

af



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION

PC
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-53410

TITULO: FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE MULTIPARTÍCULAS DE
AZITROMICINA MEJORADAS OBTENIDAS MEDIANTE PROCEDIMIENTOS DE
COAGULACIÓN EN ESTADO FUNDIDO.

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.

IPC: A61K 9/16 ; 31/80

DIRECCIÓN: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Junio 1 de 2006

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-053410- -00000-0000
Fec: 2008-09-02 16:44:17 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTENY
Eve: 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 219

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: Eastern 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
APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World 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: VER PÁGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/003839

Fecha Noviembre 22, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/053653

Fecha Junio 16, 2005

4

**Título (54) FORMAS DE DOSIFICACIÓN MULTIPARTÍCULADAS DE
AZITROMICINA MEJORADAS OBTENIDAS MEDIANTE PROCEDIMIENTOS DE
COAGULACIÓN EN ESTADO FUNDIDO.**

Clasificación Internacional (51) A61K 9/16, 31/00

Prioridad
SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Diciembre 4, 2003

(31) Número de Solicitud

60/527,244

5

Comprobante de pago No. 04 - 41,022

Fecha Junio 1, 2006

2

10

ANEXOS

☒

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.

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver Expediente No. 06-047.057 Copia simple

☐

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☒

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.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

1

LISTA DE INVENTORES PCT/TB2004/003839

LEAH ELIZABETH APPEL

Ramsgate Road, Sandwich,
Kent, CT13 9NJ,
Reino Unido,
Nacionalidad: Estadounidense

MARSHALL DAVID CREW

Ramsgate Road, Sandwich,
Kent, CT13 9NJ,
Reino Unido,
Nacionalidad: Estadounidense

DWAYNE THOMAS FRIESEN

Ramsgate Road, Sandwich,
Kent, CT13 9NJ,
Reino Unido,
Nacionalidad: Estadounidense

SCOTT MAX HERBIG

Ramsgate Road, Sandwich,
Kent, CT13 9NJ,
Reino Unido,
Nacionalidad: Estadounidense

STEVEN ROSS LEMOTT

Ramsgate Road, Sandwich,
Kent, CT13 9NJ,
Reino Unido,
Nacionalidad: Estadounidense

JULIAN BELKNAP LO

Ramsgate Road, Sandwich,
Kent, CT13 9NJ,
Reino Unido,
Nacionalidad: Estadounidense

DAVID KEITH LYON

Ramsgate Road, Sandwich,
Kent, CT13 9NJ,
Reino Unido,
Nacionalidad: Estadounidense

SCOTT BALDWIN McCRAY

Ramsgate Road, Sandwich,
Kent, CT13 9NJ,
Reino Unido,
Nacionalidad: Estadounidense

DAVID DIXON NEWBOLD
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent, CT13 9NJ,
Reino Unido,
Nacionalidad: Estadounidense

RODERICK JACK RAY
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent, CT13 9NJ,
Reino Unido,
Nacionalidad: Estadounidense

JAMES BLAIR WEST
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent, CT13 9NJ,
Reino Unido,
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-053410- -00000-0000
Fec: 2008-08-02 16:44:17 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tia. 11 PATENTEYU
Ene: 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio: 219

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 41,022
FECHA : JUNIO 1 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEER	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52332391	31/05/2006	3,738,000.

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC.**, a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por Grover F. Fuller, Jr. el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de Grover F. Fuller, Jr, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por Susan Z. Killian, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mí el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. R. 37 C
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN No. 0138 del 11 de febrero de 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

7

1

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO ANDRÉS MUÑOZ IGLESIAS
C. G. E. 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
REGISTRO No. 01230 DE FLORENO / 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

8

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por: Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 22 de noviembre de 2005

7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York

8. Bajo el Número NYC-10404952A

9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL.
BOGOTÁ, COLOMBIA, 22 DE NOVIEMBRE DE 2005
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL TRABAJO

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp
10. Signature



James Bizzari
Special Deputy Secretary of State

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

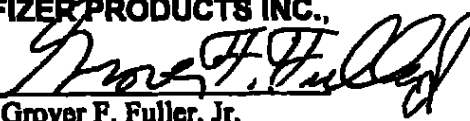
domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right 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, recourses, 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.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual 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, recursos, 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.

Signature/Firma:

PFIZER PRODUCTS INC.,
By: 
Grover F. Fuller, Jr.
Vice President, Attorney-In-Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

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

State of New York
County of New York, } ss.

467518 11

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that .

Section 2 Killian

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

1913 PAID \$3.00

MAY 22 2015

Norman Goodman

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

of legal age and domiciled in

Grover F. Fuller, Jr.

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street

City New York

State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC.**

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

3. That **PFIZER PRODUCTS INC.**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

4. Que con sede principal ubicada en

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.

