



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

(21) **PI0614586-8 A2**

(22) Data de Depósito: 06/06/2006
(43) Data da Publicação: 05/04/2011
(RPI 2100)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/4025

(54) Título: **FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS SÓLIDAS, SEMI-SÓLIDAS, EM SUSPENSÃO, EM SOLUÇÃO, EM EMULSÃO OU EM XAROPE CONTENDO CLINDAMICINA E UM OU MAIS DOS MEMBROS DA FAMÍLIA DOS AZÓIS**

(30) Prioridade Unionista: 12/08/2005 MX PA/A/2005/008571

(73) Titular(es): WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE AG

(72) Inventor(es): Aracely Álvarez Álvarez, Josefina Santos Murillo, Maria Elena García Armenta, Martín Omar García Alcala, Patricia García Armenta, Victor Guillermo Álvarez Ochoa

(74) Procurador(es): ORLANDO DE SOUZA

(86) Pedido Internacional: PCT MX2006000046 de 06/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/021167 de 22/02/2007

(57) Resumo: FORMULAÇÕES FARMACEUTICAS SÓLIDAS, SEMI-SÓLIDAS, EM SUSPENSAO, EM SOLUCAO, EM EMULSAO OU EM XAROPE CONTENDO CLINDAMICINA E UM OU MAIS DOS MEMBROS DA FAMÍLIA DOS AZOIS A presente invenção está relacionada com a indústria farmacêutica em geral e com a indústria farmacêutica produtora de diversas formulações farmacêuticas contendo clindamicina. Basicamente o invento consiste em formulações farmacêuticas sólidas contendo clindamicina caracterizadas por compreender (a) um ou mais membros da família dos azóis, (b) um ou mais agentes diluentes, (c) um ou mais agentes desintegrantes, (d) um ou mais agentes aglutinantes, (e) um ou mais agentes de solventes, (f) um ou mais agentes lubrificantes (g) um ou mais agentes anti-aderentes, (h) um ou mais agentes solubilizantes, (i) um ou mais agentes tenso ativos, (j) um ou mais agentes emulsificantes, (k) um ou mais agentes edulcorantes, (l) um ou mais agentes flavorizantes e/ou essências, (m) um ou mais agentes antioxidantes, (n) um ou mais agentes antimicrobianos, e (o) um ou mais agentes de viscosidade.

FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS SÓLIDAS, SEMI-SÓLIDAS, EM
SUSPENSÃO, EM SOLUÇÃO, EM EMULSÃO OU EM XAROPE CONTENDO
CLINDAMICINA E UM OU MAIS DOS MEMBROS DA FAMÍLIA DOS AZÓIS
CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção está relacionada com a indústria farmacêutica em geral e com a indústria farmacêutica produtora de diversas formulações farmacêuticas contendo clindamicina e um ou mais dos membros da família dos azóis.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 As formas farmacêuticas sólidas são preparados que contêm os princípios ativos e aditivos geralmente em forma discóide, fissurados ou não fissurados, moldados e de tamanho variado obtido por compressão de pós ou grânulos, em tabletes, cápsulas, adesivos, óvulos, pérolas,
15 supositórios, trociscos ou pastilhas.

Uma solução é um preparado líquido, transparente e homogêneo, obtido por dissolução dos princípios ativos e aditivos em água e que se utiliza para o uso externo e interno.

20 Um semi-sólido é um preparado que até certo ponto é um sólido; tendo uma rigidez e uma viscosidade intermediária entre um sólido e um líquido.

Um xarope é uma solução aquosa com alta concentração de carboidratos tais como: sacarose, sorbitol, dextrose,
25 etc. de consistência viscosa quando se encontra dissolvido os princípios ativos e aditivos.

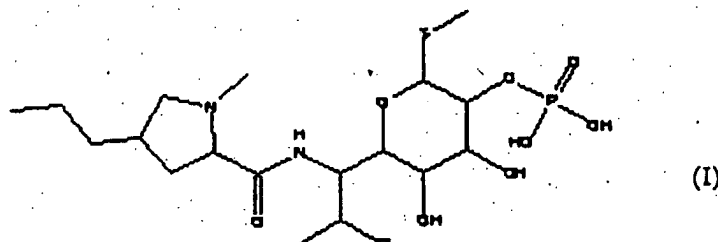
As suspensões são aquelas que consistem em um sistema disperso, composto de duas fases, as quais contêm os princípios ativos e aditivos. Uma das fases, a contínua ou
30 externa é geralmente um líquido ou um semi-sólido e a fase

dispersa ou interna, está constituída de sólidos (princípios ativos) insolúveis, mas dispersáveis na fase externa.

