



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 04-44562

54. TÍTULO Formulaciones de Astringencia directamente
compresibles

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AGIK 31/7052

71. SOLICITANTE Pfizer Products Inc

Eastern point Road Groton connecticut 06340
DOMICILIO Estados Unidos de America

74. APODERADO Carlos R Olarte

22. BOGOTÁ, D. C., Mayo 14 2004

09/58

OLARTE RAISBECK



Radicación: 04044562 00000000 Folios: 185
Fecha (RAD): 2004-05-14 11:03:30
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC
Dirección: Easter Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Wold Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: (1) BRENDAN JOHN MURPHY; (2) STEVEN WILLIAM COLLIER;
(3) ERNEST SHING QUAN; (4) BARBARA ALICE JOHNSON.
Dirección: (1,3,4) Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A.;
(2) 189 3rd Street # 411, Oakland, California 94607 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB02/05222 Fecha Diciembre 9, 2002
Publicación Internacional No. WO 03/053416 Fecha Julio 3, 2003

4

Título (54) FORMULACIONES DE AUTOTROMICINA DIRECTAMENTE COMPRESIBLES.

Clasificación Internacional (51) A61K 9/20 // A61K31/7052

Prioridad

SI ☒ N ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
<u>US</u>	<u>Diciembre 21, 2001</u>	<u>60/343,480</u>

5

Comprobante de pago No. 37,789 **Fecha** Mayo 12, 2004

2

0

ANEXOS

x

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

x

Poderes, si fuere el caso.

x

Documento de cesión del Interventor al solicitante o a su causante.

Declaraciones.

x

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

Arte final 12 x 12.

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

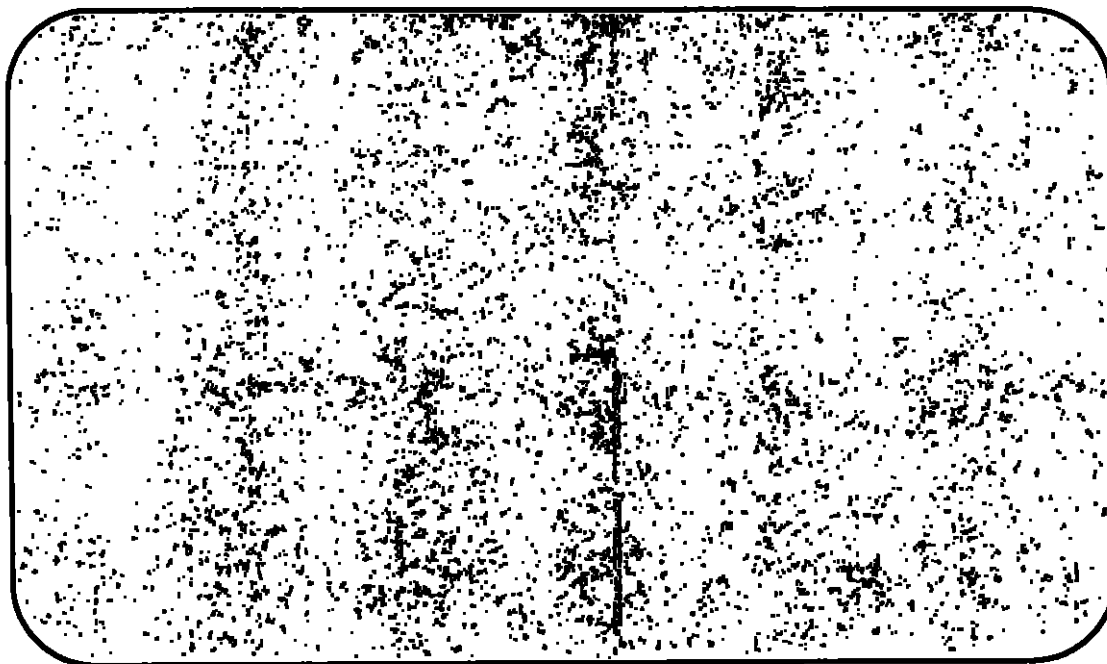
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

x

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:



2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: [Signature]

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

3

SUPERINTENDENCIA DE ECONOMIA
Radicación : 04044562 00000000 Folios: 125
Fecha (AMB): 2004-05-14 11:05:30
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 37,789
FECHA : MAYO 12 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4940249	11/05/2004	6,330,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER PRODUCTS INC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.

Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

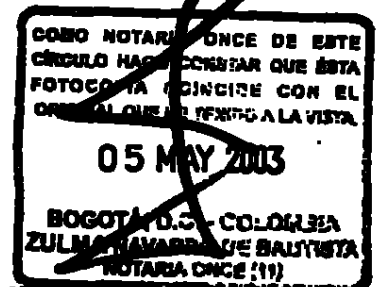
1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.



Marlén Neira C.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-85 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad, País: New York, USA

Poder

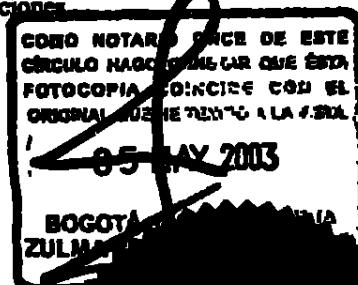
El suscrito,

Pfizer Products Inc.

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*

of legal age and domiciled in

NEW YORK, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc., having its principal place of business located in Groton, Connecticut, U.S.A. is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

J. Trevor Lumb

mayor de edad y domiciliado

New York

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentran dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

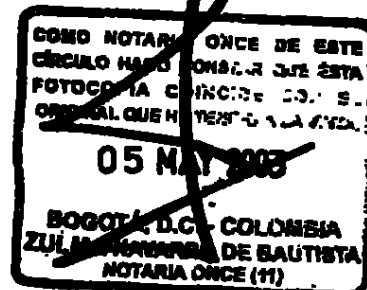
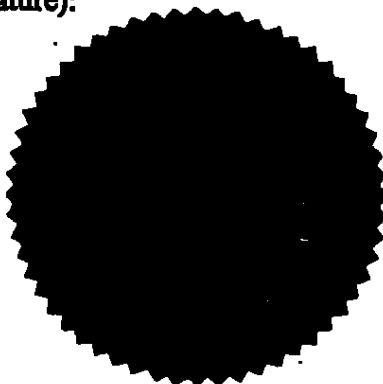
EXECUTION
Certified, Verified and Authenticated
In The Town Of Eggen In Surrey

This *14*

Day Of

July
2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HUGHES ENGINEERING AND PLUMBING



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/Londres
6. the/le 17 July 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

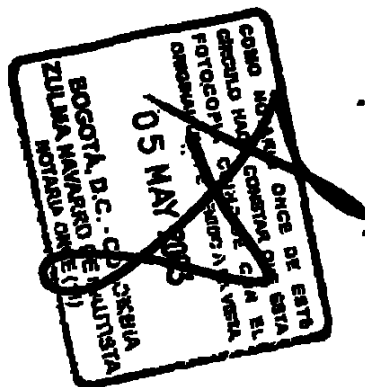
8. Number/num No G210435

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: R. Rowden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER PRODUCTS INC., sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER PRODUCTS INC., todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en FORMULACIONES DE AZITROMICINA DIRECTAMENTE COMPENSIBLES, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada PFIZER PRODUCTS INC., de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

Lugar, fecha y firma - Brendan John MURPHY

(Fdo) Steven William Collier Emerville, CA Octubre 8, 2002
Lugar, fecha y firma - Steven William COLLIER

Lugar, fecha y firma - Ernest Shing QUAN

Lugar, fecha y firma - Barbara Alice JOHNSON

Certificado, verificado y autenticado
En la ciudad de Egham en Surrey

A los 23 días del mes de marzo de 2004

(Fdo) Kenneth Greenwood

KENNETH GREENWOOD
NOTARIO PUBLICO
HORNE ENGALL AND FREEMAN

(Adherido, sello notarial)

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este es documento público

2. Ha sido firmado por K. Greenwood

3. Actuando en calidad de Notario Público

4. Lleva el sello/estampilla de El antedicho Notario Público

5. En Londres
6. Certificado
El 24 de Marzo de 2004

7. Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad.

8. Número G378877

9. Sello/Estampilla
10. Firma

(Sello de la Oficina de
Asuntos Exteriores y de la
Mancomunidad

(Fdo) A. Bantín
Por el secretario de Estado.

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER PRODUCTS INC., sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER PRODUCTS INC., todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en FORMULACIONAES DE AZITROMICINA DIRECTAMENTE COMPENSIBLES, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada PFIZER PRODUCTS INC., de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) Brenda John Murphy Octubre 15, 2002
Lugar, fecha y firma - Brendan John MURPHY Groton, Connecticut, USA

Lugar, fecha y firma - Steven William COLLIER

(Fdo) Ernest Shing Quan Octubre 15, 2002
Lugar, fecha y firma - Ernest Shing QUAN Groton, Connecticut, USA

(Fdo) Barbara Alice Johnson Octubre 15, 2002
Lugar, fecha y firma - Barbara Alice JOHNSON Groton, Connecticut, USA

10

**Certificado, verificado y autenticado
En la ciudad de Egham en Surrey**

A los 29 días del mes de octubre de 2002

(Fdo) Kenneth Greenwood

**KENNETH GREENWOOD
NOTARIO PUBLICO
HORNE ENGALL AND FREEMAN**

(Adherido, sello notarial)

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

2. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este es documento público

2. Ha sido firmado por K. Greenwood

3. Actuando en calidad de Notario Público

4. Lleva el sello/estampilla de El antedicho Notario Público

5. En Londres **Certificado**
6. El 30 de Octubre de 2002

7. Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad.

8. Número G048005

9. Sello/Estampilla

10. Firma

**(Sello de la Oficina de
Asuntos Exteriores y de la
Mancomunidad**

**(Fdo) B. Clark
Por el secretario de Estado.**

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **DIRECTLY COMPRESSIBLE FORMULATIONS OF AZITHROMYCIN** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Place, date and signature - Brendan John MURPHY

Emeryville, CA October 8, 2002 *Ken William Collier*
Place, date and signature - Steven William COLLIER

Place, date and signature - Ernest Shing QUAN

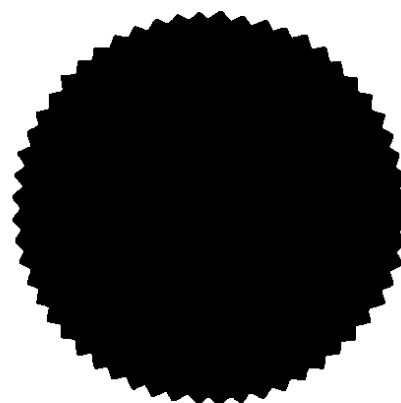
Place, date and signature - Barbara Alice JOHNSON

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey,

This

23rd Day Of April 2004

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



2876

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 24 March 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G378877**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: A. Bantin



AB

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

FL

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER PRODUCTS INC. a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER PRODUCTS INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in DIRECTLY COMPRESSIBLE FORMULATIONS OF AZITHROMYCIN so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER PRODUCTS INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

 15 October 2002
Place, date and signature - Brendan John MURPHY Groton, Connecticut, USA

Place, date and signature - Steven William COLLIER

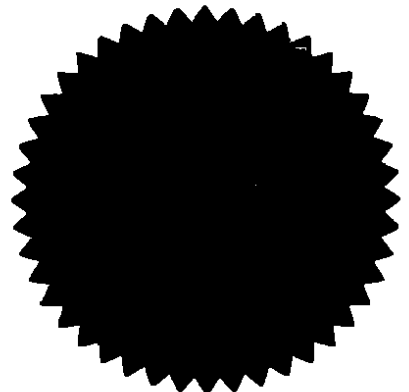
 15 October 2002
Place, date and signature - Ernest Shing QUAN Groton, Connecticut, USA

 03 October 2002
Place, date and signature - Barbara Alice JOHNSON Groton, Connecticut, USA

Certified Verified And Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 29th Day Of October 2002

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le 30 October 2002

5. at London/à Londres
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

8. Number/sous No **G048005**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **B. Clark**



[Handwritten signature]

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 July 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/053416 A1

(51) International Patent Classification: A61K 9/20, 31/7052

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(21) International Application Number: PCT/IB02/05222

(22) International Filing Date: 9 December 2002 (09.12.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/343,480 21 December 2001 (21.12.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MURPHY, Brenda, John [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). COLLIER, Steven, William [US/US]; 189 3rd Street #411, Oakland, CA 94607 (US). QUAN, Ernest, Shing [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). JOHNSON, Barbara, Alice [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: DIRECTLY COMPRESSIBLE FORMULATIONS OF AZITHROMYCIN

(57) Abstract: The present invention relates to a dry blend, used for forming azithromycin tablets by direct compression, comprising non-dihydrate azithromycin and at least one pharmaceutically acceptable excipient. This invention also relates to an azithromycin tablet comprising non-dihydrate azithromycin and at least one pharmaceutically acceptable excipient. Preferably, the azithromycin tablet is formed by direct compressing the dry blend, of the present invention, to form said azithromycin tablet. Preferably, the azithromycin tablet, of the present invention, contains a dosage of 250 mgA, 500 mgA or 600 mgA of azithromycin. This invention further relates to an azithromycin tablet which is produced by forming a dry blend of a non-granulated azithromycin form A and at least one pharmaceutically acceptable excipient. The azithromycin tablet is then formed by formed by direct compressing the dry blend.

13

WO 03/053416 A1

H

DIRECTLY COMPRESSIBLE FORMULATIONS OF AZITHROMYCIN

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 Direct compression is a tableting process in which tablets are compressed directly from powder blends containing an active ingredient. In direct compression, all the ingredients required for tableting, including the active ingredient and processing aids, are
10 incorporated into a free flowing blend which is then tableted. The active ingredient, excipients, and other substances are blended and then compressed into tablets. Tablets are typically formed by pressure being applied to a material in a tablet press.

15 There are a number of tablet presses, each varying in productivity and design but similar in basic function and operation. All compress a tablet formulation within a die cavity by pressure exerted between two steel punches, a lower punch and an upper punch.

20 Pharmaceutical manufacturers prefer the use of direct compression, over wet and dry granulation processes, because of its shorter processing times and cost advantages. However, direct compression is generally limited to those situations in which the
25 active ingredient has physical characteristics suitable for forming pharmaceutically acceptable tablets.

Some active ingredients, which are generally unsuitable for direct compression, can be formed into a directly compressible formulation by incorporating one
30 or more excipients before compressing. The addition of excipients to the formulation, however, will increase the tablet size of the final product. As tablet size

15

must be within certain parameters to function as a suitable dosage form, there is a limit beyond which increasing tablet size to accommodate increasing amounts of excipients to enhance compactability is not practical. As a result, manufacturers are often limited to using the direct compression method for formulations containing a low dose of the active ingredient per compressed tablet such that the formulation may accommodate sufficient levels of excipient to make direct compression practical.

In the development of pharmaceutical dosage forms, it is important to balance several different objectives. Preparation of a pharmaceutical dosage form should be economical. Also, the dosage form should be easy to swallow. Further, smaller dosage forms are more acceptable to patients and result in improved patient compliance.

It is known that, to form a tablet from a given formulation, the formulation must have good flow properties for precise volumetric feeding of the material to the die cavity and suitable compressibility, compactability, and ejection properties to form a tablet. The flow properties of powders are critical for efficient tableting operation. The ability of the material to flow freely into the die is important to ensure that there is uniform filling of the die and a continuous movement of the material from its source. Poor flow properties of the material will affect the weight, hardness and friability of the tablets. Good flow of powders, to be compressed, is necessary to assure efficient mixing and acceptable weight uniformity for the compressed tablets.

Azithromycin, which is also named 9-deoxo-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A, generally, is not considered to be amenable to the production of directly compressible tablets of azithromycin formulations.

5 It would be desirable to develop an azithromycin formulation that is amenable to direct compression and that produces tablets having acceptable hardness and friability.

10 SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to a dry blend, used for forming azithromycin tablets by direct compression, comprising non-dihydrate azithromycin and at least one pharmaceutically acceptable excipient.

15 This invention also relates to an azithromycin tablet comprising non-dihydrate azithromycin and at least one pharmaceutically acceptable excipient. Preferably, the azithromycin tablet is formed by directly compressing the dry blend, of the present
20 invention, to form said azithromycin tablet.

Preferably, the azithromycin tablet, of the present invention, contains a dosage of 250 mgA, 500 mgA or 600 mgA of azithromycin.

This invention further relates to an azithromycin
25 tablet which is produced by forming a dry blend of a non-granulated azithromycin form A and at least one pharmaceutically acceptable excipient. The azithromycin tablet is then formed by direct compressing the dry blend.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 is a plot of the bulk particle size distribution of azithromycin for azithromycin lots 1 through 11 by light scattering analysis (Malvern Mastersizer S, Malvern Instruments, Worcestershire, UK).

DETAILED DESCRIPTION

In the specification and claims that follow, reference will be made to a number of terms which shall be defined to have the following meaning.

The term "dry blend", as used herein, means a generally homogeneous mixture of two or more materials in particle form. The particles may be in powdered form or, alternatively, larger aggregated or agglomerated particles.

The term "azithromycin" as used herein includes all crystalline and amorphous forms of azithromycin, including all polymorphs, isomorphs, clathrates, salts, solvates and hydrates of azithromycin, unless specifically stated. Azithromycin forms include the dihydrate form and various non-dihydrate forms.

The stable dihydrate of azithromycin, which is essentially non-hygroscopic under conditions of relative humidity conducive to formulation of azithromycin and is disclosed in U.S. Patent 6,268,489, is designated herein as "form A". The form is a crystalline dihydrate, prepared by crystallization from tetrahydrofuran and an aliphatic (C₅-C₇) hydrocarbon in the presence of at least two molar equivalents of water.

"Non-dihydrate azithromycin" means all amorphous and crystalline forms of azithromycin including all polymorphs, isomorphs, clathrates, salts, solvates and

18

hydrates of azithromycin other than form A, the dihydrate form of azithromycin (azithromycin dihydrate).

Non-dihydrate azithromycin includes a hygroscopic hydrate of azithromycin, as disclosed in U.S. Patent
5 4,474,768, which is designated herein as "form B".

Azithromycin may be present in several alternate crystalline non-dihydrate forms, including forms D, E, F, G, H, J, M, N, O, P, Q and R, which are disclosed in U.S. Patent Application Serial Number 10/152,106, filed
10 21 May 2002, the teachings of which are incorporated herein, by reference, in their entirety.

Both Family I and Family II isomorphs are hydrates and/or solvates of azithromycin. The solvent molecules in the cavities have a tendency to exchange between
15 solvent and water under specific conditions. Therefore, the solvent/water content of the isomorphs may vary to a certain extent. Forms B, F, G, H, J, M, N, O, and P belong to Family I azithromycin and belong to a monoclinic $P2_1$ space group with cell dimensions of $a =$
20 $16.3 \pm 0.3 \text{ \AA}$, $b = 16.2 \pm 0.3 \text{ \AA}$, $c = 18.4 \pm 0.3 \text{ \AA}$ and $\beta = 109 \pm 2^\circ$. Forms D, E and R belong to Family II azithromycin and belong to an orthorhombic $P2_1 2_1 2_1$ space group with cell dimensions of $a = 8.9 \pm 0.4 \text{ \AA}$, $b = 12.3 \pm 0.5 \text{ \AA}$ and $c = 45.8 \pm 0.5 \text{ \AA}$. Form Q is distinct from Families I and II.

25 Form D azithromycin is of the formula $C_{18}H_{17}N_2O_{13} \cdot H_2O \cdot C_6H_{12}$ in its single crystal structure, being azithromycin monohydrate monocyclohexane solvate. Form D is further characterized as containing 2-6% water and 3-12% cyclohexane by weight in powder samples. From
30 single crystal data, the calculated water and

jd

cyclohexane content of form D is 2.1 and 9.9%, respectively.

Form E azithromycin is of the formula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_4H_8O$ being azithromycin monohydrate mono-
5 tetrahydrofuran solvate. Form E is a monohydrate and mono-THF solvate by single crystal analysis.

Form G azithromycin is of the formula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 1.5H_2O$ in the single crystal structure, being azithromycin sesquihydrate. Form G is further
10 characterized as containing 2.5-6% water and <1 % organic solvent(s) by weight in powder samples. The single crystal structure of form G consists of two azithromycin molecules and three water molecules per asymmetric unit. This corresponds to a sesquihydrate
15 with a theoretical water content of 3.5%. The water content of powder samples of form G ranges from about 2.5 to about 6%. The total residual organic solvent is less than 1% of the corresponding solvent used for crystallization.

20 Form H azithromycin is of the formula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_3H_8O_2$ being azithromycin monohydrate hemi-1,2 propanediol solvate. Form H is a monohydrate/hemi-propylene glycol solvate of azithromycin free base.

Form J azithromycin is of the formula
25 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_3H_7OH$ in the single crystal structure, being azithromycin monohydrate hemi-n-propanol solvate. Form J is further characterized as containing 2-5% water and 1-5% 1-propanol by weight in powder samples. The calculated solvent content is about 3.8% n-propanol and
30 about 2.3% water.

Form M azithromycin is of the formula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_3H_7OH$, being azithromycin monohydrate

20

hemi-isopropanol solvate. Form M is further characterized as containing 2-5% water and 1-4% 2-propanol by weight in powder samples. The single crystal structure of form M would be a monohydrate/hemi-
5 isopropanolate.

Form N azithromycin is a mixture of isomorphs of Family I. The mixture may contain variable percentages of isomorphs, F, G, H, J, M and others, and variable amounts of water and organic solvents, such as ethanol,
10 isopropanol, n-propanol, propylene glycol, acetone, acetonitrile, butanol, pentanol, etc. The weight percent of water can range from 1-5.3% and the total weight percent of organic solvents can be 2-5% with each solvent content of 0.5 to 4%.

15 Form O azithromycin is of the formula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 0.5H_2O \cdot 0.5C_4H_9OH$, being a hemihydrate hemi-n-butanol solvate of azithromycin free base by single crystal structural data.

Form P azithromycin is of the formula
20 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_5H_{12}O$ being azithromycin monohydrate hemi-n-pentanol solvate.

Form Q azithromycin is of the formula
 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_4H_8O$ being azithromycin monohydrate hemi-tetrahydrofuran solvate. It contains about 4%
25 water and about 4.5% THF.

Form R azithromycin is of the formula
 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_5H_{12}O$ being azithromycin monohydrate mono-methyl tert-butyl ether solvate. Form R has a theoretical water content of 2.1 weight % and a
30 theoretical methyl tert-butyl ether content of 10.3 weight %.

28

Form F azithromycin is of the formula
 $C_{39}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_2H_5OH$ in the single crystal structure,
being azithromycin monohydrate hemi-ethanol solvate.
Form F is further characterized as containing 2-5% water
5 and 1-4% ethanol by weight in powder samples.
The single crystal of form F crystallized in a monoclinic
space group, $P2_1$, with the asymmetric unit containing two
azithromycin, two waters, and one ethanol, as a
monohydrate/hemi-ethanolate. It is isomorphic to all
10 Family I azithromycin crystalline forms. The theoretical
water and ethanol contents are 2.3 and 2.9%,
respectively.

The term "non-granulated" azithromycin, as used
herein, means that the azithromycin is not dry
15 granulated, such as by slugging or roller compaction, or
wet granulated.

"Bulk azithromycin", as used herein, means
azithromycin particles without added excipients.

The term "pharmaceutically acceptable" means that
20 which is generally safe, non-toxic and neither
biologically nor otherwise undesirable and includes that
which are acceptable for veterinary use as well as human
pharmaceutical use.

