantidade eficazmente antibacteriana de dito antibiótico da família das quinolonas ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;
- (b) excipiente farmacologicamente aceitável e compatível com o ingrediente ativo,
- 10 sendo que dita composição é isenta de lactose.
2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o antibiótico da família das quinolonas é selecionado do grupo consistindo de norfloxacino, ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino e
- 15 moxifloxacino.
3. Composição de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o antibiótico da família das quinolonas é moxifloxacino.
4. Composição de acordo com a reivindicação 3,
- 20 caracterizada pelo fato de que o moxifloxacino está na forma anidra.
5. Composição de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o moxifloxacino anidro está na forma de sal cloridrato.
- 25 6. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o excipiente compreende (i) pelo menos um diluente, (ii) pelo menos um desintegrante,

(iii) pelo menos um aglutinante e (iv) pelo menos um lubrificante.

7. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um diluente é  
5 selecionado do grupo consistindo de celulose microcristalina, manitol, amido pré-gelatinizado, fosfato de cálcio anidro, fosfato di- ou tri-básico de cálcio anidro ou monoidratado .

8. Composição de acordo com a reivindicação 6,  
10 caracterizada pelo fato de que o pelo menos um desintegrante é selecionado do grupo consistindo de croscamelose sódica, amidoglicolato de sódio, crospovidona, hiprolose de baixa substituição, amido pré gelatinizado.

9. Composição de acordo com a reivindicação 6,  
15 caracterizada pelo fato de o pelo menos um aglutinante é selecionado do grupo consistindo de povidona, copovidona, hipromelose, hiprolose, amido e amido pré-gelatinizado.

10. Composição de acordo com a reivindicação 6,  
20 caracterizada pelo fato de que o pelo menos um lubrificante é selecionado do grupo consistindo de ácido esteárico e seus sais metálicos, behenato de glicerila, talco, estearil fumarato de sódio e macrogol.

11. Composição de acordo com qualquer uma das  
25 reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de compreender: (a) cloridrato de moxifloxacino anidro e (b) celulose microcristalina, manitol, croscarmelose sódica, povidona e estearato de magnésio.

12. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de compreender: (i) 20-70% de antibiótico da família das quinolonas, (ii) 2 a 10% de aglutinante, (iii) 30-60% de diluente, (iv) 1-10% de desintegrante, e (v) 0,1-5% de lubrificante.

13. Composição de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de compreender: 40-60% de cloridrato de moxifloxacino anidro, 15-25% de celulose microcristalina, 5-15% de manitol, 0,5-1,5% de estearato de magnésio, 3-6% de croscarmelose sódica e 2-4% de povidona.

14. Composição de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de compreender: 50-60% de cloridrato de moxifloxacino anidro, 18-23% de celulose microcristalina, 11-12% de manitol, 1,0-1,5% de estearato de magnésio, 4-5% de croscarmelose sódica e 2,5-3,5% de povidona.

15. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizada pelo fato de estar na forma de grânulos, comprimido revestido ou de cápsula.

16. Composição de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de estar na forma de comprimido revestido, sendo o revestimento constituído por macrogol, hipromelose, óxido de ferro vermelho e dióxido de titânio.

17. Processo de obtenção da composição farmacêutica sólida como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, dito processo caracterizado por compreender as etapas de: (a) misturar e homogeneizar, em granulador, o princípio

ativo e o pelo menos um diluente e o pelo menos um desintegrante; (b) dissolver pelo menos um aglutinante em um solvente orgânico selecionado do grupo consistindo de álcool isopropílico, acetona, etanol, diclorometano ou misturas dos mesmos; (c) granular a mistura seca da etapa (a) com a solução da etapa (b); (d) classificar e secar, em temperatura adequada, o granulado da etapa (c) (e) classificar o granulado seco; (f) misturar e homogeneizar o granulado da etapa (e) com uma quantidade adicional de desintegrante e lubrificante para obtenção da composição em forma de grânulos.

18. Processo de acordo com a reivindicação 17 caracterizado pelo fato de adicionalmente incluir as etapas de: (g) comprimir a mistura seca granulada da etapa (f); e (h) preparar mistura de revestimento utilizando um solvente orgânico selecionado do grupo consistindo de álcool isopropílico, acetona, etanol, diclorometano ou misturas dos mesmos e revestir os comprimidos obtidos na etapa (g) para a obtenção de comprimido revestido.