Uma emulsão é um sistema heterogêneo constituído por dois líquidos não miscíveis entre si, no qual a fase dispersa está composta de pequenos glóbulos distribuídos no veículo no qual são imiscíveis. Os princípios ativos podem estar na fase externa ou interna.

As micoses são afecções cutâneas conseqüentes do parasitismo por "fungos" dos quais existem três tipos, as superficiais, intermediárias, como com a Cândida, e profundas. Graças a Cândida A., as micoses genitais constituem uma das causas mais comuns de fluxo vaginal, sendo o fungo mais frequentemente encontrado como responsável. As infecções por Cândida A., não dependem de um contágio externo já que este microorganismo forma parte da flora normal da região genital, observando-se que entre 20 - 60 % das mulheres sadias são portadoras intestinais e em torno de 10% são portadoras vaginais. Sem o desenvolvimento da infecção pela aparição de certos fatores que favorecem o crescimento do fungo.

A Clindamicina é a Metil-6-amino-7-cloro-6,7,8-trioxi-N-[(2S,4R)-1-metil-4-propilprolil]-L-treo-D-galactooctopiranosida, e se pode representar pela fórmula (I).



O composto da fórmula (I) é conhecido por sua atividade farmacológica antibiótica que atua diretamente

30

unindo-se a subunidade 50S do ribossomo da bactéria, inibindo a síntese de proteínas. Sua ação é predominantemente bacteriostática de amplo espectro, mas especificamente contra bactérias anaeróbias Gram(+).

5 Os azóis são compostos heterocíclicos aromáticos de cinco átomos, no qual se encontram substituídos grupos metileno por átomos de nitrogênio, e segundo o número de nitrogênios se classificam em azóis, diazóis (Imidazol), triazóis ou tetrazóis. Assim, de acordo com algumas
10 mudanças na sua molécula, podem ser classificados em:

1.- Imidazóis; estes são aqueles que apresentam uma diferença na distância entre o imidazol e o átomo de carbono assimétrico. Além de que o anel benzeno unido ao átomo de carbono assimétrico apresenta um cloro. (Quadro
15 II)

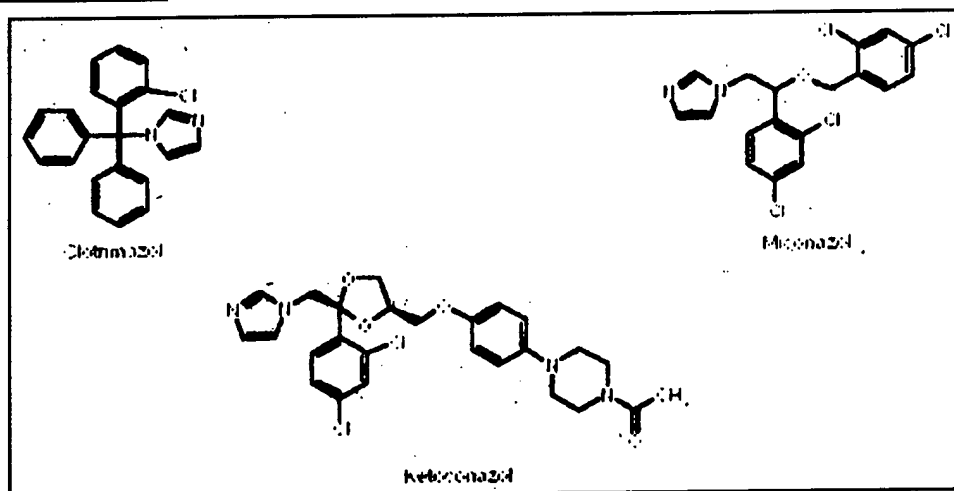
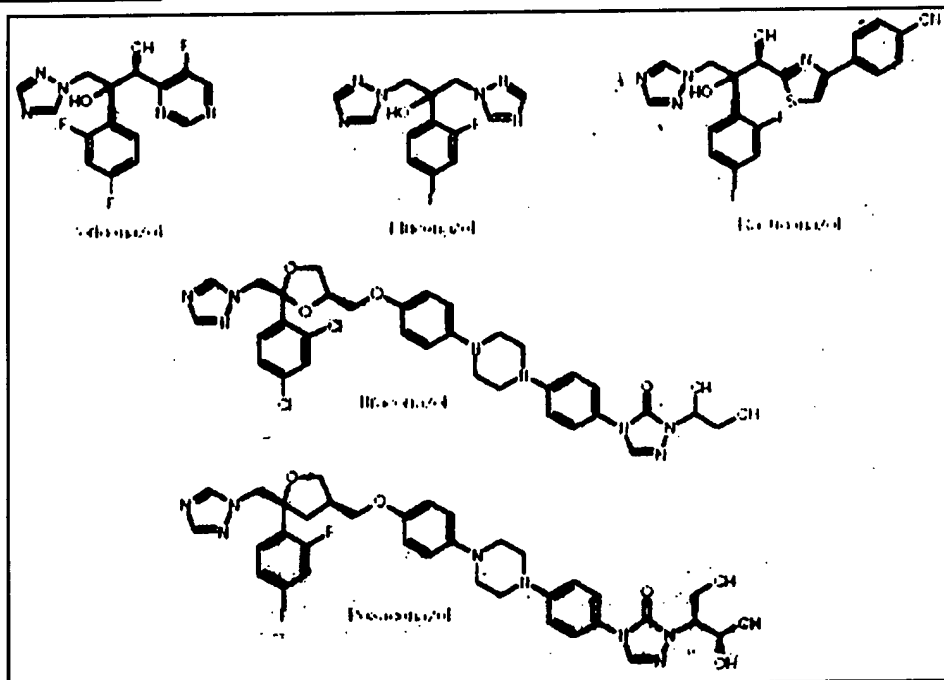
2.- Triazóis; são aqueles que apresentam um anel de triazol e um átomo de flúor no lugar do cloro no anel benzeno unido ao átomo de carbono assimétrico. Além disso, também apresenta uma diferença na distância entre o triazol e o átomo do carbono assimétrico. (Quadro III)
20