The phrase "directly compressible formulation"
25 means a formulation which can be compressed into a
pharmaceutically acceptable tablet without a prior
granulation step.

The term "compressibility" means the degree to
which a formulation decreases in volume when air is
30 removed.

22

The term "compactibility" means the ease with which a formulation is compressed into tablets possessing acceptable hardness properties.

The term "free flowing" as used herein means the
5 ability of material to flow without mechanical agitation on standard tableting equipment utilizing gravity to induce flow, such as an F-press. Good flowing materials result in dosage forms with good weight uniformity as evidenced by low relative standard deviation (%RSD) or
10 coefficient of variation (%CV) of dosage form weight.

The term "fines" as used herein refers to particles with a diameter of less than about 44 microns, as measured by the Malvern method.

The term "F-press" as used herein refers to a
15 MANESTY F-PRESS (Manesty Instruments; UK).

The term "mgA" refers to milligrams of the free base of azithromycin.

In the method of the present invention, the azithromycin used may be milled or unmilled bulk drug.

20 The dry blend, of the present invention, is used to produce non-dihydrate azithromycin tablets by direct compression. Typically, the dry blend contains from about 1% to about 80% of non-dihydrate azithromycin. Preferably, the azithromycin, in the dry blend, is non-
25 granulated.

It is also preferred that the azithromycin in the dry blend comprise a form of non-dihydrate azithromycin selected from forms B, D, E, F, G, H, J, M, N, O, P, Q, R, or mixtures thereof.

30 In addition to the non-dihydrate azithromycin, the dry blend of the present invention, also includes at least one pharmaceutically acceptable suitable

excipient. The excipients may include processing aids that improve the direct compression tablet-forming properties of the dry blend.

In one embodiment of the present invention, the dry
5 blend is suitable for use in forming azithromycin tablets through gravity-fed, direct compression tableting.

To be suitable for direct compression on a gravity fed tableting press, particularly at higher azithromycin
10 loadings, such as 45% or more, the particle size profile of azithromycin, is critical. As azithromycin loading increases, the fines in the bulk azithromycin tend to further degrade the flow properties of the dry blend as they constitute a higher percentage of the total
15 particles within the dry blend. Therefore, it is necessary to reduce the amount of azithromycin fines within the dry blend to obtain acceptable flow on a gravity fed tableting press and make a tablet having acceptable friability.

20 By "gravity fed tableting press" it is meant that a pharmaceutical formulation is not force fed into a die, and that the flow of the pharmaceutical formulation is induced by gravity. An example of a gravity fed tableting press is the Manesty F-press.

25 In this embodiment of the present invention, to achieve suitable flow properties for the dry blend, particularly at higher azithromycin loadings, typically, less than about 20% of the azithromycin particles, by volume, in the dry blend, should have a diameter of 44
30 μm or less. Preferably, less than about 14% of the

24

azithromycin particles should have a diameter of 44 μm or less.

Likewise, in the present dry blend, it is preferred that less than about 27% of the azithromycin particles
5 should have a diameter of 74 μm or less.

Further, in the present dry blend, it is preferred that less than about 60% of the azithromycin particles should have a diameter of 105 μm or less. More preferably less than about 50% of the azithromycin
10 particles should have a diameter of 105 μm or less.

Even more preferably, less than about 6% of the azithromycin particles should have a diameter of 16 μm or less.

In a more preferred embodiment of the present
15 invention, the dry blend contains less than about 6% of the azithromycin particles, by volume, with a diameter of about 16 μm or less, and less than about 20% of the azithromycin particles, by volume, with a diameter of about 44 μm or less. Even more preferably, less than
20 about 14% of the azithromycin particles should have a diameter of 44 μm or less.

In an even more preferred embodiment, the dry blend contains less than about 6% of the azithromycin particles, by volume, with a diameter of about 16 μm , or
25 less, less than about 20% of the azithromycin particles, by volume, with a diameter of about 44 μm , or less, and less than about 27% of the azithromycin particles, by volume, with a diameter of about 74 μm or less. Even more preferably, less than about 14% of the azithromycin
30 particles should have a diameter of 44 μm or less.

In yet an even more preferred embodiment, the dry blend contains less than about 6% of the azithromycin particles, by volume, with a diameter of about 16 μm , or less, less than about 20% of the azithromycin particles, by volume, with a diameter of about 44 μm , or less, less than about 27% of the azithromycin particles, by volume, with a diameter of about 74 μm , or less, and less than about 60% of the azithromycin particles, by volume, with a diameter of about 105 μm or less. Even more preferably, less than about 14% of the azithromycin particles should have a diameter of 44 μm , or less, and less than about 50% of the azithromycin particles should have a diameter of 105 μm or less.

The flow properties of a dry blend may be evaluated by a number of methods known in the art. One way of characterizing formulation properties of a powdered material is by bulk density measurements. A simple method to provide a description of flow characteristics by bulk density measurement is Carr's Compressibility Index (Carr's Index).

Carr's Compressibility Index is a simple test to evaluate flowability by comparing both the initial and final (tapped) bulk volumes and the rate of packing down. A useful empirical guide to flow is given by Carr's compressibility index:

$$\text{Compressibility Index(\%)} = [(\text{tapped density} - \text{initial density}) / \text{tapped density}] \times 100$$

In the present invention, it was found that the Carr's Compressibility Index of the dry blend provided a

good indication of the flow characteristics and thus, the suitability for using the dry blend to prepare tablets through gravity-fed, direct compression tableting. Generally, it was observed that formulations with Carr's Compressibility Index values of less than about 34 resulted in acceptable flow and tabletability on an F-press, whereas formulations with values of 34, or more, resulted in poor flow and an inability to form suitable tablets on an F-press. Therefore, in the present invention, the dry blend should have a Carr's Compressibility Index less than about 34, more preferably less than about 31, and even more preferably less than about 28.

Another measurement of particle flow is the internal angle of friction that may be determined by shear cell experiments. The primary difference in the flow behavior of liquids and powders is in their internal friction. The lack of internal friction of liquids allows them to form level surfaces at rest, while internal friction in powders allows the formation of heaps or other non-level surfaces.

Internal friction of powders is typically characterized using a shear cell, which is a device that places a powder sample under known physical stress conditions and measures its response to those stresses, as disclosed in "Some Measurements of Friction in Simple Powder Beds", Heistand, E.N. and Wilcox, C.J. (J.Pharm.Sci. 57 (1968) 1421), incorporated herein by reference. The response is reported as an angle of internal friction. This parameter is a characteristic of the powders measured and varies between materials. The lower the value of the angle of internal friction,

the better flowing the powder is. This parameter may be used as a predictor of tablet weight variation during tableting operations, since the powder fill weight, and therefore the tablet weight, is dependent on the ability
5 of the powder to quickly flow into the tableting die.

In the present invention, dry blends, suitable for use in the preparation of tablets by direct compression, had angles of internal friction of less than about 34°, and more preferably less than about 31°.

10 Even more preferably, dry blends of the present invention have a Carr's Compressibility Index of less than about 34 and an internal angle of friction of less than about 34°.

Most preferably, dry blends of the present
15 invention have a Carr's Compressibility Index of less than about 28 and an internal angle of friction of less than about 31°.

A dry blend, having properties within the aforementioned ranges, may be achieved by methods
20 including, but not limited to, providing suitable excipients, by increasing particle size, or by modifying processing conditions. Typically, addition of excipients provides a means to modify the flow profile of a low dose pharmaceutical formulation, as
25 commercially available excipients have good flow properties. For dry blends, having higher azithromycin loadings, Carr's Compressibility Index and/or internal angles of friction with the aforementioned ranges may be achieved by obtaining the azithromycin particle size
30 distribution discussed above.



Accordingly, the particle size profile of the azithromycin should be evaluated, and if necessary, the azithromycin should be processed to achieve the particle size profile.

5 To produce azithromycin particles having the desired particle size distribution, the bulk azithromycin may be further processed by methods including, but not limited to, 1) milling 2) screening 3) recrystallization and 4) granulation, including dry
10 and wet granulation. The aforementioned further processing methods may be used alone or in combination.

Milling involves subjecting the drug to a shear force such that the particle size of the drug is reduced. The milling may be an aggressive process where
15 the particle size is reduced significantly, or it may be a non-aggressive process where the particle size is not reduced significantly, but merely done to delump or break up larger clumps of drug formed in the bulk drug.

In the pharmaceutical industry, milling is often
20 used to reduce the particle size of solid materials. Many types of mills are available including pin mills, hammer mills and jet mills. One of the most commonly used types of mill is the hammer mill. The hammer mill utilizes a high-speed rotor to which a number of fixed
25 or swinging hammers are attached. The hammers can be attached such that either the knife face or the hammer face contacts the material. As material is fed into the mill, it impacts on the rotating hammers and breaks up into smaller particles. A screen is located below the
30 hammers, which allows the smaller particles to pass through the openings in the screen. Larger particles are retained in the mill and continue to be broken up by

9d

the hammers until the azithromycin particles are fine enough to flow through the screen. The azithromycin particles may optionally be screened. In screening, bulk drug is placed through a mesh screen or series of
5 mesh screens to obtain the desired particle size for the bulk drug.

Several methods are known for increasing the particle size of drugs, including, but not limited to, granulation and recrystallization. Wet granulation, for
10 example, involves the use of a granulating liquid that causes the azithromycin particles to agglomerate and thus increase the particle size. Suitable wet granulation methods for the preparation of azithromycin particles are disclosed in copending United States
15 Provisional Application Serial Number 60/343,469, titled Methods for Wet Granulating Azithromycin, filed December 21, 2001 and in copending International. Application Docket Number PC23065A titled "Wet Granulated Azithromycin". Suitable methods for dry granulating
20 azithromycin particles are disclosed in copending United States Provisional Application Serial Number 60/354,041, titled Dry Granulated Formulations of Azithromycin, filed February 1, 2002.

In the present invention, wet granulation of the
25 bulk drug without the use of additional excipients may be used to increase the particle size of the material

Recrystallization involves dissolving a bulk drug and allowing it to reform as new crystals which are adequate in particle size for the use in an azithromycin
30 direct compression tablet.

Another method to increase the particle size is to sieve the bulk drug to remove the smaller particles.

30

While it was found that the azithromycin particle size distribution was important for achieving acceptable flow properties on gravity fed tableting equipment, dry blends with lower azithromycin loadings or with an
5 undesirable amount of fines may still be directly compressed to form tablets by adjusting the processing conditions, equipment and/or excipients as necessary. For example, a dry blend with a higher amount of fines may be tableted, by direct compression, through using
10 forced fed tableting equipment. Methods of assisting flow, or force feeding, are well known in the art.

Thus, in an alternative embodiment of the present invention, a non-dihydrate azithromycin dry blend can be mechanically processed in a manner to compensate for
15 poor flow properties. For example, the material may be introduced into the die using a mechanical force feeder. A mechanical force feeder might be used when poor weight control is obtained using a pharmaceutical formulation. Further, the flow properties of a dry blend may also be
20 modified by decreasing the percentage of bulk azithromycin in the dry blend.

The amount of azithromycin and of the additional excipients and processing aids may be varied provided suitable direct compressibility properties of the
25 pharmaceutical formulation are achieved, as defined by flow measurements such as Carr's Compressibility Index and internal angle of friction as described herein.

Any additional excipients, such as diluent or dry binder should preferably have good flow characteristics
30 and compactibility. Excipients having good flow properties are readily available.

38

In the dry blend, of the present invention, excipients suitable for use in direct compression include, but are not limited to, binders, diluents, disintegrants, lubricants, fillers, carriers, and the like.

Binders are used to impart cohesive qualities to a tablet formulation, and thus ensure that a tablet remains intact after compaction. Suitable binder materials include, but are not limited to, microcrystalline cellulose, gelatin, sugars (including sucrose, glucose, dextrose and maltodextrin), polyethylene glycol, waxes, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, cellulosic polymers (including hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, and the like).

Lubricants can be employed herein in the manufacture of certain dosage forms, and will usually be employed when producing tablets. In the present invention, a lubricant is added just before the tableting step, and is mixed with the formulation for a minimum period of time to obtain good dispersal. The lubricant employed in a composition of the present invention may be one or more compounds. Examples of suitable lubricants include, but are not limited to, magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, stearic acid, talc, glyceryl behenate, polyethylene glycol, polyethylene oxide polymers (for example, available under the registered trademarks of Carbowax for polyethylene glycol and Polyox for polyethylene oxide from Union Carbide, Inc., Danbury, Conn.), sodium lauryl sulfate, magnesium lauryl sulfate, sodium oleate, sodium stearyl fumarate, DL-leucine, colloidal silica,

32

and others as known in the art. Preferred lubricants are magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulfate. Lubricants may comprise from about 0.25% to
5 about 10% of the tablet weight, more preferably from about 0.5% to about 3%.

Disintegrants are used to facilitate tablet disintegration or "breakup" after administration, and are generally starches, clays, celluloses, algin, gums
10 or crosslinked polymers. Suitable disintegrants include, but are not limited to, crosslinked polyvinylpyrrolidone (PVP-XL), sodium starch glycolate, and croscarmellose sodium. If desired, the pharmaceutical formulation may also contain minor
15 amounts of nontoxic auxiliary substances such as wetting or emulsifying agents, pH buffering agents and the like, for example, sodium acetate, sorbitan monolaurate, triethanolamine sodium acetate, triethanolamine oleate, sodium lauryl sulfate, dioctyl sodium sulfosuccinate,
20 polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, etc.

The diluent employed in a composition of the present invention may be one or more compounds which are capable of providing compactibility and good flow. A variety of materials may be used as fillers or diluents.
25 Suitable diluents or fillers include, but are not limited to, lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), sucrose, dextrose, mannitol, sorbitol, starch, cellulose (e.g. microcrystalline cellulose; Avicel), dihydrated or
30 anhydrous dibasic calcium phosphate, calcium carbonate, calcium sulfate, and others as known in the art. More preferably, free-flowing diluents which can improve

blend flow are: spray-dried lactose monohydrate (such as Fast Flo®, Foremost Farms, Rothschild, WI and Phamatose® DCL 11, DMV International Pharma, Veghel, The Netherlands), agglomerated free-flowing lactose monohydrate (such as Tablettose®, Meggle GMBH, Wasserburg, Germany), granulated lactose monohydrate (such as Pharmatose® DCL 15, DMV International Pharma, Veghel, The Netherlands), roller dried lactose monohydrate (such as Pharmatose® DCL 21, DMV International Pharma, Veghel, The Netherlands), direct compression lactose, anhydrous (such as Pharmatose® DCL 40, DMV International Pharma, Veghel, The Netherlands and Anhydrous DT Lactose, Quest International Inc., Hoffman Estates, IL), spray-dried lactose with microcrystalline cellulose (MicroLac® 100, Meggle GMBH, Wasserburg, Germany), spray-dried lactose with cellulose (Cellactose®, Meggle GMBH, Wasserburg, Germany), direct compression sucrose (such as Sugartab®, Penwest Pharmaceuticals Co., Patterson, NY and Nu-Tab, DMV International Pharma, Veghel, The Netherlands), co-crystallized sucrose and modified dextrans (Di-Pac, Domino Foods Inc, Baltimore, MD), spray-dried dextrates (Emdex®, Penwest Pharmaceuticals Co., Patterson, NY), coarse dextrose (such as Cerelose® Coarse Dextrose 2037, Corn Products International, Inc., Westchester, IL), agglomerated dextrose (such as Unidex® 2034, Corn Products International, Inc., Westchester, IL), spray-dried maltodextrin (such as Maltrin® M 510, Grain Processing Corp., Muscatine, IA), fine granular maltodextrin (such as Maltrin® M 150, Grain Processing Corp., Muscatine, IA), spray-dried maltose (Advantose™ 100 Maltose Powder, SPI Pharma, New Castle, DE), spray-

3A

dried mannitol (such as Mannogen[™] EZ Spray Dried Mannitol, SPI Pharma, New Castle, DE and Parteck[™] M, EM Industries, Inc., Hawthorne, NY), granular mannitol (such as Mannitol Granular 2080, SPI Pharma, New Castle, DE and Mannitol Granular, SPI Pharma, New Castle, DE),
5 spray-dried sorbitol (such as Parteck[™]SI[Sorbitol Instant[™]], EM Industries, Inc., Hawthorne, NY), coarse sorbitol (such as grades 834, 2016 and 1162 Crystalline Sorbitol, SPI Pharma, New Castle, DE), direct
10 compression fructose co-dried with starch (Advantose[™] FS95 Fructose, SPI Pharma, New Castle, DE), pregelatinized corn starch (such as Spress[®] B820, Grain Processing Corp., Muscatine, IA and Starch 1500, Colorcon Inc., West Point, PA), high density
15 microcrystalline cellulose (such as Avicel PH302, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA, Pharmacel[®] 200, DMV International Pharma, Veghel, The Netherlands and Emcocel[®] HD90, Penwest Pharmaceuticals Co., Patterson, NY), direct compression microcrystalline cellulose (such
20 as Avicel PH200, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA, Pharmacel[®] 102, DMV International Pharma, Veghel, The Netherlands and Emcocel[®] 90M and Emcocel[®] LP200, Penwest Pharmaceuticals Co., Patterson, NY), direct compression silicified microcrystalline cellulose (such as Prosolv
25 SMCC[™] 90, Penwest Pharmaceuticals Co., Patterson, NY), free-flowing grades of dibasic calcium phosphate, dihydrate (such as Emcompress[®], Penwest Pharmaceuticals Co., Patterson, NY and Di-Tab[®], Rhodia Inc, Cranbury, NJ) and free-flowing grades of dibasic calcium
30 phosphate, anhydrous (such as Anhydrous Emcompress[®], Penwest Pharmaceuticals Co., Patterson, NY and A-Tab[®], Rhodia Inc, Cranbury, NJ). Most preferred free-flowing

diluents are spray-dried lactose and free-flowing lactose monohydrate grades, high density and direct compression grades of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose, spray-dried
5 dextrates, spray-dried and granular mannitol, spray-dried and coarse sorbitol and free-flowing grades of dibasic calcium phosphate, dihydrate.

In the present invention, it is more preferred that these diluents be used to reduce the Carr's index and t
10 reduce the angle of internal friction for azithromycin formulations, particularly in dry blends containing an azithromycin drug loading of about 30% or more. The use of these diluents is even more particularly preferred when about 20% or more of the azithromycin particles
15 have a diameter of about 44 microns or less.

Flavors incorporated in the composition may be chosen from synthetic flavor oils and flavoring aromatics and/or natural oils, extracts from plants leaves, flowers, fruits, and so forth and combinations
20 thereof. These may include cinnamon oil, oil of wintergreen, peppermint oils, clove oil, bay oil, anise oil, eucalyptus, thyme oil, cedar leaf oil, oil of nutmeg, oil of sage, oil of bitter almonds, and cassia oil. Also useful as flavors are vanilla, citrus oil,
25 including lemon, orange, grape, lime and grapefruit, and fruit essences, including apple, banana, pear, peach, strawberry, raspberry, cherry, plum, pineapple, apricot, and so forth. The amount of flavoring may depend on a number of factors including the organoleptic effect
30 desired. Generally the flavoring will be present in an amount of from 0.5 to about 3.0 percent by weight based on the total tablet weight, when a flavor is used.

Other excipients and coloring agents may also be added to azithromycin tablets. Coloring agents include, but are not limited to, titanium dioxide and/or dyes suitable for food such as those known as F. D. & C, 5 dyes, aluminum lakes and natural coloring agents such as grape skin extract, beet-red powder, beta carotene, annato, carmine, turmeric, paprika, and so forth. A coloring agent is an optional ingredient in the compositions of this invention, but when used will 10 generally be present in an amount up to about 3.5 percent based on the total tablet weight.

Dry blends, that are suitable for direct compression tableting, in the present invention, include up to about 80 weight percent non-dihydrate 15 azithromycin, from about 10 wt% to about 90 wt% binder, from 0 wt% to about 85 wt% diluent, from 2 wt% to about 15 wt% disintegrant; and from about 0.25 wt% to about 10 wt% lubricant.

In a further embodiment, the dry blend contains up 20 to about 80 wt% azithromycin, from about 2 wt% to about 10 wt% disintegrant, from about 0.5 wt% to about 8 wt% lubricant; and from about 0 wt% to about 85 wt% diluent.

To prepare the dry blend, the various components may be weighed, delumped and combined except for the 25 lubricating agent. The mixing may be carried out for a sufficient period of time to produce a homogeneous blend, and then the lubricant may be added. Afterwards, the final mixing may be carried out. The dry blend may be stored for later use or tableted on suitable 30 equipment.

The components of the dry blend, including the azithromycin and at least one excipient, may be combined

by blending, mixing, stirring, shaking, tumbling, rolling or by any other methods of combining the formulation components to achieve a homogeneous blend. It is preferable that the azithromycin and excipients
5 are combined under low shear conditions in a suitable apparatus, such as a V-blender, tote blender, double cone blender or any other apparatus capable of functioning under preferred low shear conditions. Lubricant is typically added in the last step.

10 The invention should not be considered limited to these particular conditions for combining the components and it will be understood, based on this disclosure that the advantageous properties can be achieved through other conditions provided the components retain their
15 basic properties and substantial homogeneity of the blended formulation components of the formulation is otherwise achieved without any significant segregation.

In one embodiment, for preparing the dry blend, the components are weighed and placed, except for the
20 lubricant, into a blending container. Blending is performed for a period of time to produce a homogenous blend using suitable mixing equipment. The dry blend may be passed through a mesh screen to delump the dry blend. The screened dry blend may be returned to the
25 blending container and blended for an additional period of time. The lubricant, such as magnesium stearate, may then be added and the dry blend may be mixed for an additional period of time.

The dry blend is typically free flowing and may be
30 employed in the preparation of a tablet in standard tableting equipment, or stored for later use.

30

Direct compression tablets provided by this invention are solid, intended for oral use, of uniform appearance and with sufficient mechanical strength to withstand possible damage from storage and transport or
5 a subsequent coating process. In order to prepare a tablet having suitable properties by direct compression methods, the dry blend must have good flow properties, good compactability and other suitable physical characteristics.

10 The dry blend of the present invention may be employed in the preparation of a tablet in standard tableting equipment known in the industry as a gravity fed process, and with equipment having means to force feed the pharmaceutical formulation. In one embodiment,
15 the dry blend is used to prepare tablets on a single station tableting press. Tablets comprising azithromycin are useful for the treatment of bacterial and protozoal infections.

In a further aspect of the present invention, an
20 azithromycin tablet is made according to the following steps. First, azithromycin and at least one excipient are blended to form a dry blend. A lubricant may be added to the dry blend during, or subsequent to, the blending of the azithromycin and other excipients. The
25 lubricated dry blend is then compacted to produce a direct compression tablet.

Optionally, the dry blend may be subjected to a delumping process after initial blending. In addition, the lubricated blend may first be subjected to a
30 precompression step on a rotary tablet press prior to the final compression step for tablet formation. The

lubricated blend may optionally be force fed into a die prior to compression.

Suitable dry blends, prior to being lubricated, may comprise up to about 80% by weight of azithromycin, from
5 about 10% to about 90% binder, from 0% to about 85% filler, from 2% to about 15% disintegrant.

The lubricated blend may comprise from about 0.25% to about 10% lubricant more preferably from about 0.5% to about 3% of lubricant. The particular amount of
10 lubricant needed will depend, in part, on the particular lubricant chosen.