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

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

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

NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan E. Kilham



SUSAN E. KILHAM
Notary Public, State of New York
No. 01K16116321
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN TO and SUBSCRIBED before me
on 11th day of Nov. 2005
Susan E. Kilham

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 June 2005 (16.06.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/053653 A1

(51) International Patent Classification: A61K 9/16, 31/00

(21) International Application Number:
PCT/IB2004/003839

(22) International Filing Date:
22 November 2004 (22.11.2004)

(23) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/527,244 4 December 2003 (04.12.2003) 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): APPEL, Leah, Ed-
naeth [US/US]; Pfizer Global Research and Development,
European Pharma Patents Department, Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). CREW, Marshall,
David [US/US]; Pfizer Global Research and Development,
European Pharma Patents Department, Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). FRIESEN, Dwayne,
Thomas [US/US]; Pfizer Global Research and Develop-
ment, European Pharma Patents Department, Ramsgate
Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). HERBIG, Scott,
Max [US/US]; Pfizer Global Research and Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). LEMOTT,
Steven, Ross [US/US]; Pfizer Global Research and De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
LO, Julian, Balknap [US/US]; Pfizer Global Research
and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340
(US). LYON, David, Keith [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, European Pharma Patents
Department, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB). MCCRAY, Scott, Baldwin [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, European Pharma Patents
Department, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB). NEWBOLD, David, Dixon [US/US]; Pfizer Global

Research and Development, European Pharma Patents
Department, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB). RAY, Roderick, Jack [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, European Pharma Patents
Department, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13
9NJ (GB). WEST, James, Blair [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, European Pharma Patents
Department, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB).

(74) Agents: WOOD, David, J. et al.; Pfizer Research and
Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GR, GU, HK, HN, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

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

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(54) Title: SPRAY-CONGEAL PROCESS USING AN EXTRUDER FOR PREPARING MULTIPARTICULATE
AZITHROMYCIN COMPOSITIONS CONTAINING PREFERABLY A POLOXAMER AND A GLYCERIDE

(57) Abstract: Azithromycin multiparticulates containing acceptably low concentrations of azithromycin esters are formed by a
melt-congeal process using an atomizer and extruder.

WO 2005/053653 A1

**SPRAY-CONGEAL PROCESS USING AN EXTRUDER FOR PREPARING MULTIPARTICULATE
AZITHROMYCIN COMPOSITIONS CONTAINING PREFERABLY A POLOXAMER AND A GLYCERIDE**

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 Multiparticulates are well-known dosage forms that comprise a multiplicity of particles whose totality represents the intended therapeutically useful dose of a drug. When taken orally, multiparticulates generally disperse freely in the gastrointestinal tract, exit relatively rapidly and reproducibly from the stomach, maximize absorption, and minimize side effects. See, for example, *Multiparticulate*
10 *Oral Drug Delivery* (Marcel Dekker, 1994), and *Pharmaceutical Pelletization Technology* (Marcel Dekker, 1989).

 The preparation of drug particles by melting the drug, forming it into droplets and cooling the droplets to form small drug particles is known. Such processes for preparing multiparticulates are generally referred to as "melt-congeal"
15 processes. See U.S. Patent Nos. 4,086,346 and 4,082,089, both of which disclose rapid melting of phenacetin in an extruder and spraying the melt to form phenacetin granules.

 Azithromycin is the generic name for the drug 9a-aza-9a-methyl-9-deoxo-9a-homoerythromycin A, a broad-spectrum antimicrobial compound derived
20 from erythromycin A. Accordingly, azithromycin and certain derivatives thereof are useful as antibiotics.

 It is well known that oral dosing of azithromycin can result in the occurrence of adverse side effects such as cramping, diarrhea, nausea and vomiting. Such side effects are higher at higher doses than at lower doses.
25 Multiparticulates are a known improved dosage form of azithromycin that permit higher oral dosing with relatively reduced side effects. See U.S. Patent No. 6,068,859. Such multiparticulates of azithromycin are particularly suitable for administration of single doses of the drug inasmuch as a relatively large amount of the drug can be delivered at a controlled rate over a relatively long period of time.
30 A number of methods of formulating such azithromycin multiparticulates are disclosed in the '859 patent, including extrusion/spheronization, spray-drying, and spray-coating. However, often such processes and the inclusion of certain excipients in such multiparticulates can lead to degradation of the azithromycin during and after the process of forming the multiparticulates. The degradation

occurs by virtue of a chemical reaction of the azithromycin with the components of the carriers or excipients used in forming the multiparticulates, resulting in the formation of azithromycin esters, a form of degradation of the azithromycin.

Published U.S. Application No. 2001/0008650A1 discloses the formation of "solid solution" beads by a spray-congealing method, the beads consisting of drug dissolved in a hydrophobic long chain fatty acid or ester, and a surfactant. However, azithromycin is not disclosed as a suitable drug for inclusion in the beads, there is no recognition in the disclosure of the problem of azithromycin ester formation, and there is no disclosure of the use of an extruder as an especially effective method of preparing a melt of the drug, the hydrophobic material and the surfactant.

The '859 patent also discloses the preparation of azithromycin-containing multiparticulates by stirring azithromycin with liquid wax to form a homogeneous mixture, cooling the mixture to a solid, then forcing the solid mixture through a screen to form granules. There are several drawbacks to such a process, including the possibility of azithromycin crystals being present on the surface of the multiparticulate, thereby exposing them to other azithromycin ester-forming excipients in a dosage form; the formation of non-uniformly sized and larger particles, leading to a larger particle size distribution; non-uniformity of azithromycin content owing to the settling of suspended drug during the time required to solidify the mixture; drug degradation caused by longer exposure to the liquid wax at elevated temperatures; non-uniformly shaped particles; and the risk of agglomeration of the particles.