3.- Oxazóis; que são os que apresentam oxigênio dos quais, os mais utilizados são os Imidazóis e Triazóis; assim mesmo estas duas subfamílias apresentam uma grande quantidade de compostos, apresentando a continuação alguns
25 destes, sem ser limitativos para estas formulações farmacêuticas. (Tabela No. 1)

Tabela No. 1

IMIDAZÓIS		TRIAZÓIS
Clotrimazol	Miconazol	Itraconazol

Tioconazol	Oxiconazol	Fluconazol
Econazol	Bifonazol	Terconazol
Cetoconazol	Isoconazol	
Omoconazol	Butoconazol	

Quadro IIQuadro III

O composto dos quadros (II) e (III) são conhecidos por sua atividade farmacológica como antifúngicos, que atuam inibindo a atividade do citocromo P450_{14DM} do fungo, também denominada lanosterol 14- α -desmetilasa ou CYP51. Esta

enzima catalisa a eliminação do grupo 14-metil (c-32) de lanosterol mediante três reações sucessivas de monooxigenação. As azotes se unem ao grupo heme do citocromo e bloqueiam a desmetilação de lanosterol a ergosterol, composto essencial da membrana celular dos fungos que regula a fluidez e permeabilidade desta parede, assim como a atividade das enzimas unidas a elas. Como consequência desta inibição se altera a membrana do fungo e se acumulam alguns compostos não desmetilados, o qual ocasiona a inibição do crescimento dos fungos.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Portanto, a presente invenção proporciona novas formulações que compreendem: (a) clindamicina, (b) um ou mais membros da família dos azóis, (c) um ou mais agentes diluentes, (d) um ou mais agentes desintegrantes, (e) um ou mais agentes aglutinantes, (f) um ou mais agentes de solventes, (g) um ou mais agentes lubrificantes (h) um ou mais agentes anti-aderentes, (i) um ou mais agentes solubilizantes, (j) um ou mais agentes tenso ativos, (k) um ou mais agentes emulsificantes, (l) um ou mais agentes edulcorantes, (m) um ou mais agentes flavorizantes e/ou essências, (n) um ou mais agentes antioxidantes, (o) um ou mais agentes antimicrobianos, (p) um ou mais agentes de viscosidade, (q) e (r) qualquer outro aditivo que favoreça a formulação.

A concentração do fármaco na formulação se encontra em uma proporção de 0,001% a 85,0%, preferivelmente de 0,05 a 40,0% para a clindamicina e em uma proporção de 0,001% a 50,0%, preferivelmente de 0,01 a 50,0% para os azóis.

A presente invenção se caracteriza pelo fato dos

fármacos combinados na mesma podem encontrar-se como sua base anidra ou hidratada ou como um sal fisiologicamente aceitável.

A forma farmacêutica pode conter uma série de aditivos ou excipientes como, por exemplo, agentes diluentes como a lactose, manitol, dextrose, sacarose, sucrose, fosfato de cálcio, celulose microcristalina, sulfato de cálcio, kaolin, açúcar comprimido, amido de milho, entre outros.