In one embodiment, the direct compression tablet may comprise an amount of lubricant that is greater than about 1% by weight, based on the tablet weight, and less
15 than about 6% by weight, based on the tablet weight. In a further embodiment, the direct compression tablet may comprise an amount of lubricant that is greater than or equal to about 2% by weight, based on the tablet weight, and less than or equal to about 5% by weight, based on
20 the tablet weight. In an even further embodiment, the direct compression tablet may comprise an amount of lubricant that is greater than or equal to about 3% by weight, based on the tablet weight, and less than or equal to about 5% by weight, based on the tablet weight.

25 In one embodiment, the direct compression tablet may comprise an amount of glidant that is less than about 3% by weight, based on the tablet weight. In a further embodiment, the direct compression tablet may comprise an amount of glidant that is less than about 1%
30 by weight, based on the tablet weight. In an even further embodiment, the tablet may comprise an amount of glidant that is less than about 0.5% by weight, based on

20

the weight of the glidant. Suitable glidants include magnesium trisilicate, powdered cellulose, starch, talc, tribasic calcium phosphate, stearate salts and colloidal silicon dioxide. Most preferred glidants are talc,
5 magnesium stearate and colloidal silicon dioxide.

Typical compacting techniques for the preparation of a tablet by direct compression utilize a piston like device with three stages in each cycle 1) filling (adding the constituents of the tablet to the
10 compression chamber) 2) compaction (forming the tablet) and 3) ejection (removing the tablet). The cycle is then repeated. A representative tablet press is a Manesty Express 20 rotary press, manufactured by Manesty Machines Ltd., Liverpool, England, and many others are
15 available. The equipment may be gravity fed or it may utilize means to force feed the lubricated blend into the die. One common method is to use a feed frame, which is equipped with moving paddles to aid in feeding the blend into the die cavities. It should be understood
20 that compacting methods and techniques as described in the present specification are not limited to any particular equipment.

In one embodiment, a high speed tablet press may be used. In a further embodiment, a single station
25 tableting press may be used. Flow of the blend on high speed tablet presses is very important to good weight control of the tablet. The use of a force feeder often improves tablet weight control for poorer flowing blends. Another common feature of high speed tablet
30 presses is the ability to use precompression. Precompression taps the blend when the die is full with

blend before the final compression step forms the tablet.

The tablets may be any shape as long as the tablet is in a form that it may be administered orally and is not prone to capping or exceeds the desired friability. The tablets may be round, oblong, thick or thin, large or small in diameter, flat or convex, scored or unscored, and imprinted. In one embodiment, the tablets are round, in a further embodiment, the tablets are modified oval or modified capsule shaped.

In one embodiment, the tablet may be a modified capsule shape containing about 250mgA, about 450 mg total weight. In one embodiment, the dimensions of the aforementioned tablet are 0.26" x 0.53". In a further embodiment, the tablet may be a modified capsule shape containing about 500mgA, about 900 mg total weight. In one embodiment, the dimensions of the tablet are 0.33" x 0.67". In an even further embodiment, the tablet may be a modified oval shape containing about 600mgA, about 1070 mg total weight. In one embodiment, the dimensions of the aforementioned tablet are 0.41" x 0.75". A reference to tablet shapes can be found in fig. 25, page 51 of the Tableting Specification Manual, fourth edition, published by the American Pharmaceutical Association, Washington, DC, 1995; incorporated herein by reference in its entirety.

In one embodiment, the direct compression tablet may comprise an amount of azithromycin equivalent to about 250 mgA. In a further embodiment the direct compression tablet may comprise an amount of azithromycin equivalent to about 500 mgA. In an even

further embodiment the direct compression tablet may comprise an amount of azithromycin equivalent to about 600 mgA.

The tablets prepared from the pharmaceutical
5 formulation of the present invention exhibit acceptable physical characteristics including good friability and hardness. The resistance of a tablet to chipping, abrasion or breakage under conditions of storage and transportation depends on its hardness and friability.
10 Friability is a standard test known to one skilled in the art. Friability is measured under standardized conditions by weighing out a certain number of tablets (generally 20 tablets or less), placing them in a rotating Plexiglas drum in which they are lifted during
15 replicate revolutions by a radial lever, and then dropped approximately 8 inches. After replicate revolutions (typically 100 revolutions at 25 rpm), the tablets are reweighed and the percentage of formulation abraded or chipped is calculated. The friability of the
20 tablets, of the present invention, is preferably in the range of about 0% to 3%, and values about 1%, or less, are considered acceptable for most drug and food tablet contexts. Friability which approaches 0% is particularly preferred.

25 If desired, the tablet may be coated. The reasons for coating a tablet may include masking the taste of the drug, making tablets easier to swallow, protection against chipping during packaging, a barrier for moisture or light to improve product stability, and
30 enhance product appearance or recognition.

The coating process may include the use of a coating solution or suspension, usually aqueous that has

acceptable viscosity for spraying and properties for it to adhere to the surface of the tablet when applied. During the coating process, the coating solution or suspension is atomized into fine droplets that come into
5 contact with the tablet. As the droplets dry, a film is formed on the tablet which is the coating. There are several types of coating equipment used to coat tablets. One type is the pan coater in which tablets are rotated in a pan and coating solution is applied to the tablets
10 as tablets tumble in the pan. Another coating process involves suspending the tablets in a column of air while the coating solution is sprayed onto the tablet (fluid bed process). One example of this is the Wurster column coating process. The tablet may be coated by any known
15 process and the manner of application is not limited to any particular equipment.

The tablet coating(s) may be a white or colored Opadry® (Colorcon, West Point PA) suspension or a clear Opadry® solution. Alternatively a typical coating
20 formulation would consist of a film forming polymer(s) such as hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), hydroxypropyl cellulose (HPC), polyvinyl pyrrolidone (PVP) with additional ingredients such as plasticizers, opacifiers, colorants, and antioxidants. Sugar coating
25 could also be used.

The dry blends, of the present invention, are suitable for use in the preparation of a free flowing pharmaceutical formulation. The formulation may be useful, for example, as a preblend and for the filling
30 of capsules.

Alternatively, pharmaceutical formulations comprising greater-than about 80% by weight of



azithromycin, and having the good flow properties described, may be used to prepare other dosage forms, such as capsules. In addition, it might be advantageous to store bulk azithromycin and excipients separately
5 prior to a direct compression tableting operation.

Azithromycin formulations as defined in this aspect of the invention may contain bulk drug by itself or bulk drug with one or more excipients such as binders, diluents, disintegrants, lubricants, fillers, carriers,
10 and the like, as set forth above.

The formulation may also be used in other applications, including but not limited to filling a capsule dosage form or any other process that requires good flow in the pharmaceutical formulation.

15 The pharmaceutical compositions of the present invention may be used for the treatment of bacterial or protozoal infections. The term "treatment", as used herein, unless otherwise indicated, means the treatment or prevention of a bacterial or protozoal infection,
20 including curing, reducing the symptoms of or slowing the progress of said infection.

As used herein, unless otherwise indicated, the term "bacterial infection(s)" or "protozoal infection(s)" includes bacterial infections and
25 protozoal infections that occur in mammals, fish and birds as well as disorders related to bacterial infections and protozoal infections that may be treated or prevented by administering antibiotics such as the compound of the present invention. Such bacterial
30 infections and protozoal infections and disorders related to such infections include, but are not limited to, the following: pneumonia, otitis media, sinusitis,

AS

bronchitis, tonsillitis, and mastoiditis related to infection by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, or *Peptostreptococcus* spp.; pharyngitis, 5 rheumatic fever, and glomerulonephritis related to infection by *Streptococcus pyogenes*, Groups C and G streptococci, *Clostridium diphtheriae*, or *Actinobacillus haemolyticum*; respiratory tract infections related to infection by *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* 10 *pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, or *Chlamydia pneumoniae*; uncomplicated skin and soft tissue infections, abscesses and osteomyelitis, and puerperal fever related to infection by *Staphylococcus aureus*, coagulase-positive staphylococci 15 (i.e., *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*, etc.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, Streptococcal groups C-F (minute-colony streptococci), *viridans streptococci*, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium* spp., or *Bartonella henselae*; uncomplicated 20 acute urinary tract infections related to infection by *Staphylococcus saprophyticus* or *Enterococcus* spp.; urethritis and cervicitis; and sexually transmitted diseases related to infection by *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma* 25 *urealyticum*, or *Neisseria gonorrhoeae*; toxin diseases related to infection by *S. aureus* (food poisoning and Toxic shock syndrome), or Groups A, B, and C streptococci; ulcers related to infection by *Helicobacter pylori*; systemic febrile syndromes related 30 to infection by *Borrelia recurrentis*; Lyme disease related to infection by *Borrelia burgdorferi*; conjunctivitis, keratitis, and dacrocystitis related t

infection by *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, or *Listeria spp.*; disseminated *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease related to infection by

5 *Mycobacterium avium*, or *Mycobacterium intracellulare*; gastroenteritis related to infection by *Campylobacter jejuni*; intestinal protozoa related to infection by *Cryptosporidium spp.*; odontogenic infection related to infection by viridans streptococci; persistent cough

10 related to infection by *Bordetella pertussis*; gas gangrene related to infection by *Clostridium perfringens* or *Bacteroides spp.*; and atherosclerosis related to infection by *Helicobacter pylori* or *Chlamydia pneumoniae*. Bacterial infections and protozoal

15 infections and disorders related to such infections that may be treated or prevented in animals include, but are not limited to, the following: bovine respiratory disease related to infection by *P. haem.*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis*, or *Bordetella spp.*; cow enteric

20 disease related to infection by *E. coli* or protozoa (i.e., coccidia, cryptosporidia, etc.); dairy cow mastitis related to infection by *Staph. aureus*, *Strep. uberis*, *Strep. agalactiae*, *Strep. dysgalactiae*, *Klebsiella spp.*, *Corynebacterium*, or *Enterococcus spp.*;

25 swine respiratory disease related to infection by *A. pleuro.*, *P. multocida*, or *Mycoplasma spp.*; swine enteric disease related to infection by *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella*, or *Serpulina hyodysenteriae*; cow footrot related to infection by

30 *Fusobacterium spp.*; cow metritis related to infection by *E. coli*; cow hairy warts related to infection by *Fusobacterium necrophorum* or *Bacteroides nodosus*; cow

pink-eye related to infection by *Moraxella bovis*; cow premature abortion related to infection by protozoa (i.e. *neosporium*); urinary tract infection in dogs and cats related to infection by *E. coli*; skin and soft tissue infections in dogs and cats related to infection by *Staph. epidermidis*, *Staph. intermedius*, *coagulase neg. Staph.* or *P. multocida*; and dental or mouth infections in dogs and cats related to infection by *Alcaligenes spp.*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Enterobacter spp.*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, or *Prevotella*. Other conditions that may be treated by the compounds and preparations of the present invention include malaria and atherosclerosis. Other bacterial infections and protozoal infections and disorders related to such infections that may be treated or prevented in accord with the method and compositions of the present invention are referred to in J. P. Sanford et al., "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy," 26th Edition, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

The term "effective amount" means the amount of azithromycin which, when administered in - the present invention prevents the onset of, alleviates the symptoms of, stops the progression of, or eliminates a bacterial or protozoal infection in a mammal.

The term "mammal" is an individual animal that is a member of the taxonomic class Mammalia. The class Mammalia includes, for example, humans, monkeys, chimpanzees, gorillas, cattle, swine, horses, sheep, dogs, cats, mice and rats.

In the present invention, the preferred mammal is a human.

Typically, azithromycin, is administered in dosage amounts ranging from about 0.2 mg per kg body weight per day (mg/kg/day) to about 200 mg/kg/day in single or divided doses (i.e., from 1 to 4 doses per day),
5 although variations will necessarily occur depending upon the species, weight and condition of the subject being treated and the particular route of administration chosen. The preferred dosage amount is from about 2 mg/kg/day to about 50 mg/kg/day.

10 The azithromycin may be administered orally, or by other known means for administering azithromycin.

Although the foregoing invention has been described in some detail for purposes of illustration, it will be readily apparent to one skilled in the art that changes
15 and modifications may be made without departing from the scope of the invention described herein.

EXEMPLIFICATION

The present invention will be further illustrated
20 by means of the following examples. It is to be understood, however, that the invention is not meant to be limited to the details described therein.

In the following examples, particle size distribution was determined using a Malvern Mastersizer S (Malvern
25 Instruments, Worcestershire, UK) with a MS-1-Small Volume Sample Dispersion Unit. This unit allowed for particle size analysis through a wet sample dispersion step and subsequent particle size measurements using laser diffraction. To determine the particle size, 60 t
30 75 milliliters of purified water were added to the small volume sample dispersion unit and allowed to stir for about 15 seconds, followed by a 5000 sweep background

AD

count. Immediately thereafter, azithromycin bulk was added to this liquid until an obscuration value of 15-25% was achieved, and measurement of the particle size was accomplished using 5000 sweeps as exhibited by

5 Figure 1.

Carr's Compressibility Index of the azithromycin bulk was measured by taking an initial density of a 15 gram sample in a 100 ml graduated cylinder. The sample was tapped 2000 times on a VanKel Tap Density Tester
10 (Model 50-1200, Edison, NJ) and the tapped density of the 15 gram sample in the 100 ml graduated cylinder was taken. The procedure is described in Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 6(3) 10-16, 1985.

Internal angle of friction of the bulk drug was
15 measured by the method described in "Some Measurements of Friction in Simple Powder Beds", Hiestand, E.N. and Wilcox, C.J. (J.Pharm. Sci. 57(1968) 1421).

The shear cell consisted of a layer of powder between two parallel flat surfaces. The lower surface
20 was fixed and formed the base, while the upper surface (sled) was attached to an actuator which provided a force in a linear direction parallel to the plane of the surfaces. Another force was applied on top of the sled using weights of known mass. For each sample, the test
25 was performed several times using a different weight on the sled for each test. The force, or resulting shear stress, required to pull the sled across the powder layer increased as the weight on the sled, or resulting normal stress was increased. When the powder bed yielded
30 during shear, it is said to have failed. This condition represented incipient flow and occurred when the amount of force needed to move the sled stopped increasing. The

50

data at several normal stress levels were plotted as the shear vs. normal stress at failure. This plot is known as the yield locus, while the angle between the yield locus and the abscissa is known as the Angle of Internal Friction.

The following excipients' trade names are referenced in the examples:

- Lactose (Fast Flo) was obtained from Foremost Farms,
10 Rothschild WI.
Microcrystalline cellulose (Avicel PH200) was obtained from FMC Biopolymer, Philadelphia, PA.
Croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol) was obtained from FMC Biopolymer, Philadelphia, PA.
15 Magnesium stearate was obtained from Mallinckrodt, Inc., St. Louis, MO.
Colloidal silicon dioxide was obtained from Cabot Corporation, Tuscola, IL
Talc was obtained from Whitaker, Clark & Daniels Inc.,
20 South Plainfield, NJ

Further, in the following examples, the following drug lots were evaluated:

- Lot 1: Form N, unmilled
25 Lot 2: Form M, unmilled
Lot 3: Form A, unmilled
Lot 4: Form G, unmilled
Lot 5: Form A, milled on Fitzmill with .027" screen, hammers, low speed
30 Lot 6: Form A, milled on Fitzmill no screen, hammers, high speed

Lot 7: Form A, milled on Fitzmill, .027" screen, knives, medium speed

Lot 8: Form A, milled on Fitzmill, .020" screen, knives, high speed

5 Lot 9: Form M, milled on Fitzmill, .033" rasping screen, bar rotor, low speed

Example 1

Indices of Tableting Performance

10 Indices of tableting performance, for several azithromycin forms, were assessed to identify any mechanical deficiencies or attributes that may affect the ability to develop a direct compression tablet formulation of azithromycin. This assessment was
15 performed in accordance with the procedures described in "Indices of Tableting Performance" H. E. N. Hiestand and D. P. Smith, Powder Technology 38 [1984] pp. 145-159.

More specifically, the Brittle Fracture Index, BFI, was calculated from the ratio of a material's regular
20 tensile strength to its compromised tensile strength. Strain Index, SI, was determined from the dynamic indentation hardness test. Worst Case Bonding Index was determined by assessing the extent of particle bonding remaining after decompression assuming a very short
25 compression dwell time and a plastic mechanism of particle separation during decompression.

Bulk azithromycin lots 1, 2, 4, 7, 10 and 11 are different crystalline forms, respectively, forms N, M, G, A, F and J. Lots 1, 2 and 4 were milled gently with
30 a Fitzmill (Model JT, The Fitzpatrick Co., Elmhurst, IL) using a 0.027" screen and knives at high speed in an attempt to match the smaller particle size of Lot 7.

52

Lots 10 and 11 were evaluated as is due to their relatively small particle sizes.

The results of these assessments is provided, below, in Table 1.

5

Table 1

Indices of Tableting Performance				
Lot #	Brittle Fracture Index (BFI)	Worst Case Bonding Index (BL _w) X 10 ²	Strain Index (SI)	Tensile Strength Mpa
#1 Form N	0.05	0.7	0.0044	0.75
#2 Form M	0.10	1.0	0.0048	0.79
#4 Form G	ND	0.8	0.0043	1.03
#7 Form A	0.10	0.9	0.0044	0.99
#10 Form F	0.37	0.9	0.0041	1.62
#11 Form J	0.11	0.7	0.0043	0.69

ND = not determined

As shown above, the tableting indices were similar for Lots 1, 2, 4, 7 and 11 (Forms N, M, G, A and J).

- 10 This suggests that the primary deficiencies of these materials, in forming tablets by direct compression, are their low to moderate tensile strengths. This may be manifested as low tablet hardness values. Further, the brittle fracture indices indicate that bonds formed
- 15 during compression will more likely survive decompression when the tablet is ejected from the die. Differences between these lots were not significant. Thus, these lots would likely have a similar probability of forming a robust direct compression tablet
- 20 formulation.

53

Lot 10 (form F), however, appeared to have significantly different mechanical properties. It has a higher tensile strength value indicative of forming stronger bonds. The flow properties of Lot 10, however, were similar to the other lots having a similar particle size distribution.

In general, a direct compression tablet may be feasible with high drug loading (~60%) if good flowing, low brittleness, and good bonding excipients were used.

10

Example 2

Particle Size Effect

The impact of azithromycin particle size on a direct compression tablet was evaluated as follows.

Using various lots of azithromycin, direct compression tablets were prepared from a dry blend of 59.3 wt% azithromycin, 26.9 wt% microcrystalline cellulose as the binder, 8.9 wt% lactose as the diluent, 2.0 wt% croscarmellose sodium as the disintegrant, and 2.9 wt% magnesium stearate as the lubricant.

The dry blends were compacted on a single station tablet press Manesty F-press (Manesty, Liverpool, United Kingdom) with 0.262" x 0.531" modified capsule shaped tooling. The target tablet weight was 450 milligrams. The tablets were tested for hardness (kP scale), using a Schleuniger hardness tablet tester (Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Switzerland), and for friability (100 rotations/4 minutes) using a Vanderkamp Friabulator Tablet Tester (Vankel, Cary, North Carolina, US). The test results are provided in Table 2.

54

Table 2

Run	Angle of Internal Friction (°)	Dry Blend Carr's Index (%)	Average Tablet Weight mg (%CV)	Avg. Tablet Hardness (kP)	Tablet Friabil- ity (%)
1	ND	19	451.5 (0.67%, n=10)	6.6 (n=10)	0.6 (n=5)
2	ND	25	445.1 (0.32%, n=3)	6.7 (n=3)	ND
3	31.0	25	455.3 (0.21%, n=5)	6.2 (n=5)	1.1 (n=5)
4	30.5	30	442.4 (0.50%, n=10)	10.1 (n=10)	0.52 (n=10)
5	31.6	30	455 (0.36%, n=10)	8.6 (n=10)	0.32 (n=5)
6	32.6	30	452.5 (0.90%, n=10)	4.1 (n=10)	1.8 (n=10)
7	34.5	34	450.8 (2.06%, n=5)	12.5 (n=5)	3.67 (n=5)
8	ND	37	No tablets	N/A	N/A
9	ND	46	No tablets	N/A	N/A
10	ND	34	No tablets	N/A	N/A

ND = Not Determined

Evaluation of the dry blends showed that the unmilled bulk drug (Runs 1-4) resulted in acceptable flowing blends having a Carr's Compressibility Index from 19 to 30 on the tablet press, and tablets with acceptable weight control, hardness and friability. The less aggressively milled bulk drug lots (Runs 5-6) also resulted in acceptable flowing blends on the tablet press.

As shown in Table 2, more aggressively milled bulk drug lots (Runs 8 and 9) and unmilled bulk drug having a small particle size distribution (Run 10) produced poorer flowing blends (Carr's Index of 34 to 46) such that tablets could not be compacted on the Manesty F-press.

A compaction simulator was then used to compress blends containing azithromycin from Lots 7, 8, 9 and 10. The compaction simulator was designed as a single station tablet press in which the compression dwell time can be adjusted to simulate different types of tablet presses. In addition, the compaction simulator was equipped with a mechanical agitator to assist in filling the tablet die with dry blends to obtain a consistent tablet weight.

As shown in Runs 11, 12, 13A, 13B, 14A and 14B of Table 2A, poor flowing blends that resulted in unacceptable tablets on the Manesty F-press became acceptable tablets when compressed on the compaction simulator.

56

Table 2A.

Run	Drug Lot	Carr's Index of dry blend (%)	Applied Upper Compression Force (kN)	Average Tablet Weight Mg (%CV)	Average Tablet Hardness (kP)	Tablet Friability (%)
11	7	34	5.1	457.2 (2.53%, n=5)	9.3 (n=5)	0.32 (n=5)
12	8	37	4.0	439.8 (1.08%, n=5)	6.4 (n=5)	0.73 (n=5)
13A	9	46	4.6	428.7 (1.15%, n=10)	10.6 (n=10)	0.35 (n=10)
13B	9	46	5.5	426.9 (1.44%, n=10)	11.9 (n=10)	0.32 (n=10)
14A	10	34	4.2	444.9 (0.90%, n=5)	10.4 (n=5)	0.38 (n=10)
14B	10	34	5.7	456.2 (0.62%, n=5)	14.1 (n=5)	0.41 (n=10)

Example 3

5

Drug Loading Effects

The effects of drug loading on the tableting properties of azithromycin direct compression tablets were evaluated as follows. Azithromycin tablets were

51

evaluated with low, medium and high drug loadings. The same manufacturing and testing procedures as set forth in Example 2 were used.

Pharmaceutical formulations having the following
5 drug loadings were used (percentages are given as % weight):

Drug Loading		-60%	-45%	-30%
10	Azithromycin	59.3%	44.5%	29.7%
	Microcrystalline			
	Cellulose	26.9%	38.0%	49.2%
	Lactose	8.9%	12.6%	16.2%
	Croscarmellose			
15	Sodium	2.0%	2.0%	2.0%
	Magnesium			
	Stearate	2.9%	2.9%	2.9%.

Runs 1, 2, 3, 4, 5 and 6, in Table 3, were
20 conducted on a Manesty F-press. The same bulk drug, Lot 8 was used for Runs 1-3, Lot 10 for Runs 4-5, and Lot 11 for Run 6. Runs 7, 8, 9, 10, 11, and 12 in Table 3A were conducted on the compaction simulator using Lot 8, Lot 10, and Lot 11.

25 Initial evaluation using -60% drug loading of the milled bulk drug Lot 8 and unmilled Lot 10 resulted in poor flowing blends (Carr's Index of 37 and 34 respectively) and poor tablets on the Manesty F-press as shown in Table 2 (Runs 3 and 5). However, low drug
30 loading (~30%) did improve the flow of the blend and properties as shown in Table 3.