What is therefore desired is a melt-congeal process for the formation of azithromycin multiparticulates wherein the aforementioned drawbacks are overcome and wherein excipients and process conditions are chosen to reduce the formation of azithromycin esters, resulting in a much greater degree of purity of the drug in multiparticulate dosage forms.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention overcomes the drawbacks of the prior art by providing a melt-congeal process for forming multiparticulates comprising azithromycin and a pharmaceutically acceptable carrier that results in multiparticulates with acceptable concentrations of undesirable azithromycin esters.

16

According to the present invention it has been found that azithromycin ester formation is significantly suppressed in a number of ways: (1) by selection of a carrier from a particular class of materials which exhibit very low rates of ester formation with the drug; (2) by selection of processing parameters when a carrier is selected that has inherently higher rates of ester formation; and (3) by ensuring that the molten mixture of drug and carrier is of substantially uniform composition, preferably a homogeneous suspension of drug in the molten carrier, and that the residence time of the mixture in the melting means is minimized. A particularly effective means of accomplishing (3) is by the use of an extruder. It should be noted the drug and carrier mixture is "molten" in that a sufficient fraction of the mixture melts sufficiently that the material can be atomized to form droplets that can subsequently be congealed to form multiparticulates. However, typically much of the azithromycin and optionally a portion of the carrier may remain in the solid state. In the case of azithromycin, it is often preferable for as much as possible of the azithromycin to remain in the crystalline state. Thus, the "molten" mixture is often a suspension of solid drug and optionally excipients in molten carrier and drug.

An acceptable level of azithromycin ester formation is one which, during the time period beginning with formation of multiparticulates and continuing up until dosage, results in the formation of less than about 10 wt% azithromycin esters, meaning the weight of azithromycin esters relative to the total weight of azithromycin originally present in the multiparticulates, preferably less than about 5 wt%, more preferably less than about 1 wt%, even more preferably less than about 0.5 wt% and most preferably less than about 0.1 wt%.

Generically speaking, the class of carriers having inherently low rates of ester formation with azithromycin may be described as pharmaceutically acceptable carriers that contain no or relatively few acid and/or ester substituents as chemical substituents. All references to "acid and/or ester substituents" herein are to (1) carboxylic acid, sulfonic acid, and phosphoric acid substituents or (2) carboxylic acid ester, sulfonyl ester, and phosphate ester substituents, respectively. Conversely the class of carriers having inherently higher rates of ester formation with azithromycin may be described as pharmaceutically acceptable carriers that contain a relatively greater number of acid and/or ester substituents;

15

17
within limits, processing conditions for this class of carriers may be utilized to suppress the rate of ester formation to an acceptable level.

Thus, in one aspect, the invention provides a process for forming multiparticulates comprising the steps (a) forming in an extruder a molten mixture comprising azithromycin and a pharmaceutically acceptable carrier, (b) delivering
5 the molten mixture of step (a) to an atomizing means to form droplets from the molten mixture, and (c) congealing the droplets from step (b) to form multiparticulates.

In another aspect, the invention provides a process for forming
10 multiparticulates comprising the steps (a) forming a molten mixture comprising azithromycin and a pharmaceutically acceptable carrier, (b) delivering the molten mixture of step (a) to an atomizing means to form droplets from the molten mixture, and (c) congealing the droplets from step (b) to form multiparticulates, wherein the concentration of azithromycin esters in the multiparticulates is less than about
15 10 wt%.

In both of the foregoing aspects, the processes of the present invention overcome the drawbacks of the above known methods used to form azithromycin multiparticulates.

One advantage of the processes of the present invention relative to
20 known methods is that forming a molten mixture allows the carrier to wet the entire surface of the azithromycin drug crystals, thus allowing the drug crystals to be fully encapsulated by the carrier in the multiparticulate. Such encapsulation allows better control of the release of azithromycin from the multiparticulates and eliminates contact of the drug with other excipients in the dosage form.

25 Another advantage of the processes of the present invention relative to known methods is that they result in narrower particle size distributions relative to multiparticulates formed by mechanical means. Using atomization to form the droplets exploits the use of natural phenomenon such as surface tension to form spherical multiparticulates of uniform size. Particle size can be controlled through
30 the atomization means, such as by adjusting the speed of a rotary atomizer.

Another advantage of the processes of the present invention relative to known methods is that they result in better content uniformity in that azithromycin containing droplets are formed that have relatively uniform drug content.

16

18

Still another advantage of the processes of the present invention relative to known methods is that they can reduce the amount of time the drug is in the molten state. The congealing step may occur rapidly, since the small droplets have a high surface area relative to volume.

5 Yet another advantage of the processes of the present invention relative to known methods is that they may be used to form smaller multiparticulates having a mean particle diameter as low as about 40 μm . Smaller particle size often results in better "mouth feel" for the patient.

10 In addition, the processes of the invention reduce the risk of multiparticulates agglomerating to one another. The atomization step often results in droplets that travel apart from one another during formation, allowing the multiparticulates to be formed separately from one another.

15 Finally, the processes of the present invention typically result in smoother, rounder particles relative to multiparticulates formed by mechanical means. This results in better flow characteristics that in turn facilitate processing.