O agente diluente pode encontrar-se em uma proporção desde 5 % a 99 %. Agentes desintegrantes são o amido de milho, ácido algínico, celulosas e seus derivados, polividona, croscarmelosa de sódio, amido glicolato de sódio, entre outros. O agente desintegrante pode encontrar-se desde 0,0001 % a 25,0 %.

Agentes aglutinantes são polivinilpirrolidona, tragacanto, acácia, amido, metilcelulose, entre outros. O agente aglutinante pode encontrar-se desde 0,01% a 10,0%. Agentes dissolventes polares e não polares são: água, álcool etílico, acetona, miristato de isopropila, polioxipropilenos, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, sorbitol a 70%, polietilenglicóis, azeites minerais, petrolato, lanolina, ceras vegetais, ceras animais, azeites vegetais como azeite de oliva, de algodão, de milho, entre outros, preferivelmente aplicados o álcool etílico, solução de sorbitol a 70 %, azeites vegetais e dissolventes polares como a água. A formulação final pode conter de um 1 % a 95% peso/vol do dissolvente. Agentes lubrificantes como o ácido esteárico, estearato e talco, entre outros.

O agente lubrificante pode encontrar-se em uma

proporção desde 0,0001 % a 10,0 %

Agentes anti-aderentes como o dióxido de silício coloidal, sulfato de cálcio, cloreto de cálcio, talco, amido de milho, entre outros. O agente anti-aderente pode
5 encontrar-se em uma proporção desde 0,0001% a 10,0%. Agentes solubilizantes como povidona, ciclodextrinas; n-metilglucamina, lecitina, monoetanolamina, glicina, benzoato de bencila, poloxâmeros, polioxietileno alquil éteres, entre outros.

10 O agente solubilizante pode encontrar-se em uma proporção desde 0,0001% a 50,0 %.

Um ou mais agentes tenso ativos como o laurato de sódio, oleato de sódio, laurilsulfato de sódio, colato de sódio, desoxicolato de sódio, diamilsulfosuccinato de
15 sódio, dioctilsulfosuccinato de sódio, poloxâmeros, lecitina, brometo de tetradeciltrimetilamônio, cloreto de hexadecilpiridínio, polysorbato 20, polysorbato 60, entre outros.

O agente tenso ativo pode encontrar-se em uma
20 proporção desde 0,0001% a 30 %.

Agentes emulsificantes como a goma arábica, tragacanto, alginatos, condrus, pectina, silicato de alumínio, bentonita, silicato de alumínio magnésico, sulfato de dodecil sódico, cloreto de benzalcônio,
25 monoestearato de sorbitan polioxietileno, monoestearato 400 de polietilenglicol, etilenglicol diestearato, 400 de polietilenglicol, etilenglicol diestearato, triestearato de sorbitan, sorbitan monopalmitato, monoestearato de dietilenglicol, oleato de sódio, oleato de potássio, lauril
30 sulfato de sódio, entre outros. O agente emulsificante pode

encontrar-se desde 0,0001% a 10%.

Agentes edulcorantes como o aspartamo, acesulfamo k, dextrose, frutose, glicose, manitol, sorbitol, açúcar, sacarose, entre outros. O agente edulcorante pode
5 encontrar-se em uma proporção desde 0,0001% a 60,0%.

Agentes flavorizantes, como o mentol, vanilina, canela, sorbitol, ácido cítrico, essência sabor cereja, essência sabor laranja, essência sabor abacaxi, essência
10 sabor pêssego, essência sabor uva, essência sabor morango, entre outros. O agente flavorizante pode encontrar-se em uma proporção desde 0,0001% a 5.0%.

Agentes antioxidantes como o edetato disódico (E.D.T.A.), ácido ascórbico, butilhidroxitolueno (BHT), tocoferóis, bisulfito de sódio ou metabisulfito de sódio,
15 ácido gálico, propilgalato, ascorbil palmitato, entre outros. O agente antioxidante pode encontrar-se em uma proporção desde 0,0001 % a 20,0 %.

Agentes antimicrobianos como o ácido sórbico, sorbato de potássio, benzoato de potássio, clorobutanol, p-
20 hidroxibenzoato de metila, p-hidroxibenzoato de propila, timerosal entre outros. O agente antimicrobiano pode encontrar-se em uma proporção desde 0,0001% a 5.0% peso/vol.

Agentes de viscosidade como acácia, ágar, ácido
25 algínico, povidona, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose de cálcio, pectina, gelatina, goma guar, goma xantana, carbômero, bentonita, hidroxipropilcelulose, entre outros, preferivelmente carboximetilcelulose de sódio. A formulação
30 final pode conter de 0,0001% a 10,0% do agente de

viscosidade.