45

Table 3

Run	Drug Lot	Carr's Index (%)	Drug Load (%)	Average Tablet Weight mg (%CV)	Average Tablet Hardness (kP)	Tablet Friability (%)
1	8	33	30	449.7 (0.56%, n=10)	7.5 (max) (n=5)	0.25 (n=5)
2	8	39	45	457.7 (3.38%, n=8)	3.7 (max) (n=4)	2.02 (n=4)
3	8	37	60	No tablets	No tablets	No tablets
4A	10	28	30	441.70 (0.95%, n=10)	11.5 (n=10)	0.27
4B	10	28	30	446.9 (0.89%, n=10)	20.2 (n=10)	0.31
5	10	34	60	No tablets	No tablets	No tablets
6A	11	33	30	450.2 (0.36%, n=5)	10.6 (n=2)	0.20% (n=3)
6B	11	33	30	449.0 (0.47%, n=5)	16.4 (n=2)	0.44% (n=5)

Table 3A

Run/Lot	Carr's Index (%)	Applied Upper Compression Force (kN)	Average Tablet Weight mg (%CV)	Average Tablet Hardness (kP)	Tablet Friability (%)
7/8 30%	33	7.2	459.6 (0.62%, n=20)	12.9 (n=10)	0.21
8/8 45%	39	5.8	455.2 (0.15%, n=15)	10.5 (n=5)	0.13 (n=5)
9/8 60%	37	4	439.8 (1.08%, n=5)	6.4 (n=5)	0.73 (n=5)
10/10 60%	34	4.2	444.9 (0.90%, n=5)	10.4 (n=5)	0.38 (n=10)
11/11 30%	33	6.8	452.0 (n=1)	18.3 (n=1)	ND
12/11 30%	33	4.4	451.0 (0.44%, n=5)	12.3 (n=5)	0.35 (n=5)

ND = Not Determined

As shown, above, in Table 3A, tablets made on the
 5 compaction simulator were significantly improved in
 hardness and friability at medium drug load when
 compared to high drug load when using Lot 8. At low drug
 loading with Lot 8 or Lot 11, tablets with hardness

60

greater than 12 kP were achieved using the compaction simulator. Tablets could also be made with Lot 8 or Lot 10 at the high drug loading using the compaction simulator. Flow is not a critical parameter for the compaction simulator since it uses a mechanical agitator to force the blend into the die.

Example 4

Effect of Lubricant

The effect of lubricant levels on the tableting properties of the azithromycin direct compression tablet were evaluated as follows. Direct compression tablet formulations, containing high and low levels of magnesium stearate, as a lubricant, were prepared. The high level lubricant formulation contained 59.3 wt% azithromycin, 26.9 wt% microcrystalline cellulose, 8.9 wt% lactose, 2.0 wt% croscarmellose sodium, and 2.9 wt% magnesium stearate. The low level lubricant formulation contained 59.3 wt% azithromycin, 28.3 wt% microcrystalline cellulose, 9.4 wt% lactose, 2.0 wt% croscarmellose sodium, and 1.0 wt% magnesium stearate.

Azithromycin lot 8 was used for the two lubricant level formulations. The same manufacturing and testing procedures, from Example 2, were used herein.

Evaluation of this bulk drug lot with lubricant at about 3% resulted in a poor flowing blend (Carr's Compressibility Index of 37). Tablets could not be made on the Manesty F-press as shown in Table 4. With the lubricant level at 1%, the blend was also poor flowing (Carr's Compressibility Index of 47) and only unacceptable tablets were made on the F-press with excessive build up of the material in the punches. The

tablets were very soft with unacceptable low tablet weight (target tablet weight is 450mg) and poor weight control (%CV = 5.1%).

5

Table 4

Run	Carr's Index (Dry Blend) (%)	Lubricant (%)	Average Tablet Weight mg (%CV)	Average Tablet Hardness (kP)	Tablet Friability (%)
1	37	3	No tablet	No tablet	No tablet
2	47	1	418.3 (5.1%, n=10)	3.3 (n=5)	2.5

As shown in Runs 3 and 4 in Table 4A, poor flowing blends that resulted in unacceptable tablets on the Manesty F-press became acceptable tablets when

10 compressed on the compaction simulator. Flow is not a critical parameter for the compaction simulator since it uses a mechanical agitator to force the blend into the die. Better tablet friability was achieved with the 1% lubricant level blend compressed on the compaction

15 simulator (Run 4).

12

Table 4A

Run	Carr's Index (Dry Blend) (%)	Lubri- cant (%)	Applied Upper Compression Force (kN)	Average Tablet Weight mg (%CV)	Average Tablet Hardness (kP)	Tablet Fria- bility (%)
3	37	3	4.0	439.8 (1.07%, n=5)	6.4 (n=5)	0.73 (n=5)
4	47	1	4.2	462.8 (0.69%, n=20)	5.8 (n=10)	0.15

Example 5Effect of Glidant

5 The effect of glidant on tableting properties of
the azithromycin direct compression tablet were
evaluated as follows. Typically, glidants are added
into pharmaceutical formulations to improve flow. As
shown in this example, addition of glidants into the
10 formulation can improve flow.

Azithromycin direct compression tablets were
prepared with glidants to evaluate the effects on the
direct compression tablet. The same bulk drug, lot
number 6, was used for all glidant formulations. The
15 same manufacturing and tablet testing procedures from
Example 2 were used in this example. Runs 1, 2, 3 and 4
were conducted on the Manesty F-press.

The following pharmaceutical formulations were
prepared:

Run #	4	3	2	1
Glidant Formulation	wt%			
Azithromycin	59.3	59.3	59.3	59.3
Microcrystalline cellulose	26.9	26.7	26.8	26.8
5 Lactose	8.9	8.8	8.9	8.9
Croscarmellose Sodium	2.0	2.0	2.0	2.0
Colloidal Silicon Dioxide	---	0.3	0.1	---
Talc	---	---	---	0.1
Magnesium Stearate	2.9	2.9	2.9	2.9

10

Table 5

Run	Carr's Index (Dry Blend) (%)	Glidant	Tablet weight mg (%CV)	Tablet hardness (kP)	Tablet Friability %
1	25	0.10% silicon dioxide	455.5 (0.4%, n=5)	4.6 (n=5)	2.29 (n=7)
2	27	0.10% talc	449.5 (1.2%, n=5)	3.6 (n=5)	2.68 (n=7)
3	28	0.25% silicon dioxide	445.2 (1.06%, n=10)	4.7 (n=10)	Tablets capped
4	30	No glidant	452.5 (0.9%, n=10)	4.1 (n=10)	1.8 (n=10)

Initial evaluation of the bulk drug lot 6 without glidant resulted in acceptable blend flow (Carr's Compressibility Index of 30) on the Manesty F-press. The

15

1/4
064

addition of 0.1% silicon dioxide (Run 1) improved the flow as measured by Carr's Compressibility Index and the weight uniformity as shown by the lower weight %CV.

5

Example 6Effect of Sizing

The effect of sieving the bulk drug to selectively remove fines from the bulk azithromycin lot follows.

Lot 8 was screened through a #200 mesh screen using a vibrating sieve analyzer (Endecott's Octagon 200 test sieve shaker, Endecott, London, England) for 20 minutes at an amplitude setting of 8. The drug retained on the #200 mesh screen was sieved again using the same screening process. The drug retained on the #200 mesh screen (screened twice) was used in the following direct compression formulation. The same manufacturing and testing procedures from Example 2 were used in this example. The direct compression tablets had the following composition, by weight:

20

Azithromycin	59.3%
Microcrystalline Cellulose	26.9%
Lactose	8.9%
Croscarmellose Sodium	2.0%
Magnesium Stearate	2.9%

25

A better flowing blend (Carr's Compressibility Index of 29) was produced from the sieved bulk drug lot. When unsieved Lot 8 was used, the blend was poor flowing (Carr's Compressibility Index of 37) and tablets could not be made (Run 1) on the Manesty F-press as shown in Table 6. Using the sieved Lot 8 (Runs 2a and 2b),

30

65

acceptably hard tablets were produced. Runs 2a and 2b were performed with different upper punch compression settings. Run 2b had a higher setting resulting in greater compression. The target tablet weight of 450mg was achieved with good to excellent weight control.

Table 6

Run	Carr's Index (Dry Blend) (%)	Bulk Drug Lot Pretreatment	Average Tablet Weight mg (%CV)	Average Tablet Hardness (kP)
1	37	None, unsieved	No tablet	No tablet
2a	29	Screened twice #200 mesh	448.4 (1.48%, n=5)	5.6 (n=5)
2b	29	Screened twice #200 mesh	449.2 (0.06%, n=5)	8.3 (n=5)

66

Claims

We claim:

- 5 1. A dry blend, used for forming azithromycin tablets by direct compression, comprising:
- (a) non-dihydrate azithromycin; and
- (b) at least one pharmaceutically acceptable excipient.
- 10 2. A dry blend of Claim 1 wherein the non-dihydrate azithromycin is selected from the group consisting of forms B, D, E, F, G, H, J, M, N, O, P, Q, R, and mixtures thereof.
- 15 3. A dry blend of Claims 1 and 2 wherein the internal angle of friction, of the dry blend, is less than about 34°.
- 20 4. A dry blend of Claims 1 and 2 wherein the Carr's Compressibility Index, of the dry blend, is less than about 34.
5. A dry blend of Claims 1 and 2 wherein less than
- 25 about 14% of the total azithromycin particles, by volume as measured by the Malvern method, have a diameter of 44 µm or less.
6. A dry blend of Claim 5 wherein less than about 50%
- 30 of the total azithromycin particles, by volume as

measured by the Malvern method, have a diameter of 105 μm or less.

- 5 7. A dry blend of Claim 5 wherein less than about 27% of the total azithromycin particles, by volume as measured by the Malvern method, have a diameter of 74 μm or less.
- 10 8. A dry blend of Claim 5 wherein less than about 6% of the total azithromycin particles, by volume as measured by the Malvern method, have a diameter of 16 μm or less.
- 15 9. A dry blend of Claims 1-8 wherein the non-dihydrate azithromycin is non-granulated.
- 20 10. An azithromycin tablet comprising non-dihydrate azithromycin and at least one pharmaceutically acceptable excipient.
- 25 11. An azithromycin tablet of Claim 10 wherein said tablet is produced by:
 - (a) forming a dry blend of a non-dihydrate azithromycin and at least one pharmaceutically acceptable excipient; and
 - (b) direct compressing said dry blend to form the azithromycin tablet.
- 30 12. An azithromycin tablet of Claim 11 wherein the dosage of azithromycin in said tablet is selected

18

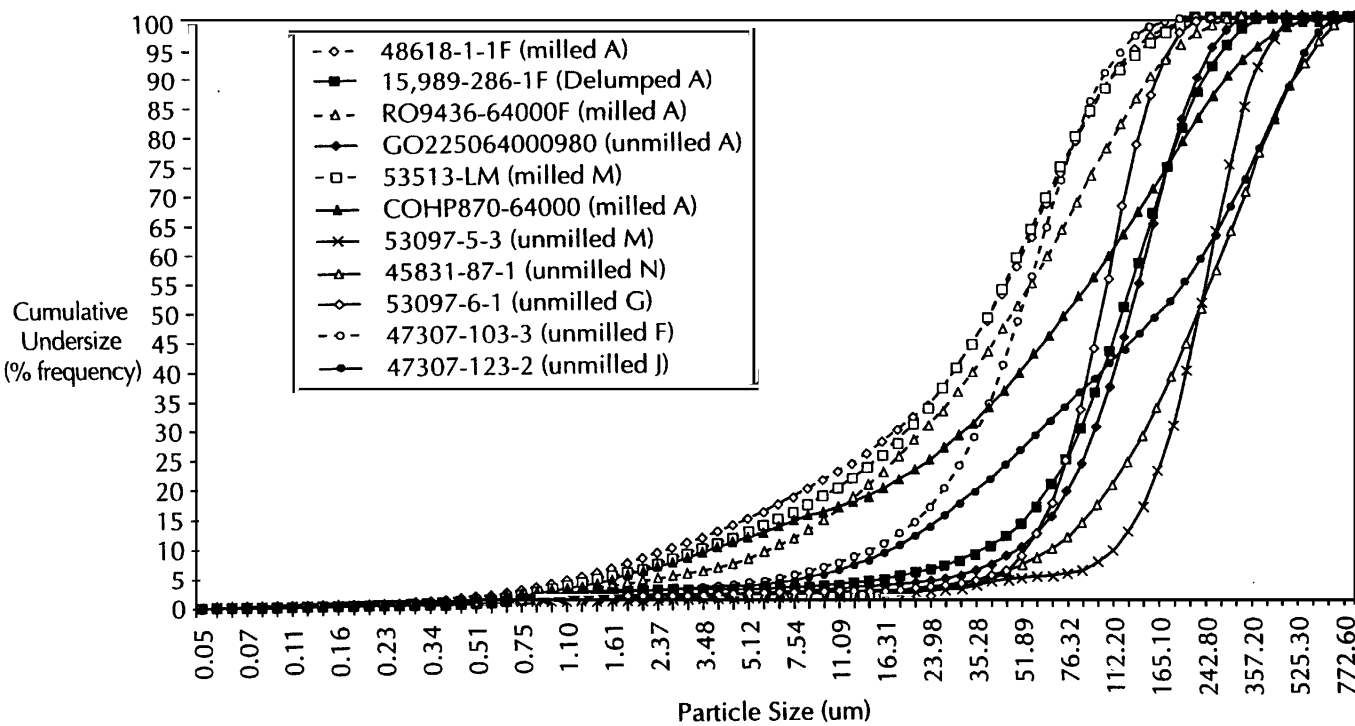
55

from the group consisting of 250 mgA, 500 mgA and 600 mgA.

13. An azithromycin tablet of Claims 11 and 12 wherein
5 the non-dihydrate azithromycin, in the dry blend,
is non-granulated.
14. An azithromycin tablet of Claims 10-13 wherein the
non-dihydrate azithromycin is selected from the
10 group consisting of forms B, D, E, F, G, H, J, M,
N, O, P, Q, R, and mixtures thereof.
15. An azithromycin tablet wherein said tablet is
produced by:
- 15 (a) forming a dry blend of a non-granulated
azithromycin form A and at least one
pharmaceutically acceptable excipient; and
(b) direct compressing said dry blend to form the
azithromycin tablet.

20

FIG. 1



1/1

[Signature]

FORMULACIONES DE ACITROMICINA DIRECTAMENTE COMPRESIBLES

FUNDAMENTOS DE LA INVENCION

La compresión directa es un procedimiento de formación de comprimidos en el que los comprimidos se comprimen directamente a partir de mezclas de polvos que contienen un ingrediente activo. En la compresión directa, todos los ingredientes requeridos para formar el comprimido, incluidos el ingrediente activo y los ayudantes del proceso, se incorporan a una mezcla de libre deslizamiento con la que a continuación se forman los comprimidos. El ingrediente activo, los excipientes, y otras sustancias se mezclan y a continuación se comprimen para formar comprimidos. Los comprimidos se forman típicamente mediante presión aplicada a un material en una compresora.

Existen varias compresoras, cada una diferente en productividad y diseño, pero similares en su función y funcionamiento básicos. Todas comprimen la formulación de un comprimido dentro de la cavidad de una matriz mediante presión ejercida entre dos punzones de acero, el punzón superior y el punzón inferior.

Los fabricantes farmacéuticos prefieren la utilización de la compresión directa, por encima de los procedimientos de granulación por vía húmeda y seca, debido a sus tiempos de procesamiento más cortos y a sus ventajas de coste. Sin embargo, la compresión directa se encuentra generalmente limitada a aquellas situaciones en las que el ingrediente activo tiene características físicas adecuadas para formar comprimidos farmacéuticamente aceptables.

Algunos ingredientes activos, que son generalmente inadecuados para la compresión directa, pueden formar parte de una formulación directamente compresible mediante la incorporación de uno o más excipientes antes de la compresión. La adición de excipientes a la formulación, sin embargo, aumentará el tamaño del comprimido del producto final. Puesto que el tamaño del comprimido debe estar dentro de ciertos parámetros para servir como una forma de dosificación adecuada, existe un límite por encima del cual el aumento del tamaño del comprimido, para que contenga cantidades crecientes de excipientes que mejoren la compactibilidad, no resulta práctico. Como resultado, los fabricantes se encuentran a menudo limitados para utilizar el método de compresión directa, con formulaciones que contienen una dosis baja del ingrediente activo por comprimido, a los casos en que la formulación pueda contener niveles suficientes de excipiente como para hacer que la compresión directa sea práctica.

En el desarrollo de formas de dosificación farmacéuticas, es importante sopesar varios objetivos diferentes. La preparación de una forma de dosificación farmacéutica debería resultar económica. Asimismo, la forma de dosificación debería ser fácil de tragar. Además, formas de dosificación más pequeñas son más aceptadas por los pacientes y dan como resultado en una mayor conformidad por parte del paciente.

Se sabe que, para formar un comprimido a partir de una formulación dada, la formulación debe tener buenas propiedades de deslizamiento, para una alimentación volumétrica precisa del material en la cavidad de la matriz, y una compresibilidad, compactibilidad y propiedades de expulsión adecuadas para formar el comprimido. Las propiedades de deslizamiento de los polvos son críticas para un funcionamiento eficaz de la formación de comprimidos. La habilidad del material para deslizarse libremente dentro de la matriz es importante para asegurar que hay un llenado uniforme de la matriz y un movimiento continuo del material desde su fuente. Unas propiedades de deslizamiento pobres del material afectarán al peso, la dureza y la friabilidad de los comprimidos. Un buen deslizamiento de los polvos que van a comprimirse resulta necesario para asegurar un mezclado eficaz y una uniformidad de peso aceptable de los comprimidos.

La acitromicina, también llamada 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, no se considera generalmente tratable para la producción de comprimidos directamente compresibles de formulaciones de acitromicina.

Sería deseable desarrollar una formulación de acitromicina tratable para la compresión directa, y que produzca comprimidos que tengan una dureza y friabilidad aceptables.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una mezcla en seco, utilizada para formar comprimidos de acitromicina mediante compresión directa, que comprende acitromicina no dihidratada y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención se refiere también a un comprimido de acitromicina que comprende acitromicina no dihidratada y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el comprimido de acitromicina se forma mediante compresión directa de la mezcla en seco, de la presente invención, para formar dicho comprimido de acitromicina.

Preferiblemente, el comprimido de acitromicina, de la presente invención, contiene una dosificación de 250 mgA, 500 mgA ó 600 mgA de acitromicina.

Esta invención se refiere además a un comprimido de acitromicina que se produce formando una mezcla en seco de una forma A de acitromicina no granulada, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El comprimido de acitromicina se forma a continuación mediante compresión directa de la mezcla en seco.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una representación de la distribución del tamaño de partícula de la masa de acitromicina para los lotes de acitromicina 1 a 11, mediante análisis de dispersión de luz (Malvern Mastersizer S, Malvern Instruments, Worcestershire, UK).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la memoria y reivindicaciones que siguen, se hará referencia a varios términos, que se definen según los siguientes significados.

El término "mezcla en seco", tal como se utiliza en la presente, significa una mezcla generalmente homogénea de dos o más materiales en forma de partículas. Las partículas pueden estar en forma de polvos o, alternativamente, como agregados o aglomerados mayores de partículas.

El término "acitromicina", tal como se utiliza en la presente, incluye todas las formas cristalinas y amorfas de acitromicina, incluyendo todos los polimorfos, isomorfos, clatratos, sales, solvatos e hidratos de acitromicina, a menos que se indique específicamente. Las formas de acitromicina incluyen la forma dihidratada y varias formas no dihidratadas.

El dihidrato estable de acitromicina, que es esencialmente no higroscópico en condiciones de relativa humedad, conducente a la formulación de acitromicina, y que se expone en la patente de los EE.UU. N° 6.268.489, se designa en la presente como "forma A". La forma es un dihidrato cristalino, preparado por cristalización a partir de tetrahidrofurano y un hidrocarburo alifático (C₅-C₇), en presencia de al menos dos equivalentes molares de agua.

"Acitromicina no dihidratada" significa todas las formas amorfas y cristalinas de acitromicina, incluyendo todos los polimorfos, isomorfos, clatratos, sales, solvatos e hidratos de acitromicina que no sean la forma A, la forma dihidratada de acitromicina

(acitromicina dihidratada).

La acitromicina no dihidratada incluye un hidrato higroscópico de acitromicina, como se expone en la patente de los EE.UU. N° 4.474.768, que se designa en la presente como "forma B".

5 La acitromicina puede estar presente como varias formas no dihidratadas cristalinas alternativas, incluyendo las formas D, E, F, G, H, J, M, N, O, P, Q y R, que se exponen en la solicitud de patente de los EE.UU. número de serie 10/152.106, archivada el 21 de mayo de 2002, las enseñanzas de la cual se incorporan en la presente, de acuerdo con la referencia, en su totalidad.

10 Ambos isomorfos de la Familia I y la Familia II son hidratos y/o solvatos de acitromicina. Las moléculas de disolvente en las cavidades tienen tendencia a intercambiarse entre el disolvente y el agua bajo condiciones específicas. Por tanto, el contenido de disolvente/agua de los isomorfos puede variar hasta un cierto punto. Las formas B, F, G, H, J, M, N, O y P pertenecen a la Familia I de acitromicina, y pertenecen a un grupo especial P2, monoclinico con dimensiones de celda de $a = 16,3 \pm 0,3 \text{ \AA}$, $b = 16,2 \pm 0,3 \text{ \AA}$, $c = 18,4 \pm 0,3 \text{ \AA}$ y $\beta = 109 \pm 2^\circ$. Las formas D, E y R pertenecen a la Familia II de acitromicina, y pertenecen a un grupo especial P2, 2₁2, ortorrómbico, con dimensiones de celda de $a = 8,9 \pm 0,4 \text{ \AA}$, $b = 12,3 \pm 0,5 \text{ \AA}$ y $c = 45,8 \pm 0,5 \text{ \AA}$. La forma Q es distinta de las Familias I y II.

20 La acitromicina de forma D es de fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_6H_{12}$ en su estructura de monocristal, siendo un solvato monohidratado de monociclohexano y acitromicina. La forma D se caracteriza además por contener del 2 al 6% de agua y del 3 al 12% de ciclohexano en peso en las muestras en polvo. A partir de los datos del monocristal, el contenido calculado de agua y ciclohexano de la forma D es del 2,1 y del 9,9%, respectivamente.

25 La acitromicina de forma E es de fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_4H_8O$, siendo un solvato monohidratado de monotetrahidrofurano y acitromicina. La forma E es un solvato monohidratado de mono-THF, según el análisis del monocristal.

30 La acitromicina de forma G es de fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 1,5H_2O$ en su estructura de monocristal, siendo un sesquihidrato de acitromicina. La forma G se caracteriza además por contener del 2,5 al 6% de agua y menos del 1% de disolvente(s) orgánico(s), en peso, en las muestras en polvo. La estructura del monocristal de la forma G consiste en dos moléculas de acitromicina y tres moléculas de agua por unidad asi-

métrica. Esto corresponde a un sesquihidrato con un contenido teórico de agua del 3,5%. El contenido de agua de las muestras en polvo de la forma G está en el rango de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 6%. El disolvente orgánico residual total es menos del 1% del disolvente correspondiente utilizado para la cristalización.

5 La acitromicina de forma H es de fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_3H_8O_2$, siendo un solvato monohidratado de hemi-1,2-propanediol y acitromicina. La forma H es un solvato monohidrato/hemipropilenglicolato de la base libre de acitromicina.