DETAILED DESCRIPTION OF PREFERRED EMBODIMENTS

As used in the present invention, the term "about" means the specified value $\pm 10\%$ of the specified value.

20 The compositions formed by the process of the present invention comprise a plurality of "multiparticulates." The term "multiparticulate" is intended to embrace a dosage form comprising a multiplicity of particles whose totality represents the intended therapeutically useful dose of azithromycin. The particles generally are of a mean diameter from about 40 to about 3000 μm , preferably from
25 about 50 to about 1000 μm , and most preferably from about 100 to about 300 μm . Multiparticulates are preferred because they are amenable to use in scaling dosage forms according to the weight of an individual patient in need of treatment by simply scaling the mass of particles in the dosage form to comport with the patient's weight. They are further advantageous since they allow the incorporation of a large
30 quantity of drug into a simple dosage form such as a sachet that can be formulated into a slurry that can easily be consumed orally. Multiparticulates also have numerous therapeutic advantages over other dosage forms, especially when taken orally, including (1) improved dispersal in the gastrointestinal (GI) tract, (2) more uniform GI tract transit time, and (3) reduced inter- and intra-patient variability.

19

19.

Azithromycin esters may be formed during the multiparticulate-forming process, during other processing steps required for manufacture of the finished dosage form, or during storage following manufacture but prior to dosing. Since the azithromycin dosage forms may be stored for up to two years or even longer prior to dosing, it is preferred that the concentration of azithromycin esters in the stored dosage form not exceed the above values prior to dosing.

While the multiparticulates can have any shape and texture, it is preferred that they be spherical, with a smooth surface texture. These physical characteristics lead to excellent flow properties, improved "mouth feel," ease of swallowing and ease of uniform coating, if required.

The invention is particularly useful for administering relatively large amounts of azithromycin to a patient in a single-dose therapy. The amount of azithromycin contained within the multiparticulate dosage form is preferably at least 250 mgA, and can be as high as 7 gA ("mgA" and "gA" mean milligrams and grams of active azithromycin in the dosage form, respectively). The amount contained in the dosage form is preferably about 1.5 to about 4 gA, more preferably about 1.5 to about 3 gA, and most preferably 1.8 to 2.2 gA. For small patients, e.g., children weighing about 30 kg or less, the multiparticulate dosage form can be scaled according to the weight of the patient; in one aspect, the dosage form contains about 30 to about 90 mgA/kg of patient body weight, preferably about 45 to about 75 mgA/kg, more preferably, about 60 mgA/kg.

The multiparticulates formed by the process of the present invention are designed for controlled release of azithromycin after introduction to a use environment. As used herein, a "use environment" can be either the *in vivo* environment of the GI tract of a mammal, particularly a human, or the *in vitro* environment of a test solution. Exemplary test solutions include aqueous solutions at 37°C comprising (1) 0.1 N HCl, simulating gastric fluid without enzymes; (2) 0.01 N HCl, simulating gastric fluid that avoids excessive acid degradation of azithromycin, and (3) 50 mM KH_2PO_4 , adjusted to pH 6.8 using KOH, simulating intestinal fluid without enzymes. The inventors have also found that an *in vitro* test solution comprising 100mM Na_2HPO_4 , adjusted to pH 6.0 using NaOH provides a discriminating means to differentiate among different formulations on the basis of dissolution profile. It has been determined that *in vitro* dissolution tests in such

18

solutions provide a good indicator of *in vivo* performance and bioavailability.

Further details of *in vitro* tests and test solutions are described herein.

- According to the present invention, reaction rates for excipients may be calculated so as to enable the practitioner to make an informed selection, following the general guideline that an excipient exhibiting a slower rate of ester formation is desirable, while an excipient exhibiting a faster rate of ester formation is undesirable.

Melt-Congel Process

- The basic process used in the present invention comprises the steps of (a) forming a molten mixture comprising azithromycin and a pharmaceutically acceptable carrier, (b) delivering the molten mixture of step (a) to an atomizing means to form droplets from the molten mixture, and (c) congealing the droplets from step (b) to form multiparticulates.

- The molten mixture comprises azithromycin and a pharmaceutically acceptable carrier. The azithromycin in the molten mixture may be dissolved in the carrier, may be a suspension of crystalline azithromycin distributed in the molten carrier, or any combination of such states or those states that are in between. Preferably the molten mixture is a homogeneous suspension of crystalline azithromycin in the molten carrier where the fraction of azithromycin that melts or dissolves in the molten carrier is kept relatively low. Preferably less than about 30 wt% of the total azithromycin melts or dissolves in the molten carrier. It is preferred that the azithromycin be present as the crystalline dihydrate.