A formulação pode conter ainda outros componentes como o agente flocculante como cloreto de sódio ou cloreto de potássio; agentes de tonicidade como cloreto de sódio, cloreto de potássio, dextrose, manitol, entre outros. Um sistema tamponante de pH como os fosfatos, citratos, carbonatos, bicarbonatos, acetatos, lactatos, entre outros. Agentes alcalinizantes ou acidificantes como são hidróxido de sódio, bicarbonato de sódio, monoetanolamina, trietanolamina, ácido clorídrico, ácido cítrico, ácido acético, entre outros. Agentes aglutinantes como a polividona, tragacanto, acácia, amido, metilcelulose, entre outros. Recobertas como os metacrilatos, derivados de celulose, combinação de polímeros e polissacarídeos para a recoberta peliculada com solventes aquosos ou orgânicos, com corantes, flavorizantes, açúcares e qualquer outro ingrediente que seja utilizado para aplicações de películas, recoberto e em drágeas. Cápsulas de gelatina macia ou de gelatina dura, entre outros.

As formulações podem estar contidas em: embalagens de capacidade adequada que vão desde 1 mL até 150 mL, fabricados de polietileno de alta e/ou baixa densidade, polietileno tereftalato, cloreto de polivinila, polipropileno, poliestireno, vidro tipo I, II, III e IV, entre outros, com ou sem cor. A tampa poderá ser inviolável, de rosca, tampa a tampa, a prova de crianças, fabricadas de polietileno de alta e/ou baixa densidade, polietileno tereftalato, cloreto de polivinila, polipropileno, poliestireno, com ou sem cor. Em embalagem de bolha de cloreto de polivinila (P.V.C.) desde 200 µ a

250 p., que pode ou não estar recoberto de cloreto de polivilideno (P.V.D.C.) de 25 g/m² até 120 g/m² e aderido com papel alumínio ou em papel celopoli.

5 A preparação das diferentes formas farmacêuticas se realiza com a mistura dos ativos com os correspondentes aditivos, nas concentrações adequadas.

10 A clindamicina é absorvida rápida e extensamente, já que cerca de 90% da dose por via oral é absorvida pelo trato gastrintestinal e se apresenta em concentrações plasmáticas de 2 a 3 mg/mL uma hora depois de haver sido administrada uma dose de 150 mg. Sua adsorção não se vê afetada pela presença de alimento no estômago, mas encontra-se diminuída. Como 90% da clindamicina presente no sangue se encontra unida a proteínas plasmáticas e quando
15 se administra por via vaginal cerca de 5% é absorvida em nível sistêmico.

Todos os azóis se absorvem bem através da administração por via oral, que se observa em uma biodisponibilidade próxima a máxima (>90%), a exceção de
20 itraconazol, cuja biodisponibilidade oscila em torno de 50%. Este processo se efetua a uma velocidade rápida, alcançando-se a concentração máxima de voriconazol e fluconazol antes de duas horas, enquanto com itraconazol se retarda em até quatro horas. Os fármacos azóis se
25 distribuem amplamente pelo organismo, com volumes de distribuição de voriconazol entre 2 e 4,6 L/kg, itraconazol em torno de 10,7 L/kg e fluconazol entre 0,7 e 1 L/kg. Estes números superam bastante o conteúdo de água corporal, o que indica uma retenção tecidual maior por parte do
30 fármaco. Com exceção do itraconazol a união a proteínas é

baixa. A eliminação apresenta as maiores diferenças entre os distintos azóis; por exemplo, o fluconazol é de maior proporção pela urina, enquanto o itraconazol e o voriconazol são majoritariamente mediante metabolismo hepático.

Para o tratamento da micose vaginal se recomenda o uso de 80 – 400 mg de clindamicina cada 24 horas em adultos. No caso dos azóis se recomenda de 100 - 400 mg cada 24 horas em adultos. O tratamento indicado pela seguinte invenção é de 100 mg de clindamicina e 125 mg de um ou mais dos membros da família dos azóis por cada 5 gramas de creme cada 24 horas em adultos.

Assim a presente invenção proporciona uma formulação farmacêutica sólida, semi-sólida, em suspensão, em solução, em emulsão ou em xarope que proporciona 0,25 mg a 2000,00 mg de clindamicina e 0,50 mg a 2500,00 mg de um ou mais membros da família dos azóis em doses adequadas.