10 La acitromicina de forma J es de fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0,5C_3H_7OH$, en la estructura de monocristal, siendo un solvato monohidratado de hemi-n-propanol y acitromicina. La forma J se caracteriza además por contener del 2 al 5% de agua y del 1 al 5% de 1-propanol en peso en las muestras en polvo. El contenido calculado de disolvente es de aproximadamente el 3,8% de n-propanol y aproximadamente el 2,3% de agua.

15 La acitromicina de forma M es de fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0,5C_3H_7OH$, siendo un solvato monohidratado de hemi-isopropanol y acitromicina. La forma M se caracteriza además por contener del 2 al 5% de agua y del 1 al 4% de 2-propanol en peso en las muestras en polvo. La estructura del monocristal de la forma M sería un monohidrato/hemi-isopropanolato.

20 La acitromicina de forma N es una mezcla de isomorfos de la Familia I. La mezcla puede contener porcentajes variables de isomorfos F, G, H, J, M y otros, y cantidades variables de agua y disolventes orgánicos, tales como etanol, isopropanol, n-propanol, propilenglicol, acetona, acetonitrilo, butanol, pentanol, etc. El porcentaje en peso de agua puede encontrarse en el rango de 1 a 5,3%, y el porcentaje en peso total de disolventes orgánicos puede estar entre el 2 y el 5%, con un contenido de cada disolvente del 0,5 al 4%.

La acitromicina de forma O es de fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 0,5H_2O \cdot 0,5C_4H_9OH$, siendo un solvato hemihidratado de hemi-n-butanol y la base libre de acitromicina, según los datos estructurales del monocristal.

30 La acitromicina de forma P es de fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0,5C_5H_{12}O$, siendo un solvato monohidratado de hemi-n-pentanol y acitromicina.

La acitromicina de forma Q es de fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0,5C_4H_8O$, siendo un solvato monohidratado de hemi-tetrahidrofurano y acitromicina. Contiene aproximadamente un 4% de agua y aproximadamente un 4,5% de THF.

La acitromicina de forma R es de fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_5H_{12}O$, siendo un solvato monohidratado de mono-metil-*terc*-butiléter y acitromicina. La forma R tiene un contenido teórico de agua del 2,1% en peso y un contenido teórico de metil-*terc*-butiléter del 10,3% en peso.

- 5 La acitromicina de forma F es de fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0,5C_2H_5OH$, en la estructura de monocristal, siendo un solvato monohidratado de hemi-etanol y acitromicina. La forma F se caracteriza además por contener del 2 al 5% de agua y del 1 al 4% de etanol en peso en las muestras en polvo. El monocristal de la forma F cristalizó en un grupo espacial monoclinico, $P2_1$, con una unidad asimétrica que contenía dos mo-
- 10 léculas de acitromicina, dos de agua, y una de etanol, como un monohidrato/hemi-etanolato. Es isomorfo a todas las formas cristalinas de acitromicina de la Familia I. Los contenidos teóricos de agua y etanol son del 2,3 y del 2,9%, respectivamente.

- El término acitromicina "no granulada", como se utiliza en la presente, significa que la acitromicina no está granulada en seco, como puede ser mediante compactación con barra o rodillo, o granulada en húmedo.
- 15

"Masa de acitromicina", como se utiliza en la presente, significa partículas de acitromicina sin excipientes añadidos.

- El término "farmacéuticamente aceptable" significa aquello que es generalmente seguro, no tóxico, y que no es indeseable biológicamente o de cualquier otra manera, e incluye aquello que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico en humanos.
- 20

La frase "formulación directamente compresible" significa una formulación que puede comprimirse para formar un comprimido farmacéuticamente aceptable sin un paso previo de granulación.

- 25 El término "compresibilidad" significa el grado en el que disminuye el volumen de una formulación cuando se retira el aire.

El término "compactibilidad" significa la facilidad con la que una formulación se comprime para formar comprimidos que posean propiedades de dureza aceptables.

- El término "libre deslizamiento", como se utiliza en la presente, significa la habilidad del material para deslizarse sin agitación mecánica en equipos estándar de formación de comprimidos, utilizando la gravedad para inducir el deslizamiento, tal como una compresora F. Los materiales que se deslizan bien dan como resultado formas de dosificación con una buena uniformidad de peso, como queda evidenciado por la baja
- 30

desviación estándar relativa (%RSD) o el coeficiente de variación (%CV) del peso de la forma de dosificación.

5 El término "partículas finas", como se utiliza en la presente, se refiere a partículas con un diámetro de menos de aproximadamente 44 micras, medido mediante el método de Malvern.

El término "compresora F", como se utiliza en la presente, se refiere a la COMPRESORA F de MANESTY (Manesty Instruments, UK).

El término "mgA" se refiere a los miligramos de la base libre de acitromicina.

10 En el método de la presente invención, la acitromicina utilizada puede ser una masa de fármaco triturada o sin triturar.

15 La mezcla en seco, de la presente invención, se utiliza para producir comprimidos de acitromicina no dihidratada mediante compresión directa. Típicamente, la mezcla en seco contiene desde aproximadamente un 1% hasta aproximadamente un 80% de acitromicina no dihidratada. Preferiblemente, la acitromicina, en la mezcla en seco, no está granulada.

También se prefiere que la acitromicina en la mezcla en seco comprenda una forma de acitromicina no dihidratada seleccionada de las formas B, D, E, F, G, H, J, M, N, O, P, Q, R, o sus mezclas.

20 Adicionalmente a la acitromicina no dihidratada, la mezcla en seco de la presente invención, incluye también al menos un excipiente adecuado farmacéuticamente aceptable. Los excipientes pueden incluir ayudantes del proceso que mejoren las propiedades de formación de comprimidos por compresión directa de la mezcla en seco.

25 En una realización de la presente invención, la mezcla en seco resulta adecuada para su utilización en la formación de comprimidos de acitromicina mediante formación de comprimidos por compresión directa alimentados por gravedad.

30 Para ser adecuado para la compresión directa en una compresora alimentada por gravedad, particularmente con cargas grandes de acitromicina, tales como del 45% o superior, el perfil del tamaño de partícula de acitromicina resulta crítico. A medida que aumenta la carga de acitromicina, las partículas finas en la masa de acitromicina tienden a empeorar las propiedades de deslizamiento de la mezcla en seco, ya que constituyen un porcentaje elevado del total de partículas dentro de la mezcla en seco. Por tanto, es necesario reducir la cantidad de partículas finas de acitromicina en

47

la mezcla en seco para obtener un deslizamiento aceptable en una compresora alimentada por gravedad y hacer que un comprimido tenga una friabilidad aceptable.

5 Por "compresora alimentada por gravedad" se entiende que una formulación farmacéutica no es introducida a la fuerza en una matriz, y que el deslizamiento de la formulación farmacéutica se induce por gravedad. Un ejemplo de compresora alimentada por gravedad es la compresora F de Manesty.

10 En esta realización de la presente invención, para alcanzar propiedades de deslizamiento adecuadas de la mezcla en seco, particularmente con cargas elevadas de acitromicina, típicamente, menos de aproximadamente un 20% en volumen de las partículas de acitromicina, en la mezcla en seco, deberían tener un diámetro de 44 μm o inferior. Preferiblemente, menos de aproximadamente un 14% de las partículas de acitromicina deberían tener un diámetro de 44 μm o inferior.

15 Asimismo, en la presente mezcla en seco, se prefiere que menos de aproximadamente un 27% de las partículas de acitromicina tengan un diámetro de 74 μm o inferior.

Además, en la presente mezcla en seco, se prefiere que menos de aproximadamente un 60% de las partículas de acitromicina tengan un diámetro de 105 μm o inferior. Más preferiblemente, menos de aproximadamente un 50% de las partículas de acitromicina deberían tener un diámetro de 105 μm o inferior.

20 Aun más preferiblemente, menos de aproximadamente un 6% de las partículas de acitromicina deberían tener un diámetro de 16 μm o inferior.

25 En una realización más preferida de la presente invención, la mezcla en seco contiene menos de aproximadamente un 6% en volumen de las partículas de acitromicina con un diámetro de aproximadamente 16 μm o inferior, y menos de aproximadamente un 20% en volumen de las partículas de acitromicina con un diámetro de aproximadamente 44 μm o inferior. Aun más preferiblemente, menos de aproximadamente un 14% de las partículas de acitromicina deberían tener un diámetro de 44 μm o inferior.

30 En una realización aún más preferida, la mezcla en seco contiene menos de aproximadamente un 6% en volumen de las partículas de acitromicina con un diámetro de aproximadamente 16 μm o inferior, menos de aproximadamente un 20% en volumen de las partículas de acitromicina con un diámetro de aproximadamente 44 μm o

inferior, y menos de aproximadamente un 27% en volumen de las partículas de acitromicina con un diámetro de aproximadamente 74 μm o inferior. Aun más preferiblemente, menos de aproximadamente un 14% de las partículas de acitromicina deberían tener un diámetro de 44 μm o inferior.

5 En una realización todavía más preferida, la mezcla en seco contiene menos de aproximadamente un 6% en volumen de las partículas de acitromicina con un diámetro de aproximadamente 16 μm o inferior, menos de aproximadamente un 20% en volumen de las partículas de acitromicina con un diámetro de aproximadamente 44 μm o inferior, menos de aproximadamente un 27% en volumen de las partículas de acitromicina con un diámetro de aproximadamente 74 μm o inferior, y menos de aproximadamente un 60% en volumen de las partículas de acitromicina con un diámetro de aproximadamente 105 μm o inferior. Aun más preferiblemente, menos de aproximadamente un 14% de las partículas de acitromicina deberían tener un diámetro de 44 μm o inferior, y menos de aproximadamente un 50% de las partículas de acitromicina deberían tener un diámetro de 105 μm o inferior.

20 Las propiedades de deslizamiento de la mezcla en seco pueden evaluarse mediante varios métodos conocidos en la técnica. Una forma de caracterizar las propiedades de la formulación de un material en polvo es midiendo la densidad volumétrica. Un método simple para proporcionar una descripción de las características de deslizamiento midiendo la densidad volumétrica es el Índice de Compresibilidad de Carr (Índice de Carr).

25 El Índice de Compresibilidad de Carr es un ensayo simple para evaluar la capacidad de deslizamiento, comparando los volúmenes de masa inicial y final (vibrado), y la velocidad de compresión. Mediante el Índice de Compresibilidad de Carr se obtiene una orientación empírica útil acerca del deslizamiento:

$$\text{Índice de Compresibilidad (\%)} = \frac{[(\text{densidad del vibrado} - \text{densidad inicial}) / \text{densidad del vibrado}] \times 100}{}$$

30 En la presente invención, se encontró que el Índice de Compresibilidad de Carr de la mezcla en seco proporcionaba una buena indicación de las características de deslizamiento y así, la idoneidad de utilizar la mezcla en seco para preparar comprimidos mediante formación de comprimidos por compresión directa alimentada por gravedad. Generalmente, se observó que las formulaciones con valores del Índice de

19

Compresibilidad de Carr menores de aproximadamente 34 presentaron un deslizamiento y una capacidad para formar comprimidos en una compresora F adecuados, mientras que las formulaciones con valores de 34, o superior, dieron como resultado un deslizamiento pobre, y la inhabilidad para formar comprimidos adecuados en una compresora F. Por tanto, en la presente invención, la mezcla en seco debería tener un Índice de Compresibilidad de Carr menor de aproximadamente 34, más preferiblemente menor de aproximadamente 31, y aun más preferiblemente menor de aproximadamente 28.

Otra medida del deslizamiento de partícula es el ángulo interno de fricción, que puede determinarse mediante experimentos en una célula de cizalladura. La principal diferencia en el comportamiento del deslizamiento de los líquidos y los polvos está en su fricción interna. La falta de fricción interna de los líquidos les permite formar superficies de nivel en reposo, mientras que la fricción interna de los polvos permite la formación de montones u otras superficies no niveladas.

La fricción interna de los polvos se caracteriza típicamente utilizando una célula de cizalladura, que es un dispositivo que somete a una muestra en polvo a condiciones de tensión física conocidas, y mide la respuesta a esas tensiones, como se expone en "Some Measurements of Friction in Simple Powder Beds", Helstand, E.N. y Wilcox, C.J. (J. Pharm. Sci. 57 (1968) 1421), incorporado en la presente de acuerdo con la referencia. La respuesta se presenta como un ángulo de fricción interna. Este parámetro es una característica de los polvos medidos, y varía entre materiales. Cuanto más bajo es el valor del ángulo de fricción interna, mejor se desliza el polvo. Este parámetro puede utilizarse como una predicción de la variación de peso del comprimido durante las operaciones de formación de comprimidos, puesto que el peso de la carga de polvo, y, por tanto, el peso del comprimido, depende de la habilidad del polvo para deslizarse rápidamente en la matriz para formar comprimidos. En la presente invención, las mezclas en seco adecuadas para ser utilizadas en la preparación de comprimidos por compresión directa, presentaron ángulos de fricción interna menores de aproximadamente 34°, y más preferiblemente menores de aproximadamente 31°.

Aun más preferiblemente, las mezclas en seco de la presente invención tienen un Índice de Compresibilidad de Carr menor de aproximadamente 34 y un ángulo interno de fricción menor de aproximadamente 34°.

Lo más preferido es que las mezclas en seco de la presente invención tengan un Índice de Compresibilidad de Carr menor de aproximadamente 28 y un ángulo in-

80

temo de fricción menor de aproximadamente 31°.

Una mezcla en seco, que tenga propiedades dentro de los rangos mencionados anteriormente, puede alcanzarse mediante métodos que incluyen, pero sin limitarse a ellos, proporcionar excipientes adecuados, aumentar el tamaño de partícula, o modificar las condiciones de procesamiento. Típicamente, la adición de excipientes proporciona una manera de modificar el perfil de deslizamiento de una formulación farmacéutica de dosis baja, puesto que los excipientes disponibles comercialmente poseen buenas propiedades de deslizamiento. Para las mezclas en seco que contengan cargas mayores de acitromicina, Índices de Compresibilidad de Carr y/o ángulos internos de fricción dentro de los rangos mencionados anteriormente, pueden alcanzarse mediante la obtención de la distribución del tamaño de partícula de acitromicina discutida arriba.

De acuerdo con esto, el perfil del tamaño de partículas de acitromicina debería evaluarse, y, si fuera necesario, la acitromicina debería procesarse para alcanzar el perfil de tamaño de partícula.

Para producir partículas de acitromicina que tengan la distribución de tamaño de partícula deseada, la masa de acitromicina puede procesarse adicionalmente mediante métodos que incluyen, pero sin limitarse a ellos, 1) trituración 2) tamizado 3) recristalización y 4) granulación, incluyendo granulación por vía seca y húmeda. Los métodos de procesamiento adicionales mencionados anteriormente pueden utilizarse solos o combinados.

La trituración implica someter el fármaco a una fuerza de cizalladura tal que el tamaño de partícula del fármaco se reduzca. La trituración puede ser un procedimiento agresivo en el que el tamaño de partícula se reduzca significativamente, o puede ser un procedimiento no agresivo, donde el tamaño de partícula no se reduzca significativamente, pero que se haga meramente para disgregar o separar cúmulos grandes de fármaco formados en la masa de fármaco.

En la industria farmacéutica, la trituración se utiliza a menudo para reducir el tamaño de partícula de los materiales sólidos. Existen muchos tipos de trituradoras disponibles, que incluyen trituradoras de espigas rompedoras, trituradoras de martillos y trituradoras de chorro. Uno de los tipos de trituradora más comúnmente utilizado es la trituradora de martillos. La trituradora de martillos utiliza un rotor de alta velocidad al que se enganchan varios martillos fijos u oscilantes. Los martillos pueden engancharse de forma que bien la cara de la cuchilla o bien la cara del martillo esté en contacto con

81

5 el material. A medida que el material se introduce en la trituradora, impacta con los martillos en rotación y se divide en partículas más pequeñas. Debajo de los martillos se coloca un tamiz, lo que permite a las partículas más pequeñas pasar a través de las aberturas del tamiz. Las partículas más grandes quedan retenidas en la trituradora y continúan siendo divididas por los martillos, hasta que las partículas de acitromicina son suficientemente finas para deslizarse a través del tamiz. Opcionalmente, las partículas de acitromicina pueden someterse a una criba. En la criba, la masa de fármaco se hace pasar a través de un tamiz de malla, o una serie de tamices de malla, par obtener el tamaño de partícula deseado en la masa de fármaco.

10 Se conocen varios métodos para aumentar el tamaño de partícula de los fármacos, que incluyen, pero sin limitarse a ellos, la granulación y la recristalización. La granulación por vía húmeda, por ejemplo, implica la utilización de un líquido de granulación que ocasiona la aglomeración de las partículas de acitromicina, y aumenta así el tamaño de partícula. Métodos adecuados de granulación por vía húmeda para la preparación de partículas de acitromicina se exponen en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Número de Serie 60/343.489, en tramitación junto con la presente, titulada "Métodos para la Granulación por Vía Húmeda de Acitromicina", archivada el 21 de diciembre de 2001, y en la Solicitud Internacional Número de Certificado PC23065A, en tramitación junto con la presente, titulada "Acitromicina Granulada por Vía Húmeda". Métodos adecuados para la granulación por vía seca de partículas de acitromicina se expone en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Número de Serie 60/354.041, en tramitación junto con la presente, titulada "Formulaciones de Acitromicina Granuladas por Vía Seca", archivada el 1 de febrero de 2002.

25 En la presente invención, la granulación por vía húmeda de la masa de fármaco, sin la utilización de excipientes adicionales, puede utilizarse para aumentar el tamaño de partícula del material.

La recristalización implica disolver la masa de fármaco y dejar que se vuelva a formar nuevos cristales que tengan un tamaño de partícula adecuado para su utilización en un comprimido de acitromicina formado por compresión directa.

30 Otro método para aumentar el tamaño de partícula es cribar la masa de fármaco para retirar las partículas más pequeñas.

Si bien se encontró que la distribución del tamaño de partícula de acitromicina era importante para alcanzar propiedades de deslizamiento aceptables en el equipo para formar comprimidos alimentado por gravedad, las mezclas en seco con cargas

82

menores de acitromicina o con una cantidad indeseable de partículas finas, pueden también comprimirse directamente para formar comprimidos ajustando las condiciones de procesamiento, el equipo y/o los excipientes, si fuera necesario. Por ejemplo, una mezcla en seco con una cantidad grande de partículas finas puede comprimirse, por compresión directa, utilizando un equipo para formar comprimidos con alimentación forzada. Los métodos de deslización asistido, o alimentación forzada, son bien conocidos en la técnica.

Así, en una realización alternativa de la presente invención, una mezcla en seco de acitromicina no dihidratada puede procesarse mecánicamente de forma que se compensen unas propiedades de deslización pobres. Por ejemplo, el material puede introducirse en la matriz utilizando un alimentador forzado mecánicamente. Un alimentador forzado mecánicamente podría utilizarse cuando se obtuviera un control de peso pobre al utilizar una formulación farmacéutica. Además, las propiedades de deslización de una mezcla en seco pueden modificarse también disminuyendo el porcentaje de masa de acitromicina en la mezcla en seco.

La cantidad de acitromicina y de los excipientes y ayudantes del proceso adicionales puede variarse, siempre que se alcancen propiedades de compresibilidad directa adecuadas de la formulación farmacéutica, como las definidas por las medidas de deslización, tales como el Índice de Compresibilidad de Carr y el ángulo interno de fricción, como se describe en la presente.

Cualesquiera excipientes adicionales, tales como un diluyente o un aglutinante en seco deberían tener preferiblemente buenas características de deslización y compactibilidad. Los excipientes con buenas propiedades de deslización están fácilmente disponibles.

En la mezcla en seco de la presente invención, los excipientes adecuados para utilizar en compresión directa incluyen, pero sin limitarse a ellos, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, productos de relleno, portadores, y similares.

Los aglutinantes se utilizan para impartir cualidades cohesivas a la formulación del comprimido, y así asegurar que el comprimido se mantiene intacto después de la compactación. Materiales aglutinantes adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, celulosa microcristalina, gelatina, azúcares (incluyendo sacarosa, glucosa, dextrosa y maltodextrina), polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, polímeros de celulosa (incluyendo hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y similares).

43

Los lubricantes pueden emplearse, en la presente, en la fabricación de ciertas formas de dosificación, y se utilizarán habitualmente cuando se produzcan comprimidos. En la presente invención, el lubricante se añade justo antes del paso de formación del comprimido, y se mezcla con la formulación durante un periodo de tiempo mínimo para obtener una buena dispersión. El lubricante empleado en una composición de la presente invención puede ser uno o más compuestos. Ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico, talco, behenato de glicerilo, polietilenglicol, polímeros de óxido de polietileno (por ejemplo, los disponibles bajo las marcas registradas Carbowax para el polietilenglicol, y Polyox para el óxido de polietileno, de Union Carbide, Inc. Danbury, Conn.), sulfato de sodio y laurilo, sulfato de magnesio y laurilo, oleato de sodio, fumarato de sodio y estearilo, DL-leucina, sílica coloidal, y otros, como los conocidos en la técnica. Los lubricantes preferidos son estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, y mezclas de estearato de magnesio con sulfato de sodio y laurilo. Los lubricantes pueden comprender desde aproximadamente un 0,25% hasta aproximadamente un 10% del peso del comprimido, más preferiblemente desde un 0,5% hasta aproximadamente un 3%.

Los desintegrantes se utilizan para facilitar la desintegración o "división" del comprimido, después de la administración, y son, generalmente, almidones, arcillas, celulosas, alginatos, gomas o polímeros reticulados. Desintegrantes adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, polvinilpirrolidona reticulada (PVP-XL), glicolato de sodio y almidón, y croscarmelosa sódica. Si se desea, la formulación farmacéutica puede también contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes de tamponación del pH, y similares, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, acetato de sodio y trietanolamina, oleato de trietanolamina, sulfato de sodio y laurilo, sulfosuccinato de sodio y dioctilo, ésteres de ácidos grasos de sorbitán y polioxietileno, etc.

El diluyente empleado en una composición de la presente invención puede ser uno o más compuestos que sean capaces de proporcionar compactibilidad y buen desdoblamiento. Se pueden emplear una variedad de materiales como productos de relleno o diluyentes. Diluyentes o productos de relleno adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, lactosa (monohidratada, monohidratada secada por pulverización, anhidra, o similares), sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón, celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina, Avicel), fosfato de calcio dibásico dihidratado o anhidro, carbonato de calcio, sulfato de calcio, y otros, como los conocidos en la técnica.