- Thus, "molten mixture" as used herein refers to a mixture of azithromycin and carrier heated sufficiently that the mixture becomes sufficiently fluid that the mixture may be formed into droplets or atomized. Atomization of the molten mixture may be carried out using any of the atomization methods described below. Generally, the mixture is molten in the sense that it will flow when subjected to one or more forces such as pressure, shear, and centrifugal force, such as that exerted by a centrifugal or spinning-disk atomizer. Thus, the azithromycin/carrier mixture may be considered "molten" when any portion of the mixture becomes sufficiently fluid that the mixture, as a whole, is sufficiently fluid that it may be atomized. Generally, a mixture is sufficiently fluid for atomization when the viscosity of the molten mixture is less than about 20,000 cp, preferably less than

about 15,000 cp, and most preferably less than about 10,000 cp. Often, the mixture becomes molten when the mixture is heated above the melting point of one or more of the carrier components, in cases where the carrier is sufficiently crystalline to have a relatively sharp melting point; or, when the carrier components are
5 amorphous, above the softening point of one or more of the carrier components. The molten mixture is therefore often a suspension of solid particles in a fluid matrix. In one preferred embodiment, the molten mixture comprises a mixture of substantially crystalline azithromycin particles suspended in a carrier that is substantially fluid. In such cases, a portion of the azithromycin may be dissolved in
10 the fluid carrier and a portion of the carrier may remain solid.

Virtually any process may be used to form the molten mixture. One method involves heating the carrier in a tank until it is fluid and then adding the azithromycin to the molten carrier. Generally, the carrier is heated to a temperature of about 10°C or more above the temperature at which it becomes fluid. The
15 process is carried out so that at least a portion of the molten mixture remains fluid until atomized. Once the carrier has become fluid, the azithromycin may be added to the fluid carrier or "melt." Although the term "melt" generally refers specifically to the transition of a crystalline material from its crystalline to its liquid state, which occurs at its melting point, and the term "molten" generally refers to such a
20 crystalline material in its fluid state, as used herein, the terms are used more broadly, referring in the case of "melt" to the heating of any material or mixture of materials sufficiently that it becomes fluid in the sense that it may be pumped or atomized in a manner similar to a crystalline material in the fluid state. Likewise "molten" refers to any material or mixture of materials that is in such a fluid state.
25 Alternatively, both the azithromycin and the solid carrier may be added to the tank and the mixture heated until the carrier has become fluid.

Once the carrier has become fluid and the azithromycin has been added, the mixture is mixed to ensure the azithromycin is substantially uniformly distributed therein. Mixing is generally done using mechanical means, such as
30 overhead mixers, magnetically driven mixers and stir bars, planetary mixers, and homogenizers. Optionally, the contents of the tank can be pumped out of the tank and through an in-line, static mixer or extruder and then returned to the tank. The amount of shear used to mix the molten feed should be sufficiently high to ensure substantially uniform distribution of the azithromycin in the molten mixture.

21

20

However, it is preferred that the shear not be so high such that the form of the azithromycin is changed, i.e., so as to cause a portion of the crystalline azithromycin to become amorphous or change to a new crystalline form of azithromycin. When the feed is a suspension of crystalline azithromycin in the carrier, it is also preferred that the shear not be so high as to substantially reduce the particle size of the azithromycin crystals. The feed solution can be mixed from a few minutes to several hours, the mixing time being dependent on the viscosity of the feed and the solubility of azithromycin in the carrier. Formation of esters can be further minimized by preventing dissolution of azithromycin up to its normal solubility limit by limiting the mixing time. Generally, it is preferred to limit the mixing time to near the minimum necessary to disperse the crystalline azithromycin substantially uniformly throughout the molten carrier.

When preparing the molten mixture using such a tank system in which the composition contains azithromycin in a crystalline hydrate or solvate form, the azithromycin can be maintained in this form by ensuring that the activity of water or solvent in the molten mixture is sufficiently high such that the waters of hydration or solvate of the azithromycin crystals are not removed by dissolution into the molten carrier. To keep the activity of water or solvent in the molten carrier high, it is desirable to keep the gas phase atmosphere above the molten mixture at a high water or solvent activity. The inventors have found that when crystalline azithromycin dihydrate is contacted with dry molten carrier and/or a dry gas-phase atmosphere, it can dissolve to a much greater extent into the molten carrier and also may be converted into other less stable amorphous or crystalline forms of azithromycin, such as the monohydrate. One method to ensure that crystalline azithromycin dihydrate is not converted to an amorphous crystalline form by virtue of loss of water of hydration is to humidify the head space in the mixing tank during the mixing. Alternatively, a small amount of water, on the order of 30 to 100 wt% of the solubility of water in the molten carrier at the process temperature can be added to the feed to ensure there is sufficient water to prevent loss of the azithromycin dihydrate crystalline form. Humidification of the headspace and addition of water to the feed may also be combined and good results obtained. This is disclosed more fully in commonly assigned U.S. Patent Application Serial No. 60/527316 ("Method for Making Pharmaceutical Multiparticulates," Attorney Docket No. PC25021), filed December 4, 2003.

22

21

23

An alternative method of preparing the molten mixture is to use two tanks, melting a first carrier in one tank and a second in another. The azithromycin is added to one of these tanks and mixed as described above. The same precautions regarding the activity of water in the tanks should be taken with such a dual tank system. The two melts are then pumped through an in-line static mixer or extruder to produce a single molten mixture that is directed to the atomization process described below. Such a dual system has advantages when one of the excipients has a high reactivity with azithromycin or when the excipients are mutually reactive, such as when one carrier is a crosslinking agent that reacts with the second carrier to form a crosslinked multiparticulate. An example of the latter is the use of an ionic crosslinking agent with alginic acid as the excipient.