EXEMPLOS

Os seguintes exemplos com caráter de não limitantes servem para ilustrar a presente invenção:

EXEMPLO 1

Azóis	7,50 % peso/peso
Clindamicina fosfato	0,13 % peso/peso
Lactose monohidratada	25,00 % peso/peso
Celulose microcristalina PH 101	25,00 % peso/peso
Celulose microcristalina PH 102	35,37 % peso/peso
Amido glicolato de sódio	3,00 % peso/peso
Polividona	3,00 % peso/peso
Estearato de magnésio	1,00 % peso/peso
A preparação da pastilha se realiza da seguinte	

maneira: se mistura a clindamicina fosfato com a lactose monohidratada, celulose microcristalina PH 101 e o amido glicolato de sódio, se adiciona a polividona e separadamente, se mistura a celulose microcristalina PH 102 e aos azóis e se adiciona a primeira mistura gradualmente. Finalmente se adiciona o estearato de magnésio e se mistura. Procede-se ao empastilhamento.

EXEMPLO 2

	Clindamicina fosfato	6,00 % peso/peso
10	Azóis	0,10 % peso/peso
	Lactose monohidratada	20,00 % peso/peso
	Celulose microcristalina PH 101	20,00 % peso/peso
	Celulose microcristalina PH 102	48,10 % peso/peso
	Amido glicolato de sódio	2,40 % peso/peso
15	Polividona	2,40 % peso/peso
	Estearato de magnésio	1,00 % peso/peso

A preparação do pó se realiza da seguinte maneira: se mistura os azóis com a lactose monohidratada, em separado, a celulose microcristalina PH 101 e o amido glicolato de sódio, se adiciona a polividona e mistura-se, se adiciona ainda a celulosa microcristalina PH 102 e a clindamicina fosfato e este se adiciona à primeira mistura gradualmente. Finalmente se adiciona o estearato de magnésio e se mistura. Procede-se a encapsulação.

EXEMPLO 3

25	Clindamicina base	6,50 % peso/vol
	Azóis	6,50 % peso/vol
	Poloxamero 188	1,00 % peso/vol
	Sacarose	30,00 % peso/vol
30	Carboximetilcelulose de sódio	0,50 % peso/vol

Sabor pêssego	1,50 % peso/vol
Benzoato de sódio	0,25 % peso/vol
Água purificada c.b.p.	100,00 % peso/vol

A preparação da suspensão se realiza da seguinte
 5 maneira: em uma porção de água dissolva a sacarose e o
 poloxâmero 188; adicione a clindamicina base até completa
 incorporação. Em outra porção de água disperse a
 carboximetilcelulose de sódio e adicione o sabor pêssego,
 os azóis e o benzoato de sódio. Adicione esta mistura
 10 lentamente ao primeiro passo.

EXEMPLO 4

Clindamicina base	0,20 % peso/peso
Azóis	0,05 % peso/peso
Poloxâmero 188	0,50 % peso/peso
15 Carbômero	10,00 % peso/peso
Hidróxido de sódio	5,00 % peso/peso
Álcool etílico 96°	4,00 % peso/peso
Propilparabeno	2,00 % peso/peso
Metilparabeno	0,01 % peso/peso
20 Água purificada, qsp	80,00% peso/peso

A preparação de uma quantidade de água purificada
 disperse o total do carbômero, uma vez disperso, em
 separado, dissolva o hidróxido de sódio e adicione-o
 lentamente sob agitação constante ao carbômero. Em outra
 25 quantidade de água purificada adicionada ao álcool etílico
 96° e dissolva o propilparabeno, o metilparabeno,
 poloxâmero 188, o ou azóis e a clindamicina base. Adicione
 a solução que contém os ativos à matriz e agite até
 homogeneizar.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulações, farmacêuticas sólidas contendo clindamicina caracterizadas por compreender (a) um ou mais membros da família dos azóis, (b) um ou mais agentes
5 diluentes, (c) um ou mais agentes desintegrantes, (d) um ou mais agentes aglutinantes, (e) um ou mais agentes de solventes, (f) um ou mais agentes lubrificantes (g) um ou mais agentes anti-aderentes, (h) um ou mais agentes solubilizantes, (i) um ou mais agentes tenso ativos, (j) um
10 ou mais agentes emulsificantes, (k) um ou mais agentes edulcorantes, (l) um ou mais agentes flavorizantes e/ou essências, (m) um ou mais agentes antioxidantes, (n) um ou mais agentes antimicrobianos, e (o) um ou mais agentes de viscosidade.

15 2. Formulações farmacêuticas sólidas contendo clindamicina, de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas pelo fato da concentração do fármaco na formulação se encontrar em uma proporção de 0,001% a 95,0%, preferivelmente de 0,05 a 40,0% para a clindamicina e a
20 uma proporção de 0,001% a 50,0%, preferivelmente de 0,01 a 50,0% para os azóis.