Más preferiblemente, los diluyentes de libre deslizamiento que pueden mejorar el deslizamiento de la mezcla son: monohidrato de lactosa secado por pulverización (tal como Fast Flo®, Foremost Fama, Rothschild, WI y Pharmatose® DCL 11, DMV International Pharma, Veghel, The Netherlands), monohidrato de lactosa de libre deslizamiento aglomerado (tal como Tabletose®, Meggle GMBH, Wasserburg, Germany), monohidrato de lactosa granulado (tal como Pharmatose® DCL 15, DMV International Pharma, Veghel, The Netherlands), monohidrato de lactosa secado mediante rodillo (tal como Pharmatose® DCL 21, DMV International Pharma, Veghel, The Netherlands), lactosa de compresión directa, anhidra (tal como Pharmatose® DCL 40, DMV International Pharma, Veghel, The Netherlands y Anhydrous DT Lactose, Quest International Inc., Hoffman Estates, IL), lactosa secada por vaporización con celulosa microcristalina (MicroLac® 100, Meggle GMBH, Wasseburg, Germany), lactosa secada por vaporización con celulosa (Cellactose®, Meggle GMBH, Wasseburg, Germany), sacarosa de compresión directa (tal como Sugartab®, Penwest Pharmaceuticals Co., Patterson, NY y Nu-Tab, DMV International Pharma, Veghel, The Netherlands), sacarosa co-cristalizada y dextrinas modificadas (Di-Pac, Domino Foods Inc., Baltimore, MD), dextratos secados por vaporización (Emdex®, Penwest Pharmaceuticals Co., Patterson, NY), dextrosa de grano grueso (tal como Cerelease® Coarse Dextrose 2037, Corn Products International, Inc., Wetchester, IL), dextrosa aglomerada (tal como Unidex® 2034, Corn Products International, Inc., Wetchester, IL) maltodextrina secada por vaporización (tal como Maltrin® M 510, Grain Processing Corp., Muscatine, IA), maltodextrina granular fina (tal como Maltrin® M 150, Grain Processing Corp., Muscatine, IA), maltosa secada por vaporización (Advantose™ 100 Maltose Powder, SPI Pharma, New Castle, DE), manitol secado por vaporización (tal como Mannogem™ EZ Spray Dried Mannitol, SPI Pharma, New Castle, DE y Parteck™ M, EM Industries, Inc., Hawthorne, NY), manitol granular (tal como Mannitol Granular 2080, SPI Pharma, New Castle, DE y Mannitol Granular SPI Pharma, New Castle, DE), sorbitol secado por vaporización (tal como Parteck™ SI[Sorbitol Instant™], EM Industries, Inc., Hawthorne, NY), sorbitol de grano grueso (tal como Crystalline Sorbitol de los tipos 834, 2016 y 1162, SPI Pharma, New Castle, DE), fructosa de compresión directa secada junto con almidón (Advantose™ FS95 Fructose, SPI Pharma, New Castle, DE), almidón de maíz pregelatinizado (tal como Spres® B820, Grain Processing Corp., Muscatine, IA y Starch 1500, Colorcom Inc., West Point, PA), celulosa microcristalina de alta densidad (tal como Avicel PH302, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA, Pharmacel® 200, DMV International Pharma, Veghel, The Netherlands y Emcocel® HD90, Penwest Pharma-

5 ceuticals Co., Patterson, NY), celulosa microcristalina de compresión directa (tal como Avicel PH200, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA, Pharmacet® 102, DMV International Pharma, Veghel, The Netherlands y Emcocel® 90M y Emcocel® LP200, Penwest Pharmaceuticals Co., Patterson, NY), celulosa microcristalina silicificada de compresión directa (tal como Prosolv SMCC™ 90, Penwest Pharmaceuticals Co., Patterson, NY), tipos de libre deslizamiento de fosfato de calcio dibásico, dihidratado (tal como Emcompress®, Penwest Pharmaceuticals Co., Patterson, NY y DI-Tab®, Rhodia Inc., Cranbury, NJ) y tipos de libre deslizamiento de fosfato de calcio dibásico, anhidro (tal como Anhydrous Emcompress®, Penwest Pharmaceuticals Co., Patterson, NY y A-Tab®, Rhodia Inc., Cranbury, NJ). Los diluyentes de libre deslizamiento más preferidos son tipos monohidratados de lactosa secada por vaporización y de lactosa de libre deslizamiento, tipos de alta densidad y compresión directa de celulosa microcristalina y celulosa microcristalina silicificada, dextratos secados por vaporización, manitol granular y secado por vaporización, sorbitol de grano grueso y secado por vaporización, y tipos de libre deslizamiento de fosfato de calcio dibásico, dihidratado.

20 En la presente invención, es más preferible utilizar estos diluyentes para reducir el Índice de Carr y para reducir el ángulo de fricción interna de formulaciones de actromicina, particularmente en las mezclas en seco que contengan una carga de fármaco actromicina de aproximadamente el 30%, o más. La utilización de estos diluyentes es todavía más particularmente preferible cuando aproximadamente un 20% o más de las partículas de actromicina tienen un diámetro de 44 micras, o inferior.

25 Los sabores incorporados en la composición pueden elegirse a partir de aceites con sabor sintéticos y aceites naturales o aromáticos de sabor, extractos de hojas de plantas, flores, frutas, etcétera, y sus combinaciones. Éstas pueden incluir aceite de canela, aceite de gualteria, aceites de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hoja de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas, y aceite de casia. También son útiles como sabores la vainilla, el aceite de cítricos, incluyendo limón, naranja, uva, lima y pomelo, y las esencias de frutas, incluyendo manzana, plátano, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque, etcétera. La cantidad de agente de sabor puede depender de varios factores, incluyendo el efecto organoléptico deseado. Generalmente, cuando se utilice un sabor, el agente de sabor estará presente en una cantidad de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 3,0% en peso, basado en el peso total del comprimido.

86

También pueden añadirse otros excipientes y agentes de color a los comprimidos de acitromicina. Los agentes de color incluyen, pero sin limitarse a ellos, dióxido de titanio y/o colorantes adecuados para los alimentos, tales como aquellos conocidos como F. D. & C, colorantes, lacas de aluminio y agentes de color naturales, tales como extracto de piel de uva, polvo rojo de remolacha, beta caroteno, annato, carmín, cúrcuma, pimienta, etcétera. El agente de color es un ingrediente opcional en las composiciones de la presente invención, pero cuando se utilice estará presente en una cantidad que no supere aproximadamente el 3,5%, basado en el peso total del comprimido.

Las mezclas en seco, que son adecuadas para la formación de comprimidos por compresión directa, en la presente invención, incluyen hasta aproximadamente un 80% en peso de acitromicina no dihidratada, desde aproximadamente un 10% en peso hasta aproximadamente un 90% en peso de aglutinante, desde un 0% en peso hasta aproximadamente un 85% en peso de diluyente, desde aproximadamente un 2% en peso hasta aproximadamente un 15% en peso de desintegrante; y desde aproximadamente un 0,25% en peso hasta aproximadamente un 10% en peso de lubricante.

En una realización adicional, la mezcla en seco contiene hasta aproximadamente un 80% en peso de acitromicina, desde aproximadamente un 2% en peso hasta aproximadamente un 10% en peso de desintegrante, desde aproximadamente un 0,5% en peso hasta aproximadamente un 8% en peso de lubricante; y desde aproximadamente un 0% en peso hasta aproximadamente un 85% en peso de diluyente.

Para preparar la mezcla en seco, los diversos componentes pueden pesarse, disgregarse y combinarse, excepto el agente lubricante. El mezclado puede llevarse a cabo durante un período de tiempo suficiente para producir una mezcla homogénea, y después puede añadirse el lubricante. A continuación, puede llevarse a cabo la mezcla final. La mezcla en seco puede almacenarse para su utilización posterior o utilizarse para formar comprimidos en un equipo adecuado.

Los componentes de la mezcla en seco, incluyendo la acitromicina y al menos un excipiente, pueden combinarse mediante mezclado, removimiento, agitación, revolvimiento, balanceo, o mediante cualquier otro método para combinar los componentes de la formulación hasta alcanzar una mezcla homogénea. Es preferible que la acitromicina y los excipientes se combinen en condiciones de cizalladura suaves en un aparato adecuado, tal como una mezcladora V, una mezcladora metálica, una mezcladora de doble cono o cualquier otro aparato capaz de funcionar bajo las condiciones de cizalladura suaves preferidas. El lubricante se añade típicamente en el último paso.

61

La invención no debe considerarse limitada a estas condiciones particulares para combinar los componentes, y se entenderá, basándose en esta exposición, que las propiedades ventajosas pueden alcanzarse por medio de otras condiciones, siempre que los componentes retengan sus propiedades básicas y que, de la forma que sea, se alcance una homogeneidad sustancial de los componentes de la formulación combinada, sin segregación significativa.

En una realización, para preparar la mezcla en seco, los componentes se pesan y se colocan, excepto el lubricante, en un recipiente de mezclado. El mezclado se realiza durante un periodo de tiempo para producir una mezcla homogénea utilizando un equipo de mezclado adecuado. La mezcla en seco puede pasarse a través de un tamiz de malla para desagregar la mezcla en seco. La mezcla en seco tamizada puede volverse a colocar en el recipiente de mezclado, y mezclarse durante un periodo de tiempo adicional. El lubricante, tal como el estearato de magnesio, puede añadirse a continuación, y la mezcla en seco puede mezclarse durante un periodo de tiempo adicional.

La mezcla en seco es típicamente de libre deslizamiento, y puede emplearse en la preparación de un comprimido en equipos estándar de formación de comprimidos, o almacenarse para su utilización posterior.

Los comprimidos por compresión directa proporcionados por esta invención son sólidos, destinados para uso oral, de apariencia uniforme y con fuerza mecánica suficiente para resistir posibles daños en el almacenaje y transporte o un proceso subsiguiente de revestimiento. Para preparar un comprimido que tenga propiedades adecuadas por métodos de compresión directa, la mezcla en seco debe tener buenas propiedades de deslizamiento, buena compactibilidad y otras características físicas adecuadas.

La mezcla en seco de la presente invención puede emplearse en la preparación de un comprimido en un equipo estándar de formación de comprimidos conocido en la industria como un proceso alimentado por gravedad, y con un equipo que tenga medios para la alimentación forzada de la formulación farmacéutica. En una realización, la mezcla en seco se utiliza para preparar comprimidos en una compresora de simple impacto. Los comprimidos compuestos de acitromicina son útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas y protozoicas.

----- En un aspecto adicional de la presente invención, un comprimido de acitromicina se realiza de acuerdo con los siguientes pasos. Primero, la acitromicina y al menos

un excipiente se mezclan para formar una mezcla en seco. Puede añadirse un lubricante a la mezcla en seco durante, o subsecuentemente al mezclado de la acitromicina con los otros excipientes. La mezcla en seco lubricada se compacta a continuación para producir un comprimido por compresión directa.

- 5 Opcionalmente, la mezcla en seco puede someterse a un proceso de disgregación después del mezclado inicial. Además, la mezcla lubricada puede someterse primero a un paso de precompresión en una compresora rotativa, previo al paso final de compresión para formar el comprimido. Opcionalmente, la mezcla lubricada puede introducirse a la fuerza en una matriz, previamente a la compresión.
- 10 Las mezclas en seco adecuadas, antes de ser lubricadas, pueden comprender hasta aproximadamente un 80% en peso de acitromicina, desde aproximadamente un 10% hasta aproximadamente un 90% de aglutinante, desde un 0% hasta aproximadamente un 85% de producto de relleno, desde aproximadamente un 2% hasta aproximadamente un 15% de desintegrante.
- 15 La mezcla lubricada puede comprender desde aproximadamente un 0,25% hasta aproximadamente un 10% de lubricante, más preferiblemente desde aproximadamente un 0,5% hasta aproximadamente un 3% de lubricante. La cantidad particular de lubricante necesaria dependerá, en parte, del lubricante particular elegido.
- 20 En una realización, el comprimido por compresión directa puede comprender una cantidad de lubricante que sea mayor de aproximadamente el 1% en peso, basado en el peso del comprimido, y menor de aproximadamente el 6% en peso, basado en el peso del comprimido. En una realización adicional, el comprimido por compresión directa puede comprender una cantidad de lubricante que sea mayor o igual a aproximadamente el 2% en peso, basado en el peso del comprimido, y menor o igual a
- 25 aproximadamente el 5% en peso, basado en el peso del comprimido. En una realización adicional más, el comprimido por compresión directa puede comprender una cantidad de lubricante que sea mayor o igual a aproximadamente el 3% en peso, basado en el peso del comprimido, y menor o igual a aproximadamente el 5% en peso, basado en el peso del comprimido.
- 30 En una realización, el comprimido por compresión directa puede comprender una cantidad de deslizante que sea menor de aproximadamente el 3% en peso, basado en el peso del comprimido. En una realización adicional, el comprimido por compresión directa puede comprender una cantidad de deslizante que sea menor de aproximadamente el 1% en peso, basado en el peso del comprimido. En una realización

SA

adicional más, el comprimido puede comprender una cantidad de deslizante que sea menor de aproximadamente el 0,5% en peso, basado en el peso del deslizante. Deslizantes adecuados incluyen trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco, fosfato de calcio tribásico, sales de estearato y dióxido de silicio coloidal. Los deslizantes más preferidos son el talco, el estearato de magnesio y el dióxido de silicio coloidal.

Las técnicas típicas de compactación para la preparación de un comprimido por compresión directa utilizan un dispositivo de tipo pistón, con tres etapas en cada ciclo: 1) llenado (adición de los constituyentes del comprimido a la cámara de compresión), 2) compactación (formación del comprimido) y 3) expulsión (retirada del comprimido). A continuación, el ciclo se repite. Una compresora representativa es una compresora rotativa Express 20 de Manesty, fabricada por Manesty Machines Ltd., Liverpool, England, y muchas otras están disponibles. El equipo puede estar alimentado por gravedad, o puede utilizar medios para forzar la introducción de la mezcla lubricada en la matriz. Un método común es utilizar un tubo de alimentación, que está equipado con unas paletas en movimiento que ayudan a introducir la mezcla en las cavidades de la matriz. Debe entenderse que los métodos de compactación y las técnicas descritas en la presente memoria no están limitadas a un equipo en particular.

En una realización, puede utilizarse una compresora de alta velocidad. En una realización adicional, puede utilizarse una compresora de simple impacto. El deslizamiento de la mezcla en la compresora de alta velocidad es muy importante para un buen control del peso del comprimido. La utilización de un alimentador forzado para las mezclas con un deslizamiento más pobre, a menudo mejora el control del peso del comprimido. Otra característica común de las compresoras de alta velocidad es la capacidad de utilizar la precompresión. La precompresión golpea ligeramente la mezcla cuando la matriz está llena con la mezcla, antes del paso final de compresión para formar el comprimido.

Los comprimidos pueden tener cualquier forma, siempre y cuando el comprimido tenga una forma tal que pueda administrarse oralmente, y que no sea propenso a decaparse o exceda la friabilidad deseada. Los comprimidos pueden ser redondos, alargados, gruesos o finos, grandes o pequeños en diámetro, planos o convexos, rayados o sin rayar, y estar impresos. En una realización, los comprimidos son redondos, en una realización adicional, los comprimidos tienen una forma oval modificada, o una forma cápsula modificada.

20

En una realización, el comprimido puede tener una forma capsular modificada y contener aproximadamente 250 mgA, aproximadamente 450 mg de peso total. En una realización, las dimensiones del comprimido mencionado anteriormente son de 0,66 cm x 1,35 cm. En una realización adicional, el comprimido puede tener una forma capsular modificada, y contener aproximadamente 500 mgA, aproximadamente 900 mg de peso total. En una realización, las dimensiones del comprimido son de 0,84 cm x 1,70 cm. En una realización adicional más, el comprimido puede tener una forma oval modificada y contener aproximadamente 600 mgA, aproximadamente 1070 mg de peso total. En una realización, las dimensiones del comprimido mencionado anteriormente son de 1,04 cm x 1,91 cm. Una referencia acerca de las formas de los comprimidos puede encontrarse en la fig. 25, página 51 del Tableting Specification Manual, cuarta edición, publicado por la American Pharmaceutical Association, Washington, DC, 1995, incorporada en la presente de acuerdo con la referencia en su totalidad.

En una realización, el comprimido por compresión directa puede comprender una cantidad de acitromicina equivalente a aproximadamente 250 mgA. En una realización adicional, el comprimido por compresión directa puede comprender una cantidad de acitromicina equivalente a aproximadamente 500 mgA. En una realización adicional más, el comprimido por compresión directa puede comprender una cantidad de acitromicina equivalente a aproximadamente 600 mgA.

Los comprimidos preparados a partir de la formulación farmacéutica de la presente invención, exhiben características físicas aceptables, incluyendo buena friabilidad y dureza. La resistencia de un comprimido al quebrado, la abrasión o la rotura, bajo las condiciones de almacenamiento y transporte, depende de su dureza y friabilidad.

La friabilidad es un ensayo estándar conocido por el experto en la técnica. La friabilidad se mide bajo condiciones estándar pesando un cierto número de comprimidos (generalmente 20 comprimidos o menos), colocándolos en un tambor Plexiglas girando, en el que se elevan durante revoluciones repetidas mediante un elevador radial, y a continuación se dejan caer aproximadamente 20,32 cm. Después de las revoluciones repetidas (típicamente 100 revoluciones, a 25 rpm), los comprimidos se vuelven a pesar, y se calcula el porcentaje de la formulación raspado o quebrado. La friabilidad de los comprimidos de la presente invención, está preferiblemente en el rango de aproximadamente un 0% a un 3%, y valores de aproximadamente un 1%, o menos, se consideran aceptables en la mayoría de los contextos de comprimidos de fármacos o

9/8

alimentos. Se prefiere particularmente una friabilidad que se aproxime al 0%.

5 Si se desea, el comprimido puede revestirse. Las razones para revestir un comprimido pueden incluir enmascarar el sabor del fármaco, hacer los comprimidos más fáciles de tragar, proteger contra el quebrado durante el empaquetamiento, proporcionar una barrera contra la humedad o la luz para mejorar la estabilidad del producto, y mejorar la apariencia o el reconocimiento del producto.

10 El proceso de revestimiento puede incluir la utilización de una solución o suspensión de revestimiento, normalmente acuosa, que tenga una viscosidad aceptable para la vaporización y propiedades para adherirse a la superficie del comprimido cuando se aplique. Durante el proceso de revestimiento, la solución o suspensión de revestimiento se pulveriza en finas gotitas que entran en contacto con el comprimido. A medida que las gotitas vuelan, se forma una película sobre el comprimido, que es el revestimiento. Existen varios tipos de equipos de revestimiento utilizados para revestir comprimidos. Un tipo es el revestidor de bandeja, en el que los comprimidos se hacen girar en una bandeja y la solución de revestimiento se aplica a los comprimidos mientras los comprimidos se revuelven en la bandeja. Otro procedimiento de revestimiento implica suspender los comprimidos en una columna de aire mientras se vaporiza la solución de revestimiento sobre los comprimidos (proceso de lecho fluido). Un ejemplo de esto es el proceso de revestimiento en columna Wurster. El comprimido puede revestirse mediante cualquier procedimiento conocido, y la manera de aplicación no está limitada a ningún equipo en particular.

25 El revestimiento(s) de los comprimidos puede ser una suspensión Opadry® (Colorcon, West Point, PA) blanca o de color, o una solución Opadry® clara. Alternativamente, una formulación de revestimiento típica consistiría en un polímero(s) que forme películas, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (PVP), con ingredientes adicionales, tales como plastificantes, opacificadores, colorantes y antioxidantes. También podría utilizarse el revestimiento con azúcares.

30 Las mezclas en seco de la presente invención, son adecuadas para su utilización en la preparación de una formulación farmacéutica de libre deslizamiento. La formulación puede ser útil, por ejemplo, como una premezcla, y para rellenar cápsulas.

Alternativamente, las formulaciones farmacéuticas que comprendan más de aproximadamente un 80% en peso de acitromicina, y que tengan las buenas propiedades de deslizamiento descritas, pueden utilizarse para preparar otras formas de do-

d2

sificación, tales como cápsulas. Además, podría ser ventajoso almacenar la masa de acitromicina y los excipientes por separado, previamente a la operación de formación de comprimidos por compresión directa.

5 Las formulaciones de acitromicina, como se definen en este aspecto de la invención, pueden contener masa de fármaco sola, o masa de fármaco con uno o más excipientes, tales como aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, productos de relleno, portadores, y similares, según lo arriba expuesto.

10 La formulación puede también utilizarse en otras aplicaciones, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, el llenado de una forma de dosificación en cápsula, o cualquier otro procedimiento que requiera un buen desizamiento de la formulación farmacéutica.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden utilizarse en el tratamiento de infecciones bacterianas o protozoicas. El término "tratamiento", como se utiliza en la presente, a menos que se indique otra cosa, significa el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana o protozoica, incluyendo la cura, la reducción de los síntomas, o la ralentización del progreso de dicha infección.

20 Como se utiliza en la presente, a menos que se indique otra cosa, el término "Infección(es) bacteriana" o "Infección(es) protozoica", incluye infecciones bacterianas o infecciones protozoicas que ocurren en mamíferos, peces y aves, así como trastornos relacionados con infecciones bacterianas o infecciones protozoicas que pueden tratarse o prevenirse mediante la administración de antibióticos, tales como el compuesto de la presente invención. Tales infecciones bacterianas o infecciones protozoicas, y los trastornos relacionados con tales infecciones incluyen, pero sin limitarse a ellos, los siguientes: neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, tonsilitis y mastoiditis, relacionadas con la infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, o *Peptostreptococcus spp.*; faringitis, fiebre reumática y glomerulonefritis, relacionadas con la infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos de los Grupos C y G, *Clostridium diphtheriae*, o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones del tracto respiratorio relacionadas con la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones de piel sin complicaciones o infecciones leves de tejidos, abscesos y osteomielitis, y fiebre puerperal, relacionadas con la infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa-positivos (esto es, *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*, etc.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, los Grupos C a F de estreptococos (estreptococos de colonias pequeñas), vir-

25

30

Streptococcus, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium* spp., o *Bartonella henselae*; infecciones agudas sin complicaciones del tracto urinario relacionadas con la infección por *Staphylococcus saprophyticus* o *Enterococcus* spp.; uretritis y cervicitis, y enfermedades de transmisión sexual, relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades por toxinas relacionadas con la infección por *S. aureus* (envenenamiento de alimentos y síndrome del shock tóxico), o los Grupos A, B y C de estreptococos; úlceras relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con la infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme, relacionada con la infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis y dacriocistitis, relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria* spp.; enfermedad del complejo *Mycobacterium avium* (MAC) diseminado, relacionada con la infección por *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; gastroenteritis relacionada con la infección por *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con la infección por *Cryptosporidium* spp.; infección odontogénica relacionada con la infección por *viridans streptococci*; tos persistente relacionada con la infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con la infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides* spp.; y aterosclerosis relacionada con la infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*. Las infecciones bacterianas o infecciones protozoicas, y los trastornos relacionados con tales infecciones, que pueden tratarse o prevenirse en animales incluyen, pero sin limitarse a ellos, las siguientes: enfermedad respiratoria bovina, relacionada con la infección por *P. haem.*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis*, o *Bordetella* spp.; enfermedad entérica en vacas, relacionada con la infección por *E. coli*, o protozoos (esto es, *coccidia*, *cryptosporidia*, etc.); mastitis diaria en vacas, relacionada con la infección por *Staph. aureus*, *Strep. uberis*, *Strep. agalactiae*, *Strep. dysgalactiae*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium*, o *Enterococcus* spp.; enfermedad respiratoria en cerdos, relacionada con la infección por *A. pleuro.*, *P. multocida*, o *Mycoplasma* spp.; enfermedad entérica en cerdos, relacionada con la infección por *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella*, o *Serpulina hyodysenteriae*; útero en vacas, relacionado con la infección por *Fusobacterium* spp.; metritis en vacas, relacionada con la infección por *E. coli*; verrugas vellosas en vacas, relacionadas con la infección por *Fusobacterium necrophorum* o *Bacteroides nodosus*; conjuntivitis en vacas, relacionada con la infección por *Moraxella bovis*; aborto prematuro en vacas, relacionado con la infección por protozoos (esto es, *neosporium*); infec-

ciones del tracto urinario en perros y gatos relacionadas con la infección por *E. coli*; infecciones de piel e infecciones leves de tejidos en perros y gatos relacionadas con la infección por *Staph. epidermidis*, *Staph. intermedius*, *coagulase neg. Staph.*, o *P. multocida*; e infecciones dentales o de la boca en perros y gatos relacionadas con la infección por *Alcaligenes spp.*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Enterobacter spp.*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, o *Prevotella*. Otras situaciones que pueden tratarse mediante los compuestos y preparaciones de la presente invención incluyen la malaria y la aterosclerosis. Otras infecciones bacterianas o infecciones protozoicas, y los trastornos relacionados con tales infecciones, que pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con el método y las composiciones de la presente invención, se mencionan en J. P. Sanford et al., "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy", 28ª Edición (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

El término "cantidad eficaz" significa la cantidad de actromicina que, una vez administrada en la presente invención, previene el comienzo, alivia los síntomas, frena la progresión, o elimina una infección bacteriana o protozoica en un mamífero.