Another method that can be used to prepare the molten mixture is to use a continuously stirred tank system. In this system, the azithromycin and carrier are continuously added to a heated tank equipped with means for continuous stirring, while the molten mixture is continuously removed from the tank. The contents of the tank are heated sufficiently that the temperature of the contents is about 10°C or more above the temperature at which the molten mixture becomes fluid. The azithromycin and carrier are added in such proportions that the molten feed removed from the tank has the desired composition. The azithromycin is typically added in solid form and may be pre-heated prior to addition to the tank. If added in a hydrated crystalline form and preheated, the azithromycin should be heated under conditions with sufficiently high water activity, typically 30 to 100% RH, to prevent dehydration and consequent conversion of the azithromycin crystalline form as previously stated. The carrier may also be preheated or even pre-melted prior to addition to the continuously stirred tank system. A wide variety of mixing methods can be used with such a system, such as those described above.

The molten mixture may also be formed using a continuous mill, such as a Dyno® Mill wherein solid azithromycin and carrier are fed to the mill's grinding chamber containing grinding media, such as beads with diameters of 0.25 to 5 mm. The grinding chamber typically is jacketed so heating or cooling fluid may be circulated around the chamber to control the temperature in the chamber. The molten mixture is formed in the grinding chamber, and exits the chamber through a separator to remove the grinding media from the molten mixture.

22

24

An especially preferred method of forming the molten mixture is by an extruder. By "extruder" is meant a device or collection of devices that creates a molten extrudate by heat and/or shear forces and/or produces a uniformly mixed extrudate from a solid and/or liquid (e.g., molten) feed. Such devices include, but are not limited to single-screw extruders; twin-screw extruders, including co-rotating, counter-rotating, intermeshing, and non-intermeshing extruders; multiple screw extruders; ram extruders, consisting of a heated cylinder and a piston for extruding the molten feed; gear-pump extruders, consisting of a heated gear pump, generally counter-rotating, that simultaneously heats and pumps the molten feed; and conveyer extruders. Conveyer extruders comprise a conveyer means for transporting solid and/or powdered feeds, such, such as a screw conveyer or pneumatic conveyer, and a pump. At least a portion of the conveyer means is heated to a sufficiently high temperature to produce the molten mixture. The molten mixture may optionally be directed to an accumulation tank, before being directed to a pump, which directs the molten mixture to an atomizer. Optionally, an in-line mixer may be used before or after the pump to ensure the molten mixture is substantially homogeneous. In each of these extruders the molten mixture is mixed to form a uniformly mixed extrudate. Such mixing may be accomplished by various mechanical and processing means, including mixing elements, kneading elements, and shear mixing by backflow. Thus, in such devices, the composition is fed to the extruder, which produces a molten mixture that can be directed to the atomizer.

In one embodiment, the composition is fed to the extruder in the form of a solid powder. The powdered feed can be prepared using methods well known in the art for obtaining powdered mixtures with high content uniformity. See *Remington's Pharmaceutical Sciences* (16th ed. 1980). Generally, it is desirable that the particle sizes of the azithromycin and carrier be similar to obtain a uniform blend. However, this is not essential to the successful practice of the invention.

An example of a process for preparing the powdered feed is as follows: first, the carrier is milled so that its particle size is about the same as that of the azithromycin; next, the azithromycin and carrier are blended in a V-blender for 20 minutes; the resulting blend is then de-lumped to remove large particles and finally blended for an additional 4 minutes. In some cases it is difficult to mill the carrier to the desired particle size since many of these materials tend to be waxy substances and the heat generated during the milling process can gum up the

25

25

milling equipment. In such cases, small particles of the carrier can be formed using a melt-congeal process, as described below. The resulting congealed particles of carrier can then be blended with the azithromycin to produce the feed for the extruder.

5 Another method for producing the powdered feed to the extruder is to melt the carrier in a tank, mix in the azithromycin as described above for the tank system, and then cool the molten mixture, producing a solidified mixture of azithromycin and carrier. This solidified mixture can then be milled to a uniform particle size and fed to the extruder.

10 A two-feed extruder system can also be used to produce the molten mixture. In this system the carrier and azithromycin, both in powdered form, are fed to the extruder through the same or different feed ports. In this way, the need for blending the components is eliminated.

15 Alternatively, the carrier in powder form may be fed to the extruder at one point, allowing the extruder to melt the carrier. The azithromycin is then added to the molten carrier through a second feed delivery port part way along the length of the extruder, thus reducing the contact time of the azithromycin with the molten carrier, thereby further reducing the formation of azithromycin esters. The closer the second feed delivery port is to the extruder's discharge port, the lower is the residence time of azithromycin in the extruder. Multiple-feed extruders can be used when the carrier comprises more than one excipient.

20 In another method, the composition is in the form of larger solid particles or a solid mass, rather than a powder, when fed to the extruder. For example, a solidified mixture can be prepared as described above and then molded to fit into the cylinder of a ram extruder and used directly without milling.

25 In another method, the carrier can be first melted in, for example, a tank, and fed to the extruder in molten form. The azithromycin, typically in powdered form, may then be introduced to the extruder through the same or a different delivery port used to feed the carrier into the extruder. This system has the advantage of separating the melting step for the carrier from the mixing step, reducing contact of the azithromycin with the molten carrier and further reducing the formation of azithromycin esters.