20 19. Processo de acordo com a reivindicação 17 caracterizado pelo fato de adicionalmente incluir a etapa de: (i) encapsular, em cápsulas de gelatina dura, a mistura seca granulada da etapa (f) para a obtenção de cápsulas.

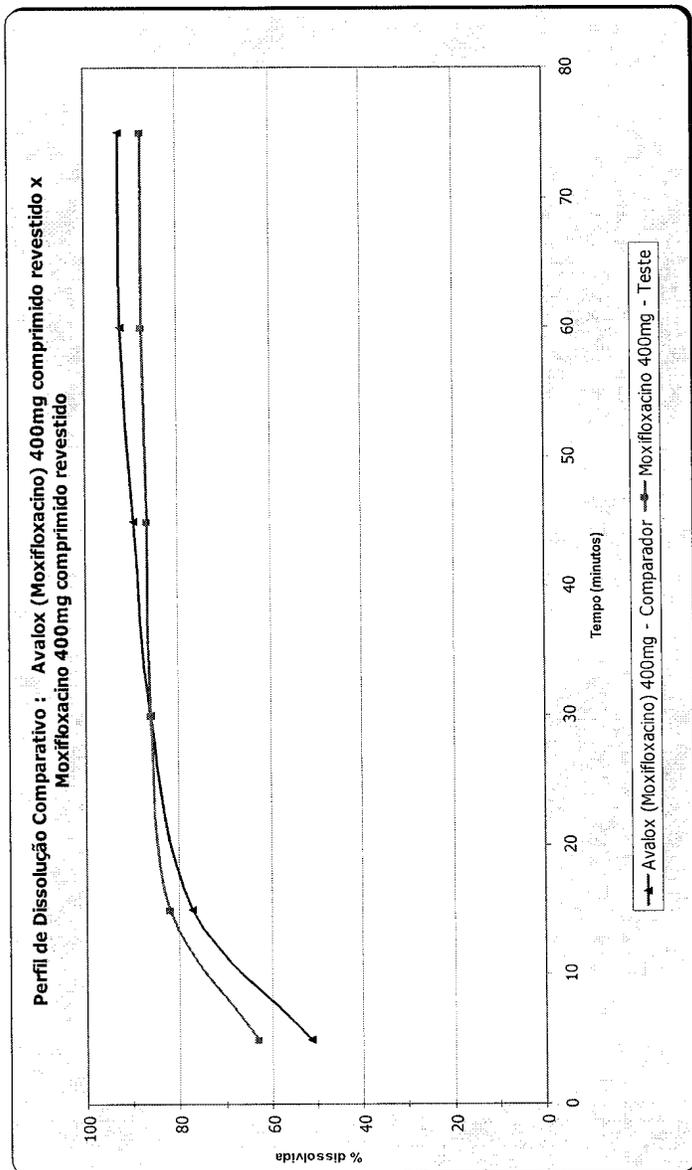


FIGURA 1

**RESUMO****COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA COMPREENDENDO ANTIBIÓTICO DA FAMÍLIA DAS QUINOLONAS E PROCESSO DE SUA OBTENÇÃO**

A presente invenção objetiva proporcionar uma  
5 composição farmacêutica sólida compreendendo: (a) uma  
quantidade eficazmente antibacteriana de antibiótico da  
família das quinolonas, preferencialmente, moxifloxacino ou  
um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; e (b) veículo  
ou excipientes farmacologicamente aceitáveis e compatíveis  
10 com o ingrediente ativo, dito excipiente sendo isento de  
lactose.

A invenção também inclui um processo de obtenção de  
uma composição farmacêutica sólida compreendendo, como  
princípio ativo, um antibiótico da família das quinolonas,  
15 sendo que dito processo compreende as etapas de: (a)  
misturar e homogeneizar, em granulador, o princípio ativo e  
os excipientes secos, ou seja, o pelo menos um diluente e o  
pelo menos um desintegrante; (b) dissolver o pelo menos um  
aglutinante em um solvente orgânico selecionado do grupo  
20 consistindo de álcool isopropílico, acetona, etanol,  
diclorometano ou misturas dos mesmos; (c) granular a  
mistura seca da etapa (a) com a solução da etapa (b); (d)  
classificar e secar, em temperatura adequada, o granulado  
da etapa (c) (e) classificar o granulado seco; (f) misturar  
25 e homogeneizar o granulado da etapa (e) com uma quantidade  
adicional de desintegrante para obtenção da composição da  
invenção.