El término "mamífero" es un animal individual que sea miembro de la clase taxonómica de los Mamíferos. La clase de los Mamíferos incluye, por ejemplo, humanos, monos, chimpancés, gorilas, ganado, cerdos, caballos, ovejas, perros, gatos, ratones y ratas.

En la presente invención, el mamífero preferido es un humano.

Típicamente, la actromicina se administra en cantidades de dosificación comprendidas entre aproximadamente 0,2 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) hasta aproximadamente 200 mg/kg/día, en dosis únicas o repartidas (esto es, de 1 a 4 dosis por día), aunque necesariamente habrá algunas variaciones dependiendo de la especie, el peso y la situación del sujeto a ser tratado, y la ruta particular de administración elegida. La cantidad de dosificación preferida es desde aproximadamente 2 mg/kg/día hasta aproximadamente 50 mg/kg/día.

La actromicina puede administrarse oralmente, o mediante cualquier otro medio de administración de actromicina.

Aunque la invención precedente se ha descrito con cierto detalle por propósitos ilustrativos, resultará evidente en seguida para aquél experto en la técnica, que pueden hacerse cambios y modificaciones, sin apartarse del campo de la invención descrita en la presente memoria.

AS

EJEMPLIFICACIÓN

La presente invención se ilustrará adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos. Debe entenderse, sin embargo, que no se pretende que la invención se li-
mite a los detalles que se describen en los mismos. En los siguientes ejemplos, la dis-
tribución del tamaño de partícula se determinó utilizando un Mastersizer S Malvern
(Malvern Instruments, Worcestershire, UK), con una Unidad de Dispersión de Pequeño
Volumen de Muestra MS-1. Esta unidad permitió el análisis del tamaño de partícula a
través de un peso de dispersión de la muestra en húmedo, y las subsecuentes medi-
das del tamaño de partícula utilizando difracción láser. Para determinar el tamaño de
partícula, se añadieron entre 60 y 75 mililitros de agua purificada a la unidad de dis-
persión de pequeño volumen de muestra, y se agitó durante aproximadamente 15 se-
gundos, seguido de un conteo del ruido de fondo en un barrido a 5000. Inmediata-
mente después, se añadió masa de acitromicina a este líquido hasta que se alcanzó
un valor de oscurecimiento del 15-25%, y se realizó la medida del tamaño de partícula
utilizando barridos a 5000, como se muestra en la Figura 1.

El Índice de Compresibilidad de Carr de la masa de acitromicina se midió to-
mando la densidad inicial de una muestra de 15 gramos en una probeta graduada de
100 ml. La muestra se vibró 2000 veces en un Medidor de Densidad de Vibrado Van-
Kel (Modelo 50-1200, Edison, NJ), y se tomó la densidad del vibrado de la muestra de
15 gramos en la probeta graduada de 100 ml. El procedimiento se describe en Int. J.
Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 8(3) 10-16, 1985.

El ángulo interno de fricción de la masa de fármaco se midió mediante el méto-
do descrito en "Some Measurements of Friction in Simple Powder Beds", Hiestand,
E.N. y Wilcox, C.J. (J. Pharm. Sci. 57(1968) 1421).

La célula de cizalladura consistía en una capa de polvo entre dos superficies
planas paralelas. La superficie de abajo se fijó para formar la base, mientras que la
superficie de arriba (guía) se unió a un impulsor que proporcionaba una fuerza en una
dirección lineal paralela al plano de las superficies. Se aplicó otra fuerza por encima
de la guía, utilizando pesas de masa conocida. Para cada muestra, el ensayo se reali-
zó varias veces utilizando un peso diferente sobre la guía en cada ensayo. La fuerza, o
tensión cortante resultante, requerida para tirar de la guía por encima de la capa de
polvo aumentaba a medida que lo hacía el peso sobre la guía, o la tensión normal re-
sultante. Cuando la capa de polvo se deformaba durante la cizalladura, se consideraba

que ya no surtía efecto. Esta situación representaba un deslizamiento incipiente, y ocurría cuando la cantidad de fuerza necesaria para mover la guía dejaba de crecer. Los datos correspondientes a varios niveles de tensión normal se representaron como tensión cortante frente a la tensión normal cuando ésta dejaba de surtir efecto. Esta representación se conoce como lugar de fluencia, mientras que el ángulo formado entre el lugar de fluencia y la abscisa se conoce como el Ángulo de Fricción Interna.

Los siguientes nombres comerciales de excipientes se mencionan en los ejemplos:

La lactosa (Fast Flo) se obtuvo de Foremost Farms, Rothschild, WI.

10 La celulosa microcristalina (Avicel PH200) se obtuvo de FMC Biopolymer, Philadelphia, PA.

La croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol) se obtuvo de FMC Biopolymer, Philadelphia, PA.

El estearato de magnesio se obtuvo de Mallinckrodt, Inc., St. Louis, MO.

El dióxido de silicio coloidal se obtuvo de Cabot Corporation, Tuscola, IL.

15 El talco se obtuvo de Whitaker, Clark & Daniels Inc., South Plainfield, NJ.

Además, en los siguientes ejemplos, se evaluaron los siguientes lotes de fármaco:

Lote 1: Forma N, sin triturar

Lote 2: Forma M, sin triturar

20 Lote 3: Forma A, sin triturar

Lote 4: Forma G, sin triturar

Lote 5: Forma A, triturado en Fitzmill con tamiz de 0,069 cm, martillos, baja velocidad

Lote 6: Forma A, triturado en Fitzmill sin tamiz, martillos, alta velocidad

25 Lote 7: Forma A, triturado en Fitzmill con tamiz de 0,069 cm, cuchillas, velocidad media

Lote 8: Forma A, triturado en Fitzmill con tamiz de 0,051 cm, cuchillas, alta velocidad

30 Lote 9: Forma M, triturado en Fitzmill con tamiz desfibrador de 0,084 cm, rotor de barras, baja velocidad

Ejemplo 1

Índices de la Eficiencia de Formación de Comprímidos

Se valoraron los índices de la eficiencia de formación de comprimidos para va-

97

5 rias formas de acitromicina, con objeto de identificar cualquier deficiencia mecánica o atributo que pudiera afectar la habilidad para desarrollar la formulación de un comprimido por compresión directa de acitromicina. Esta valoración se realizó de acuerdo con los procedimientos descritos en "Indices of Tableting Performance" H.E.N. Hiestand y D.P. Smith, Powder Technology 38 (1984) pp. 145-159.

10 Más específicamente, el Índice de Fractura por Fragilidad, BFI, se calculó a partir de la relación entre la resistencia a la tracción regular del material y su resistencia a la tracción comprometida. El Índice de Tensión, SI, se determinó a partir del ensayo de dureza por penetración dinámica. El Índice de Unión en Condiciones Extremas se determinó mediante la valoración de la cantidad de uniones entre las partículas que quedaban después de la descompresión, asumiendo un intervalo de tiempo de compresión muy corto y un mecanismo plástico de separación de las partículas durante la descompresión.

15 Los Lotes de masa de acitromicina 1, 2, 4, 7, 10 y 11 son formas cristalinas diferentes, respectivamente, las Formas N, M, G, A, F y J. Los Lotes 1, 2 y 4 están suavemente triturados en un Fitzmill (Modelo JT, The Fitzpatrick Co., Elmhurst, IL), utilizando un tamiz de 0,089 cm y cuchillas a alta velocidad, en un intento de igualar el tamaño de partícula más pequeño del Lote 7. Los Lotes 10 y 11 se evaluaron según sus tamaños de partícula relativamente pequeños.

20 En la Tabla 1 de abajo se proporcionan los resultados de estas valoraciones.

Tabla 1

25

Índices de la Eficiencia de Formación de Comprimidos				
Lote #	Índice de Fractura por Fragilidad (BFI)	Índice de Unión en Condiciones Extremas (BL _w) X 10 ²	Índice de Tensión (SI)	Resistencia a la Tracción MPa
# 1 Forma N	0,05	0,7	0,0044	0,75
# 2 Forma M	0,10	1,0	0,0048	0,79
# 4 Forma G	SD	0,8	0,0043	1,03
# 7 Forma A	0,10	0,9	0,0044	0,99
# 10 Forma F	0,37	0,9	0,0041	1,62
30 — # 11 Forma J	— 0,11 — — —	— 0,7 — — —	— 0,0043 —	— 0,69 —

SD = Sin Determinar

96

Como se muestra arriba, los índices de formación de comprimidos para los Lotes 1, 2, 4, 7 y 11 (Formas N, M, G, A y J) resultaron similares. Esto sugiere que las deficiencias principales de estos materiales, en la formación de comprimidos por compresión directa, son sus resistencias a la tracción entre bajas y moderadas. Esto puede manifestarse como valores bajos de dureza del comprimido. Además, los índices de fractura por fragilidad indican que las uniones formadas durante la compresión sobrevivirán más probablemente a la descompresión cuando el comprimido sea expulsado de la matriz. Las diferencias entre estos lotes no resultaron significativas. De este modo, estos lotes tendrían probablemente la misma probabilidad de formar una formulación robusta para un comprimido por compresión directa.

El Lote 10 (Forma F), sin embargo, pareció tener propiedades mecánicas significativamente diferentes. Tiene un valor más alto de resistencia a la tracción, lo que indica que forma uniones más fuertes. Las propiedades de deslizamiento del Lote 10, sin embargo, resultaron similares a las de los otros lotes, con una distribución del tamaño de partícula similar.

En general, un comprimido por compresión directa con una carga alta de fármaco (~ 60%) puede ser factible si se utilizan excipientes que deslicen bien, de baja fragilidad y con buenas propiedades de unión.

20

Ejemplo 2

Efecto del Tamaño de Partícula

El impacto del tamaño de partícula de acitromicina en un comprimido por compresión directa se evaluó como sigue.

25

Utilizando varios lotes de acitromicina, se prepararon comprimidos por compresión directa a partir de una mezcla en seco formada por un 59,3% en peso de acitromicina, un 26,9% en peso de celulosa microcristalina como aglutinante, un 8,9% en peso de lactosa como diluyente, un 2,0% de croscarmelosa sódica como desintegrante, y un 2,9% de estearato de magnesio como lubricante.

30

Las mezclas en seco se compactaron en una compresora F de simple impacto de Manesty (Manesty, Liverpool, United Kingdom), equipado con una herramienta para crear una forma de cápsula modificada de 0,665 cm x 1,349 cm. El peso diana del comprimido era de 450 miligramos. Se ensayó la dureza de los comprimidos (escala de kP), utilizando un medidor de la dureza de los comprimidos Schleuniger (Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Switzerland), y la friabilidad (100 rotaciones/4 mi-

qd

nutos), utilizando un medidor de la friabilidad de los comprimidos Vanderkamp (Vankel, Cary, North Carolina, US). Los resultados de los ensayos se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2

5		Prueba	Ángulo de Fricción Interna (°)	Índice de Carr de la Mezcla en Seco (%)	Promedio del Peso del Comprimido mg (%CV)	Promedio de la Dureza del Comprimido (kP)	Friabilidad del Comprimido (%)
		1	SD	19	451,5 (0,67%, n=10)	6,6 (n=10)	0,6 (n=5)
10		2	SD	25	445,1 (0,32%, n=3)	6,7 (n=3)	SD
		3	31,0	25	455,3 (0,21%, n=5)	6,2 (n=5)	1,1 (n=5)
		4	30,5	30	442,4 (0,50%, n=10)	10,1 (n=10)	0,52 (n=10)
15		5	31,6	30	455,0 (0,36%, n=10)	8,6 (n=10)	0,32 (n=5)
		6	32,6	30	452,5 (0,90%, n=10)	4,1 (n=10)	1,8 (n=10)
		7	34,5	34	450,8 (2,06%, n=5)	12,5 (n=5)	3,67 (n=5)
20		8	SD	37	Ningún comprimido	N/A	N/A
		9	SD	46	Ningún comprimido	N/A	N/A
		10	SD	34	Ningún comprimido	N/A	N/A

SD = Sin Determinar

JCO

La evaluación de las mezclas en seco mostró que la masa de acitromicina sin triturar (Pruebas 1-4), dio como resultado mezclas con un deslizamiento aceptable en la compresora, con un Índice de Compresibilidad de Carr entre 19 y 30, y comprimidos con un control de peso, dureza y friabilidad aceptables. Los lotes de masa de fármaco triturada de forma menos agresiva (Pruebas 5 y 6) también dieron como resultado mezclas con un deslizamiento aceptable en la compresora.

Como se muestra en la Tabla 2, los lotes de masa de fármaco triturada de forma más agresiva (Pruebas 8 y 9), y la masa de fármaco sin triturar con una distribución del tamaño de partícula pequeña (Prueba 10), produjeron mezclas con un deslizamiento más pobre (Índice de Carr de 34 a 46), tal que los comprimidos no pudieron compactarse en la compresora F de Manesty.

A continuación se utilizó un simulador de compactación para comprimir mezclas que contenían acitromicina de los Lotes 7, 8, 9 y 10. El simulador de compactación se diseñó como una compresora de simple impacto, en la que el intervalo de tiempo de compresión pudiera ajustarse para simular diferentes tipos de compresoras. Además, el simulador de compactación se equipó con un agitador mecánico para ayudar en el llenado de la matriz del comprimido con las mezclas en seco, para obtener un peso consistente del comprimido.

Como se muestra en las Pruebas 11, 12, 13A, 13B, 14A y 14B de la Tabla 2A, las mezclas con un deslizamiento pobre, que dieron como resultado comprimidos inaceptables en la compresora F de Manesty, se convirtieron en comprimidos aceptables cuando se comprimieron en el simulador de compactación.

25

30

Tabla 2A

Prueba	Lote de Fármaco	Índice de Carr de la Mezcla en Seco (%)	Fuerza de Compresión Superior Aplicada (kN)	Promedio del Peso del Comprimido mg (%CV)	Promedio de la Dureza del Comprimido (kP)	Friabilidad del Comprimido (%)
11	7	34	5,1	457,2 (2,53%, n=5)	9,3 (n=5)	0,32 (n=5)
12	8	37	4,0	439,8 (1,08%, n=5)	8,4 (n=5)	0,73 (n=5)
13A	9	46	4,6	428,7 (1,15%, n=10)	10,8 (n=10)	0,35 (n=10)
13B	9	46	5,5	426,9 (1,44%, n=10)	11,9 (n=10)	0,32 (n=10)
14A	10	34	4,2	444,9 (0,90%, n=5)	10,4 (n=5)	0,38 (n=10)
14B	10	34	5,7	456,2 (0,62%, n=5)	14,1 (n=5)	0,41 (n=10)

Ejemplo 3

Efectos de la Carga de Fármaco

Los efectos de la carga de fármaco en las propiedades de la formación de comprimidos de acitromicina por compresión directa se evaluó como sigue. Los comprimidos de acitromicina se evaluaron con cargas de fármaco bajas, medias y altas. Se utilizaron los mismos procedimientos de fabricación y ensayo expuestos en el Ejemplo 2.

Se utilizaron formulaciones farmacéuticas con las siguientes cargas de fármaco (los porcentajes se dan como % en peso):

	Carga de fármaco	~60%	~45%	~30%
5	Acitromicina	59,3%	44,5%	29,7%
	Celulosa			
	microcristalina	26,9%	38,0%	49,2%
	Lactosa	8,9%	12,6%	16,2%
	Croscarmelosa			
10	sódica	2,0%	2,0%	2,0%
	Estearato de			
	magnesio	2,9%	2,9%	2,9%

Las Pruebas 1, 2, 3, 4, 5 y 6, en la Tabla 3, se llevaron a cabo en una compresora F de Manesty. La misma masa de fármaco, el Lote 8, se utilizó para las Pruebas 1-3, el Lote 10 para las Pruebas 4-5, y el Lote 11 para la Prueba 6. Las Pruebas 7, 8, 9, 10, 11 y 12, en la Tabla 3A, se llevaron a cabo en el simulador de compactación, utilizando el Lote 8, el Lote 10, y el Lote 11.

La evaluación inicial, utilizando ~60% de carga de fármaco del Lote 8 de masa de fármaco triturada y del Lote 10 sin triturar, dio como resultado mezclas de deslizamiento pobre (Índice de Carr de 37 y 34, respectivamente), y comprimidos pobres en la compresora F de Manesty, como se muestra en la Tabla 2 (Pruebas 3 y 5). Sin embargo, una carga baja de fármaco (~30%), mejoró el deslizamiento de la mezcla y las propiedades, como se muestra en la Tabla 3.

208

Tabla 3

5

10

15

20

Prueba	Lote de Fármaco	Índice de Carr (%)	Carga de Fármaco (%)	Promedio del Peso del Comprimido mg (%CV)	Promedio de la Dureza del Comprimido (kP)	Friabilidad del Comprimido (%)
1	8	33	30	449,7 (0,56%, n=10)	7,5 (max) (n=5)	0,25 (n=5)
2	8	39	45	457,7 (3,38%, n=8)	3,7 (max) (n=4)	2,02 (n=4)
3	8	37	60	Ningún comprimido	Ningún comprimido	Ningún comprimido
4A	10	28	30	441,70 (0,95%, n=10)	11,5 (n=10)	0,27
4B	10	28	30	448,9 (0,89%, n=10)	20,2 (n=10)	0,31
5	10	34	60	Ningún comprimido	Ningún comprimido	Ningún comprimido
6A	11	33	30	450,2 (0,36%, n=5)	10,8 (n=2)	0,20 (n=3)
6B	11	33	30	449,0 (0,47%, n=5)	16,4 (n=2)	0,44 (n=5)

25



Tabla 3A

Prueba/Lote	Índice de Carr (%)	Fuerza de Compresión Superior Aplicada (kN)	Promedio del Peso del Comprimido mg (%CV)	Promedio de la Dureza del Comprimido (kP)	Friabilidad del Comprimido (%)
7/8 30%	33	7,2	459,6 (0,62%, n=20)	12,9 (n=10)	0,21
8/8 45%	39	5,8	455,2 (0,15%, n=15)	10,5 (n=5)	0,13 (n=5)
9/8 60%	37	4,0	439,8 (1,08%, n=5)	6,4 (n=5)	0,73 (n=5)
10/10 60%	34	4,2	444,9 (0,90%, n=5)	10,4 (n=5)	0,38 (n=10)
11/11 30%	33	6,8	452,0 (n=1)	18,3 (n=1)	SD
12/11 30%	33	4,4	451,0 (0,44%, n=5)	12,3 (n=5)	0,35 (n=5)

SD = Sin Determinar

Como se muestra arriba, en la Tabla 3A, los comprimidos realizados en el simulador de compactación resultaron ser significativamente mejores en dureza y friabilidad, cuando se utilizaron cargas medias de fármaco, comparados con la utilización del Lote 8 con cargas altas de fármaco. Con cargas bajas de fármaco del Lote 8 o del Lote 11, se consiguieron comprimidos con una dureza mayor de 12 kP, utilizando el simulador de compactación. También pudieron realizarse comprimidos con el Lote 8 o el Lote 10, con cargas altas de fármaco, utilizando el simulador de compactación. El desfazamiento no es un parámetro crítico para el simulador de compactación, puesto que utiliza un agitador mecánico para forzar la introducción de la mezcla en la matriz.

Ejemplo 4**Efecto del Lubricante**

El efecto de los niveles de lubricante en las propiedades de la formación de comprimidos de acitromicina por compresión directa se evaluó como sigue. Se prepararon formulaciones de comprimidos por compresión directa, que contenían niveles altos y bajos de estearato de magnesio como lubricante. La formulación con un nivel alto de lubricante contenía un 59,3% en peso de acitromicina, un 26,9 % en peso de celulosa microcristalina, un 8,9% en peso de lactosa, un 2,0% en peso de croscarmelosa sódica, y un 2,9% en peso de estearato de magnesio. La formulación con un nivel bajo de lubricante contenía un 59,3% en peso de acitromicina, un 28,3 % en peso de celulosa microcristalina, un 9,4% en peso de lactosa, un 2,0% en peso de croscarmelosa sódica, y un 1,0% en peso de estearato de magnesio.

Se utilizó el Lote 8 de acitromicina para las formulaciones con los dos niveles de lubricante. En el presente ejemplo se utilizaron los mismos procedimientos de fabricación y ensayo que en el Ejemplo 2.

La evaluación de este lote de masa de fármaco con aproximadamente un 3% de lubricante dio como resultado una mezcla con un deslizamiento pobre (Índice de Compresibilidad de Carr de 37). Los comprimidos no pudieron realizarse en la compresora F de Manesty, como se muestra en la Tabla 4. Con un nivel de lubricante del 1%, la mezcla resultó tener también un deslizamiento pobre (Índice de Compresibilidad de Carr de 47), y sólo se realizaron comprimidos inaceptables en la compresora F, con una excesiva acumulación del material en los punzones. Los comprimidos eran muy blandos, con un peso de comprimido bajo inaceptable (el peso diana del comprimido es de 450 mg), y un control de peso pobre (%CV = 5,1%).

25

30

Tabla 4

Prueba	Índice de Carr (Mezcla en Seco) (%)	Lubricante (%)	Promedio del Peso del Comprimido mg (%CV)	Promedio de la Dureza del Comprimido (kP)	Friabilidad del Comprimido (%)
1	37	3	Ningún comprimido	Ningún comprimido	Ningún comprimido
2	47	1	418,3 (5,1%, n=10)	3,3 (n=5)	2,5

Como se muestra en las Pruebas 3 y 4 de la Tabla 4A, las mezclas de deslizamiento pobre que dieron como resultado comprimidos inaceptables en la compresora F de Manesty, se convirtieron en comprimidos aceptables cuando se comprimieron en el simulador de compactación. El deslizamiento no es un parámetro crítico para el simulador de compactación, puesto que utiliza un agitador mecánico para forzar la introducción de la mezcla en la matriz. Se alcanzó una mejor friabilidad del comprimido con la mezcla que contenía un nivel de lubricante del 1%, comprimida en el simulador de compactación (Prueba 4).

Tabla 4A

Prueba	Índice de Carr (Mezcla en Seco) (%)	Lubricante (%)	Fuerza de Compresión Superior Aplicada (kN)	Promedio del Peso del Comprimido mg (%CV)	Promedio de la Dureza del Comprimido (kP)	Friabilidad del Comprimido (%)
3	37	3	4,0	439,8 (1,07%, n=5)	6,4 (n=5)	0,73 (n=5)
4	47	1	4,2	462,8 (0,69%, n=20)	5,8 (n=10)	0,15

Ejemplo 5
Efecto del Deslizante

5 El efecto del deslizante en las propiedades de la formación de comprimidos de actromicina por compresión directa se evaluó como sigue. Típicamente, los deslizantes se añaden en las formulaciones farmacéuticas para mejorar el deslizamiento. Como se muestra en este ejemplo, la adición de deslizantes a la formulación puede mejorar el deslizamiento.