30 In each of the above methods, the extruder should be designed such that it produces a molten mixture, preferably with azithromycin crystals uniformly

distributed in the carrier. Generally, the temperature of the extrudate should be about 10°C or more above the temperature at which the azithromycin and carrier mixture becomes fluid. In cases where the carrier is a single crystalline material, this temperature is typically about 10°C or more above the melting point of the carrier. The various zones in the extruder should be heated to appropriate temperatures to obtain the desired extrudate temperature as well as the desired degree of mixing or shear, using procedures well known in the art. As noted above for mechanical mixing, the shear level is preferably relatively low, yet sufficient to produce a substantially uniform molten mixture.

10 In cases where the carrier has a high reactivity with azithromycin, the residence time of material in the extruder should be kept as short as is practical in order to further limit the formation of azithromycin esters. In such cases the extruder should be designed so that time necessary to produce a molten mixture with the crystalline azithromycin uniformly distributed is sufficiently short that the formation of azithromycin esters is kept at an acceptable level. Methods for
15 designing the extruder so as to achieve shorter residence times are known in the art. The residence time in the extruder should then be kept sufficiently low that azithromycin ester formation is kept at or below an acceptable level.

As described above for other methods of forming the molten feed
20 mixture, when a crystalline hydrate, such as the dihydrate form of azithromycin is used, it will be desirable to maintain a high water activity in the drug/carrier admixture to reduce dehydration of the azithromycin. This can be accomplished either by adding water to the powdered feed blend or by injecting water directly into the extruder by metering a controlled amount of water into a separate delivery port.
25 In either case, sufficient water should be added to ensure the water activity is high enough to maintain the desired form of the crystalline azithromycin. When the azithromycin is in the dihydrate crystalline form, it is desirable to keep the water activity of any material in contact with azithromycin in the 30% RH to 100% RH range. This can be accomplished by ensuring that the concentration of water in the
30 molten carrier is 30% to 100% of the solubility of water in the molten carrier at the maximum process temperature. In some cases, a small excess of water above the 100% water solubility limit may be added to the mixture.

Once the molten mixture has been formed, it is delivered to an atomizer that breaks the molten feed into small droplets. Virtually any method can

27

be used to deliver the molten mixture to the atomizer, including the use of pumps and various types of pneumatic devices such as pressurized vessels or piston pots. When an extruder is used to form the molten mixture, the extruder itself can be used to deliver the molten mixture to the atomizer. Typically, the molten mixture is maintained at an elevated temperature while delivering the mixture to the atomizer to prevent solidification of the mixture and to keep the molten mixture flowing.

Generally, atomization occurs in one of several ways, including (1) by "pressure" or single-fluid nozzles; (2) by two-fluid nozzles; (3) by centrifugal or spinning-disk atomizers, (4) by ultrasonic nozzles; and (5) by mechanical vibrating nozzles. Detailed descriptions of atomization processes can be found in Lefebvre, *Atomization and Sprays* (1989) or in *Perry's Chemical Engineers' Handbook* (7th Ed. 1997).

There are many types and designs of pressure nozzles, which generally deliver the molten mixture at high pressure to an orifice. The molten mixture exits the orifice as a filament or as a thin sheet that breaks up into filaments, which subsequently break up into droplets. The operating pressure drop across the pressure nozzle ranges from 1 barg to 70 barg, depending on the viscosity of the molten feed, the size of the orifice, and the desired size of the multiparticulates.

In two-fluid nozzles, the molten mixture is contacted with a stream of gas, typically air or nitrogen, flowing at a velocity sufficient to atomize the molten mixture. In internal-mixing configurations, the molten mixture and gas mix inside the nozzle before discharging through the nozzle orifice. In external-mixing configurations, high velocity gas outside the nozzle contacts the molten mixture. The pressure drop of gas across such two-fluid nozzles typically ranges from 0.5 barg to 10 barg.

In centrifugal atomizers, also known as rotary atomizers or spinning-disk atomizers, the molten mixture is fed onto a rotating surface, where it is caused to spread out by centrifugal force. The rotating surface may take several forms, examples of which include a flat disk, a cup, a vaned disk, and a slotted wheel. The surface of the disk may also be heated to aid in formation of the multiparticulates. Several mechanisms of atomization are observed with flat-disk and cup centrifugal atomizers, depending on the flow of molten mixture to the disk, the rotation speed of the disk, the diameter of the disk, the viscosity of the feed, and the surface

26

20 tension and density of the feed. At low flow rates, the molten mixture spreads out across the surface of the disk and when it reaches the edge of the disk, forms a discrete droplet, which is then flung from the disk. As the flow of molten mixture to the disk increases, the mixture tends to leave the disk as a filament, rather than as
5 a discrete droplet. The filament subsequently breaks up into droplets of fairly uniform size. At even higher flow rates, the molten mixture leaves the disk edge as a thin continuous sheet, which subsequently disintegrates into irregularly sized filaments and droplets. The diameter of the rotating surface generally ranges from 2 cm to 50 cm, and the rotation speeds range from 500 rpm to 100,000 rpm or
10 higher, depending on the desired size of the multiparticulates.