3. Formulações farmacêuticas sólidas contendo clindamicina, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizadas pelo fato dos fármacos combinados na mesma
25 poderem encontrar-se como sua base anidra ou hidratada ou como um sal fisiologicamente aceitável.

4. Formulações farmacêuticas sólidas contendo clindamicina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizadas pelo fato de conter a) um ou mais
30 agentes diluentes como lactose, manitol, fosfato de cálcio,

celulose microcristalina, sulfato de cálcio, açúcar compressível, amido de milho, entre outros; b) agentes desintegrantes como amido de milho, ácido algínico, celulosas e seus derivados, povidona, croscarmelosa de sódio, amido glicolato de sódio, entre outros; c) agentes aglutinantes como polividona, tragacanto, acácia, amido, metilcelulose, entre outros; d) agentes dissolventes polares e não polares como: água, álcool etílico, miristato de isopropila, polioxipropilenos, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, sorbitol a 70%, polietilenglicóis, óleos minerais, petrolato, lanolina, ceras vegetais, ceras animais, óleos vegetais como azeite de oliva, de algodão, de milho, entre outros; e) agentes lubrificantes como ácido esteárico, estearato e talco; f) agentes anti-aderentes como, dióxido de silício coloidal, sulfato de cálcio, cloreto de cálcio, talco, amido de milho, entre outros.

5. Formulações farmacêuticas sólidas contendo clindamicina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4, caracterizadas pelo fato das formas farmacêuticas sólidas poderem conter entre outros componentes recobertos como os metacrilatos, derivados de celulose, combinação de polímeros e polissacarídeos para o recobrimento pelliculado com solventes aquosos ou orgânicos, com corantes, flavorizantes, açúcares e qualquer outro ingrediente que seja utilizado para aplicações de películas, recobrimento e drágea e cápsulas de gelatina mole ou de gelatina dura, entre outros.

6. Formulações farmacêuticas sólidas contendo clindamicina, de acordo com qualquer uma das reivindicações

1, 2, 3 ou 4, caracterizadas pelo fato das formas farmacêuticas sólidas podem estar contidas em embalagens fabricados de um material escolhido entre o conjunto formado por polietileno de alta e/ou baixa densidade, poliotileno tereftalato, cloreto de polivinila, polipropileno, poliestireno, vidro tipo I, II, III e IV, com ou sem cor; a tampa poderá ser do tipo selecionado entre tampa inviolável, de rosca, tampa a tampa, a prova de crianças, fabricadas de material selecionado entre o polietileno de alta e/ou baixa densidade, polietileno tereftalato, cloreto de polivinila, polipropileno, poliestireno, com ou sem cor; em embalagem selecionado de entre embalagem de bolha de cloreto de polivinila (P.V.C.) desde 200 μ a 250 μ , sem recobrimento ou recoberto de cloreto de polivilideno (P.V.D.C.) de 25 g/m² até 120 g/m² e aderido com papel alumínio ou em papel celopoli.

7. Formulações farmacêuticas sólidas contendo clindamicina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, caracterizadas pelo fato da forma farmacêutica semi-sólida, em suspensão, em solução, em emulsão ou xarope, que contém 1 ou mais agentes dissolventes polares e não polares como: água, álcool etílico, miristato de isopropila, polioxipropilenos, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, sorbitol a 70%, polietilenglicóis, óleos minerais, petrolato, lanolina, ceras vegetais, ceras animais, óleos vegetais como azeite de oliva, de algodão, de milho, entre outros, preferivelmente os empregados são o álcool etílico, solução de sorbitol a 70 %, óleos vegetais e dissolventes polares como a água; agentes solubilizantes como polvidona,

ciclodextrinas, n-metilglucamína, lecitina, monoetanolamina, glicina, benzoato de bencilo, poloxâmeros, polioxietileno alquil éteres, entre outros; um ou mais agentes tenso ativos como o laurato de sódio, oleato de sódio, laurilsulfato de sódio, colato de sódio, desoxicolato de sódio, diamilsulfosuccinato de sódio, dioctilsulfosuccinato de sódio, poloxâmeros, lecitina, brometo de tetradeciltrimetilamônio, cloreto de hexadecilpiridínio, polisorbato 20, polisorbato 60, entre outros; agentes emulsificantes como goma arábica, tragacanto, alginatos, condrus, pectina, silicato de alumínio, bentonita, silicato de alumínio magnésico, dodecil sulfato sódico, cloreto de benzalcônio, monoestearato de sorbitan polioxietileno; monoestearato 400 de polietilenglicol, etilenglicol diestearato, triestearato de sorbitan, sorbitan monopalmitato, monoestearato de dietilenglicol, oleato de sódio, oleato de potássio, lauril sulfato de sódio, entre outros; agentes edulcorantes como aspartame, acesulfame k, dextrose, frutose, glicose, manitol, sorbitol, açúcar, sacarose, entre outros; agentes flavorizantes, como mentol, vanilina, canela, sorbitol, ácido cítrico, essência sabor cereja, essência sabor laranja, essência sabor pêssego, essência sabor uva, essência sabor morango, entre outros; agentes antioxidantes como o edetato dissódico (E.D.T.A.), ácido ascórbico, butilhidroxitolueno (BHT), tocoferóis, bissulfito de sódio ou metabisulfito de sódio, ácido gálico, propilgalato, ascorbil palmitato, entre outros; agentes antimicrobianos como o ácido sórbico, benzoato de potássio, clorobutanol, p-hidroxibenzoato de metila, p-hidroxibenzoato de propila,