10 Se prepararon comprimidos por compresión directa de actromicina con deslizantes, para evaluar los efectos en el comprimido por compresión directa. Se utilizó la misma masa de fármaco, el Lote número 6, para todas las formulaciones con deslizante. En este ejemplo se utilizaron los mismos procedimientos de fabricación y ensayo que en el Ejemplo 2. Las Pruebas 1, 2, 3 y 4 se llevaron a cabo en la compresora F de Manesty.

Se prepararon las siguiente formulaciones farmacéuticas:

15

Prueba #	4	3	1	2
Formulación con deslizante	% en peso			
Acitromicina	59,3	59,3	59,3	59,3
Celulosa Microcristalina	26,9	26,7	26,8	26,8
Lactosa	8,9	8,8	8,9	8,9
Croscarmelosa Sódica	2,0	2,0	2,0	2,0
20 Dióxido de Silicio Coloidal	—	0,3	0,1	—
Talco	—	—	—	0,1
Estearato de Magnesio	2,9	2,9	2,9	2,9

208

Tabla 5

5

10

15

Prueba	Índice de Carr (Mezcla en Seco) (%)	Deslizante	Peso del Comprimido mg (%CV)	Dureza del Comprimido (kP)	Friabilidad del Comprimido (%)
1	25	0,10% dióxido de silicio	455,5 (0,4%, n=5)	4,6 (n=5)	2,29 (n=7)
2	27	0,10% talco	449,5 (1,2%, n=5)	3,6 (n=5)	2,68 (n=7)
3	28	0,25% dióxido de silicio	445,2 (1,06%, n=10)	4,7 (n=10)	comprimidos decapados
4	30	Sin deslizante	452,5 (0,9%, n=10)	4,1 (n=10)	1,8 (n=10)

20

La evaluación inicial del Lote 6 de masa de fármaco sin deslizante dio como resultado un deslizamiento de la mezcla aceptable (Índice de Compresibilidad de Carr de 30), en la compresora F de Manesty. La adición de un 0,1% de dióxido de silicio (Prueba 1), mejoró el deslizamiento, según se midió por el Índice de Compresibilidad de Carr y la uniformidad de peso, como muestra el %CV de peso más bajo.

Ejemplo 6

Efecto de Clasificar Según el Tamaño

25

El efecto de cribar la masa de fármaco para retirar selectivamente partículas finas del lote de masa de acitromicina, sigue a continuación.

El Lote 8 se tamizó a través de un tamiz de malla #200, utilizando un analizador granulométrico por vibración (vibradora de tamices para 200 ensayos Octagon de Endecott, Endecott, London, England), durante 20 minutos a una amplitud establecida de 8. El fármaco retenido en el tamiz de malla #200 se cribó otra vez utilizando el mismo

30

REVINDICACIONES

Reivindicamos:

1. Una mezcla en seco, utilizada para formar comprimidos de acitromicina por compresión directa, que comprende:
 - 5 (a) acitromicina no dihidratada; y
 - (b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
2. Una mezcla en seco de la Reivindicación 1, en la que la acitromicina no dihidratada está seleccionada a partir del grupo consistente en las formas B, D, E, F, G, H, J, M, N, O, P, Q, R, y sus mezclas.
- 10 3. Una mezcla en seco de las Reivindicaciones 1 y 2, en la que el ángulo interno de fricción, de la mezcla en seco, es menor de aproximadamente 34°.
4. Una mezcla en seco de las Reivindicaciones 1 y 2, en la que el Índice de Compresibilidad de Carr, de la mezcla en seco, es menor de aproximadamente 34.
5. Una mezcla en seco de las Reivindicaciones 1 y 2, en la que menos de aproximadamente el 14% en volumen del total de partículas de acitromicina, medido mediante el método de Malvern, tienen un diámetro de 44 μm o menos.
- 15 6. Una mezcla en seco de la Reivindicación 5, en la que menos de aproximadamente el 50% en volumen del total de partículas de acitromicina, medido mediante el método de Malvern, tienen un diámetro de 105 μm o menos.
- 20 7. Una mezcla en seco de la Reivindicación 5, en la que menos de aproximadamente el 27% en volumen del total de partículas de acitromicina, medido mediante el método de Malvern, tienen un diámetro de 74 μm o menos.
8. Una mezcla en seco de la Reivindicación 5, en la que menos de aproximadamente el 6% en volumen del total de partículas de acitromicina, medido mediante el método de Malvern, tienen un diámetro de 16 μm o menos.
- 25 9. Una mezcla en seco de las Reivindicaciones 1-8, en la que la acitromicina no dihidratada es no granulada.
10. Un comprimido de acitromicina que comprende acitromicina no dihidratada y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 11. Un comprimido de acitromicina de la Reivindicación 10, en el que dicho comprimido se produce mediante:

- (a) formación de una mezcla en seco de una acitromicina no dihidratada y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y
- (b) compresión directa de dicha mezcla en seco para formar el comprimido de acitromicina.
- 5 12. Un comprimido de acitromicina de la Reivindicación 11, en el que la dosificación de acitromicina en dicho comprimido está seleccionada a partir del grupo consistente en 250 mgA, 500 mgA y 600 mgA.
13. Un comprimido de acitromicina de las Reivindicaciones 11 y 12, en el que la acitromicina no dihidratada, en la mezcla en seco, es no granulada.
- 10 14. Un comprimido de acitromicina de las Reivindicaciones 10-13, en el que la acitromicina no dihidratada está seleccionada a partir del grupo consistente en las formas B, D, E, F, G, H, J, M, N, O, P, Q, R, y sus mezclas.
15. Un comprimido de acitromicina, en el que dicho comprimido se produce mediante:
- (a) formación de una mezcla en seco de una forma A de acitromicina no granulada y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y
- 15 (b) compresión directa de dicha mezcla en seco para formar el comprimido de acitromicina.

5	Acitromicina	59,3%
	Celulosa Microcristalina	26,9%
	Lactosa	8,9%
	Croscarmelosa Sódica	2,0%
	Estearato de Magnésio	2,9%

20

25

~~108~~

FORMULACIONES DE ACITROMICINA DIRECTAMENTE COMPRESIBLES

RESUMEN

5 La presente invención se refiere a una mezcla en seco, utilizada para formar comprimidos de acitromicina por compresión directa, que comprende acitromicina no dihidratada y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

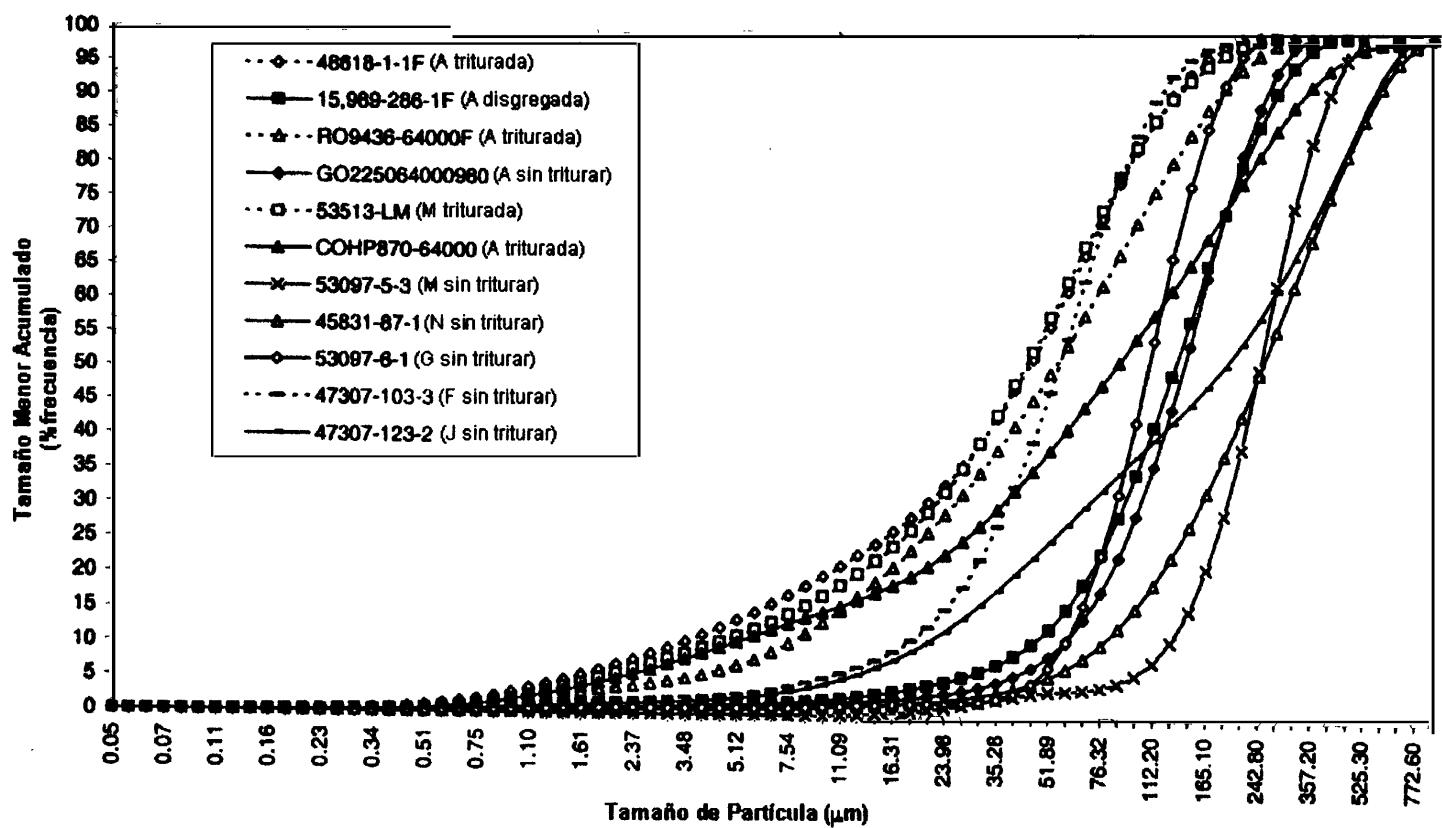
10 Esta invención se refiere también a un comprimido de acitromicina que comprende acitromicina no dihidratada y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el comprimido de acitromicina se forma mediante compresión directa de la mezcla en seco, de la presente invención, para formar dicho comprimido de acitromicina.

Preferiblemente, el comprimido de acitromicina, de la presente invención, contiene una dosificación de 250 mgA, 500 mgA ó 600 mgA de acitromicina.

15 Esta invención se refiere además a un comprimido de acitromicina que se produce formando una mezcla en seco de una forma A de acitromicina no granulada, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El comprimido de acitromicina se forma a continuación mediante compresión directa de la mezcla en seco.

16

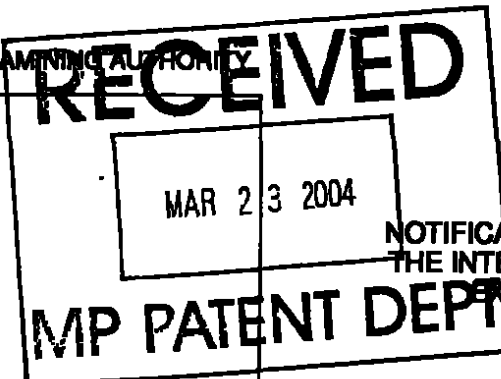
Figura 1
Distribuciones del Tamaño de Partícula de la Masa de Acitromicina



PATENT COOPERATION TREATY

JS

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY



PCT

To:

Lumb, J. Trevor
PFIZER INC.
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

18.03.2004

Applicant's or agent's file reference
PC23003A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB 02/05222

International filing date (day/month/year)
09.12.2002

Priority date (day/month/year)
21.12.2001

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Hutterer, G
Tel. +49 89 2399-8066



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

JS

Applicant's or agent's file reference PC23003A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/IB 02/05222	International filing date (day/month/year) 09.12.2002	Priority date (day/month/year) 21.12.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K9/20		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 17.01.2003	Date of completion of this report 18.03.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Albrecht, S Telephone No. +49 89 2399-7664 

826

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB 02/05222**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-52 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

Drawings, Sheets

1/1 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

217

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB 02/05222**

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	2-8,14
	No: Claims	1,9-13,15
Inventive step (IS)	Yes: Claims	2(in part),4-8,14(in part)
	No: Claims	2(in part),3,14(in part)
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

128

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The documents cited in the Search Report (SR) are consecutively numbered D1-D6 in this communication; this numbering will be adhered to in the rest of the procedure. The cited passage(s) for each citation will be considered unless otherwise specified.

V.1 Novelty

V.1.1. Claims 1, 9-13 and 15 do not appear to be novel in the sense of Article 33 (2) PCT, the reasons being as follows:

a) D2 discloses tablets produced by first forming a dry blend of azithromycin and other excipients which is then compressed into tablets containing 250 mg of the active substance. The azithromycin employed may be hydrated, anhydrous or in the form of a salt (fumarate).

Thus, D2 anticipates the subject-matter of claims 1, 9-13, 15.

b) D3 mentions macrolide tablets (eg azithromycin or salts thereof) which may be obtained by direct compression of the active substance as such or of a mixture of it with one or more excipients.

Therefore, D3 is prejudicial to the novelty of claims 1, 9-11, 13.

c) D4 describes tablets of azithromycin or salts thereof, obtained by direct compression of the powder or granules of the active agent as such or mixed with other excipients.

Hence, D4 anticipates the subject-matter of claims 1, 9-11, 13.

d) D5 pertains to tablets produced by compression of a mixture of dry granules of azithromycin and other excipients.

This disclosure takes away novelty of claims 1, 10, 11.

V.1.2. Claims 2-8 and 14 appear to be novel over the available prior art, since none of the

279

cited documents discloses azithromycin blends characterised by the in claims 2-8 and 14 specifically mentioned technical features.

V.2. Inventive step

V.2.1. Claims 2 and 14:

V.2.1.1. As far as form B is concerned:

These claims are not regarded as involving an inventive step, because the invention merely resides in the substitution of one type of azithromycin such as anhydrous azithromycin (disclosed in D2) by another known form of azithromycin (form B, described in D6), and thus has to be considered as an obvious selection among a number of known possibilities.

V.2.1.2. Forms D-H, J, M-R:

Claims 2 and 14, directed to forms D-H, J and M-R, meet the requirements of the PCT with respect to inventive step, the reasons being as follows:

D2, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses hydrated forms of azithromycin such as azithromycin dihydrate.

However, since the specific forms D-H, J and M-R are not known in prior art, the substitution of the in D2 described types of azithromycin by these specific crystalline forms is considered to be inventive. In addition, the applicant has provided evidence that the technical problem can be solved by the present invention (examples).

V.2.2. Claim 3:

a) D2 is considered to represent the most relevant state of the art.

b) The subject-matter of claim 3 differs from D2 in that D2 does not mention the internal angle of friction of the described blends.

c) The technical problem to be solved by the present invention consists of developing an

120

azithromycin formulation that is amenable to direct compression and that produces tablets with acceptable hardness and friability (p.3, 1.5-8).

d) The solution proposed by the applicant constitutes a dry blend of non-dihydrate azithromycin characterised by an internal angle of friction of less than 34°.

e) Prior art does not give any indication to select a specific range of this parameter in order to obtain acceptable tablets by direct compression. Nevertheless, there is no indication supporting the fact that the technical problem can indeed be solved in the present case, since example 2 does not show an influence of the specifically claimed range on the hardness and friability of the resulting tablets.

f) In conclusion, in absence of evidence that the stated technical problem can be solved, no positive conclusion can be drawn on the patentability of the present application. Therefore, the applicant is requested to provide experimental proof which demonstrates the alleged effect of the specifically claimed value range of the internal angle of friction.

V.2.3. Claims 4-8:

Claims 4-8 meet the requirements of the PCT with respect to inventive step, the reasons being as follows:

a) D2 is considered to represent the most relevant state of the art.

b) The subject-matter of claims 4-8 differs from D2 in that D2 does not mention a specific compressibility index value or particle size distribution of the described blends.

c) The technical problem to be solved by the present invention consists of developing an azithromycin formulation that is amenable to direct compression and that produces tablets with acceptable hardness and friability (p.3, 1.5-8).

d) The solution proposed by the applicant constitutes a dry blend of non-dihydrate azithromycin characterised by a specific compressibility index (claim 4) or particle size distribution (claims 5-8).

e) Prior art does not give any indication to select the claimed compressibility index values

124

(claim 4) or particle size distributions (claims 5-8). In addition, the applicant has provided evidence that azithromycin blends characterised by these specific parameters have improved properties with respect to hardness and friability (examples 2, 6).

V.3. Further remarks

V.3.1. Although D1, cited as P document in the international search report, is not a valid prior art document pursuant to Rule 64.1 PCT, it discloses all the features of claims 1, 2, 10-12 and 14.

V.3.2. The expression "about" used in claims 3-8 leaves the reader in doubt about the exact value range claimed and should be avoided (see the PCT International Preliminary Examination Guidelines, Chapter III, 4.5a). The same applies to the corresponding passages in the description.

V.3.3. Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1-D5 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 02/05222A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/20 A61K31/7052

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 02 094843 A (LI ZHENG JANE ;PFIZER PROD INC (US); TRASK ANDREW VINCENT (US)) 28 November 2002 (2002-11-28) page 28 -page 29; example 14	1,2, 10-12,14
X	WO 95 30422 A (PFIZER ;CURATOLO WILLIAM J (US); FRIEDMAN HYLAR L (US); KORSMEYER) 16 November 1995 (1995-11-16) page 4, line 26 - line 30 examples 14,16-19,24-28	1,9-13, 15
X	EP 0 758 549 A (NARITA NOBUHIRO) 19 February 1997 (1997-02-19) page 5, line 57 page 6, line 11 - line 14 page 6, line 38 - line 42	1,9-11, 13
-/-		



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *B* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 February 2003

Date of mailing of the international search report

28/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Albrecht, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent Application No.

PCT/IB 02/05222

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 12552 A (FARRINGTON DANIEL O ;CLARK JEFFREY N (US); KROOD HELMUT (US); MERC) 18 March 1999 (1999-03-18) page 3, line 18 page 4, line 5,15 page 5, line 20 - line 29 page 7, line 29 - line 32	1,9-11, 13
X	WO 00 57886 A (TOSELLI DOMINIQUE ;ZAKARIAN NOEL (FR); CLL PHARMA (FR); GIMET RENE) 5 October 2000 (2000-10-05) page 1, line 5 page 4, line 28 page 7, line 18 - line 26	1,10,11
A	US 4 474 768 A (BRIGHT GENE M) 2 October 1984 (1984-10-02) cited in the application the whole document	2,14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent Application No

PCT/IB 02/05222

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02094843	A	28-11-2002	WO 02094843 A1	28-11-2002
WO 9530422	A	16-11-1995	AP 548 A	30-10-1996
			AT 209497 T	15-12-2001
			AU 680356 B2	24-07-1997
			AU 2113195 A	29-11-1995
			BG 63152 B1	31-05-2001
			BG 100960 A	29-08-1997
			BR 9501929 A	05-03-1996
			CA 2189658 A1	16-11-1995
			CN 1149831 A , B	14-05-1997
			CZ 9603242 A3	15-04-1998
			DE 69524214 D1	10-01-2002
			DE 69524214 T2	23-05-2002
			DK 758244 T3	11-02-2002
			EP 0758244 A1	19-02-1997
			ES 2163504 T3	01-02-2002
			FI 964452 A	05-11-1996
			HR 950277 A1	31-10-1997
			HU 77530 A2	28-05-1998
			WO 9530422 A1	16-11-1995
			IL 113516 A	30-04-2001
			IL 131308 A	24-07-2001
			JP 2977907 B2	15-11-1999
			JP 9505609 T	03-06-1997
			KR 232297 B1	01-12-1999
			LV 11729 A	20-04-1997
			LV 11729 B	20-08-1997
			NO 964678 A	06-01-1997
			NZ 283160 A	28-07-1998
			PL 317106 A1	17-03-1997
			PT 758244 T	29-04-2002
			RO 114740 B1	30-07-1999
			RU 2130311 C1	20-05-1999
			SI 9520049 A	31-12-1997
			SK 143296 A3	08-07-1998
			TW 420616 B	01-02-2001
			US 6068859 A	30-05-2000
			US 2002044965 A1	18-04-2002
			ZA 9503627 A	05-11-1996
EP 0758549	A	19-02-1997	AU 687555 B2	26-02-1998
			AU 2351995 A	16-11-1995
			EP 0758549 A1	19-02-1997
			US 5795871 A	18-08-1998
			CA 2189001 A1	02-11-1995
			WO 9528939 A1	02-11-1995
WO 9912552	A	18-03-1999	AU 731842 B2	05-04-2001
			AU 9305398 A	29-03-1999
			CA 2302010 A1	18-03-1999
			EP 1011689 A1	28-06-2000
			JP 2001515865 T	25-09-2001
			NZ 502861 A	30-03-2001
			WO 9912552 A1	18-03-1999
			US 6339063 B1	15-01-2002
			ZA 9808238 A	10-03-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

of Application No

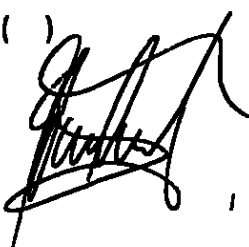
PCT/IB 02/05222

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0057886	A	05-10-2000	FR 2793690 A1	24-11-2000
			AU 3662700 A	16-10-2000
			BR 0009447 A	08-01-2002
			EP 1165094 A1	02-01-2002
			WO 0057886 A1	05-10-2000
			US 2002061333 A1	23-05-2002
US 4474768	A	02-10-1984	AT 23343 T	15-11-1986
			AU 540056 B2	01-11-1984
			AU 1692383 A	26-01-1984
			CA 1202963 A1	08-04-1986
			CA 1202619 A2	01-04-1986
			CA 1202620 A2	01-04-1986
			CS 8305758 A2	15-08-1985
			DD 215787 A5	21-11-1984
			DE 3367395 D1	11-12-1986
			DK 332583 A ,B,	20-01-1984
			EG 16882 A	30-06-1989
			EP 0101186 A1	22-02-1984
			ES 8602838 A1	16-03-1986
			ES 8604250 A1	01-06-1986
			ES 8604251 A1	01-06-1986
			FI 832606 A	20-01-1984
			FI 864479 A ,B,	04-11-1986
			GR 77556 A1	24-09-1984
			HU 196426 B	28-11-1988
			IE 55365 B1	29-08-1990
			IL 69265 A	31-08-1986
			JP 1193292 A	03-08-1989
			KR 8500963 B1	02-07-1985
			NO 832616 A ,B,	20-01-1984
			NO 873836 A ,B,	20-01-1984
			NZ 204938 A	11-04-1986
			PH 18054 A	18-03-1985
			PL 243473 A1	30-07-1984
			PT 77062 A ,B	01-08-1983
			SU 1274626 A3	30-11-1986
			YU 133285 A1	28-02-1986
			YU 207583 A1	31-12-1985
			HU 196823 B	30-01-1989
			JP 1036834 B	02-08-1989
			JP 1554109 C	04-04-1990
			JP 59031794 A	20-02-1984
			ZA 8305204 A	27-02-1985

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:



Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04044562 00000000

Folios: 125

Fecha (HH): 2004-05-14 11:05:30

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)
PFIZER PRODUCTS INC.

REFERENCIA:	Radicación N°	04-044562
	Solicitud internacional	PCT/IB02/05222
	Fecha inicio fase nacional	21/07/04
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	849
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,

15 JUN. 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 04-44562

**EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 543,
DE FECHA 01 DE SEPTIEMBRE DE 2004, EL TERMINO HABIL SEÑALADO
POR LA LEY EXPIRA EL 29 DE NOVIEMBRE DE 2004.**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI X

NO -

Bogotá D.C., Diciembre de 2004