timarosal entre outros; agentes de viscosidade como acácia, ágar, ácido algínico, povidona, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose de cálcio, pectina, gelatina, goma guar, goma xantana, carbômero, bentonita, hidroxipropilcelulose, entre outros.

8. Formulações farmacêuticas sólidas contendo clindamicina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, caracterizadas pelo fato de formas farmacêuticas semi-sólida, em suspensão, em solução, em emulsão ou em xarope podem conter ainda outros componentes como um agente flocculante como cloreto de sódio ou cloreto de potássio; agentes de tonicidade como cloreto de sódio, cloreto de potássio, dextrose, manitol, entre outros; um sistema tamponante de pH como os fosfatos, citratos, carbonatos, bicarbonatos, acetatos, lactatos, entre outros; agentes alcalinizantes ou acidificantes como o hidróxido de sódio, bicarbonato de sódio, monoetanolamina, trietanolamina, ácido clorídrico, ácido cítrico, ácido acético, entre outros; agentes aglutinantes como polividona, tragacanto, acácia, amido, metilcelulose, entre outros.

9. Formulações farmacêuticas sólidas contendo clindamicina, de acordo com a reivindicação 8, caracterizadas pelo fato de estar contida em: embalagem de capacidade adequada que vai desde 1 mL até 150 mL, fabricados de polietileno de alta e/ou baixa densidade, polietileno tereftalato, cloreto de polivinila, polipropileno, poliestireno, vidro tipo I, II, III e IV, entre outros, com ou sem cor; a tampa poderá ser inviolável, de rosca, tampa a tampa, à prova de crianças,

fabricadas de polietileno de alta e/ou baixa densidade, polietileno tereftalato, cloreto de polivinila, polipropileno, poliestireno, com ou sem cor; ainda são incluídos auxiliares de doseificação tais como esponjas
5 doseificadoras, vasos dosificadores, pipetas, seringas, insertos fabricados com materiais como polietileno de alta e/ou baixa densidade, polietileno tereftalato, cloreto de polivinila, polipropileno, poliestireno, entre outros, com ou sem cor.

- 10 10. Formulações farmacêuticas sólidas contendo clindamicina, de acordo com a reivindicação 8, caracterizadas pelo fato de proporcionar 0,25 mg a 2000,00 mg de clindamicina e 0,50 mg a 2500,00 mg de um ou mais membros da família dos azóis em doses adequadas.

FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS SÓLIDAS, SEMI-SÓLIDAS, EM
SUSPENSÃO, EM SOLUÇÃO, EM EMULSÃO OU EM XAROPE CONTENDO
CLINDAMICINA E UM OU MAIS DOS MEMBROS DA FAMÍLIA DOS AZÓIS

A presente invenção está relacionada com a indústria
5 farmacêutica em geral e com a indústria farmacêutica
produtora de diversas formulações farmacêuticas contendo
clindamicina. Basicamente o invento consiste em formulações
farmacêuticas sólidas contendo clindamicina caracterizadas
por compreender (a) um ou mais membros da família dos
10 azóis, (b) um ou mais agentes diluentes, (c) um ou mais
agentes desintegrantes, (d) um ou mais agentes
aglutinantes, (e) um ou mais agentes de solventes, (f) um
ou mais agentes lubrificantes (g) um ou mais agentes anti-
aderentes, (h) um ou mais agentes solubilizantes, (i) um ou
15 mais agentes tenso ativos, (j) um ou mais agentes
emulsificantes, (k) um ou mais agentes edulcorantes, (l) um
ou mais agentes flavorizantes e/ou essências, (m) um ou
mais agentes antioxidantes, (n) um ou mais agentes
antimicrobianos, e (o) um ou mais agentes de viscosidade.