In ultrasonic nozzles, the molten mixture is fed through or over a transducer and horn, which vibrates at ultrasonic frequencies, atomizing the molten mixture into small droplets. In mechanical vibrating nozzles, the molten mixture is fed through a needle vibrating at a controlled frequency, atomizing the molten
15 mixture into small droplets. In both cases, the particle size produced is determined by the liquid flow rate, frequency of ultrasound or vibration, and the orifice diameter.

In a preferred embodiment, the atomizer is a centrifugal or spinning-disk atomizer, such as the FX1 100-mm rotary atomizer manufactured by Niro A/S (Sosborg, Denmark).

20 The molten mixture comprising azithromycin and a carrier is delivered to the atomization process as a molten mixture, as described above. Preferably, the feed is molten prior to congealing for at least 5 seconds, more preferably at least 10 seconds, and most preferably at least 15 seconds so as to ensure adequate homogeneity of the drug/carrier melt. It is also preferred that the
25 molten mixture remain molten for no more than about 20 minutes to limit formation of azithromycin esters. As described above, depending on the reactivity of the chosen carrier, it may be preferable to further reduce the time that the azithromycin mixture is molten to well below 20 minutes in order to further limit azithromycin ester formation to an acceptable level. In such cases, such mixtures may be
30 maintained in the molten state for less than 15 minutes, and in some cases, even less than 10 minutes. When an extruder is used to produce the molten feed, the times above refer to the mean time from when material is introduced to the extruder to when the molten mixture is congealed. Such mean times can be determined by procedures well known in the art. For example, a small amount of dye or other

20

27

tracer substance is added to the feed while the extruder is operating under nominal conditions. Congealed multiparticulates are then collected over time and analyzed for the dye or tracer substance, from which the mean time is determined. In a particularly preferred embodiment the azithromycin is maintained substantially in the crystalline dihydrate state. To accomplish this, the feed is preferably hydrated by addition of water to a relative humidity of at least 30% at the maximum temperature of the molten mixture.

Once the molten mixture has been atomized, the droplets are congealed, typically by contact with a gas or liquid at a temperature below the solidification temperature of the droplets. Typically, it is desirable that the droplets are congealed in less than about 60 seconds, preferably in less than about 10 seconds, more preferably in less than about 1 second. Often, congealing at ambient temperature results in sufficiently rapid solidification of the droplets to avoid excessive azithromycin ester formation. However, the congealing step often occurs in an enclosed space to simplify collection of the multiparticulates. In such cases, the temperature of the congealing media (either gas or liquid) will increase over time as the droplets are introduced into the enclosed space, leading to the possible formation of azithromycin esters. Thus, a cooling gas or liquid is often circulated through the enclosed space to maintain a constant congealing temperature. When the carrier used is highly reactive with azithromycin, the time the azithromycin is exposed to the molten carrier must be kept to an acceptably low level. In such cases, the cooling gas or liquid can be cooled to below ambient temperature to promote rapid congealing, thus further reducing the formation of azithromycin esters.

In preferred embodiments, the azithromycin in the multiparticulates is in the form of a crystalline hydrate, such as the crystalline dihydrate. To maintain the crystalline hydrate form and prevent conversion to other crystalline forms, the water concentration in the congealing atmosphere or liquid should be kept high to avoid loss of the waters of hydration, as previously noted. Generally, the humidity of the congealing medium should be maintained at 30% RH or higher to maintain the crystalline form of the azithromycin.

Azithromycin

The multiparticulates of the present invention comprise azithromycin. Preferably, the azithromycin makes up from about 5 wt% to about 90 wt% of the total weight of the multiparticulate, more preferably from about 10 wt% to about 80 wt%, and even more preferably from about 30 wt% to about 60 wt% of the total weight of the multiparticulates.

As used herein, "azithromycin" means all amorphous and crystalline forms of azithromycin including all polymorphs, isomorphs, pseudomorphs, clathrates, salts, solvates and hydrates of azithromycin, as well as anhydrous azithromycin. Reference to azithromycin in terms of therapeutic amounts or in release rates in the claims is to active azithromycin, i.e., the non-salt, non-hydrated azalide molecule having a molecular weight of 749 g/mole.

Preferably, the azithromycin of the present invention is azithromycin dihydrate, which is disclosed in U.S. Patent No. 6,268,489.

In alternate embodiments of the present invention, the azithromycin comprises a non-dihydrate azithromycin, a mixture of non-dihydrate azithromycins, or a mixture of azithromycin dihydrate and non-dihydrate azithromycins. Examples of suitable non-dihydrate azithromycins include, but are not limited to, alternate crystalline forms B, D, E, F, G, H, J, M, N, O, P, Q and R.

Azithromycin also occurs as Family I and Family II isomorphs, which are hydrates and/or solvates of azithromycin. The solvent molecules in the cavities have a tendency to exchange between solvent and water under specific conditions. Therefore, the solvent/water content of the isomorphs may vary to a certain extent.

Azithromycin form B, a hygroscopic hydrate of azithromycin, is disclosed in U.S. Patent No. 4,474,788.

Azithromycin forms D, E, F, G, H, J, M, N, O, P, Q and R are disclosed in commonly owned U.S. Patent Publication No. 20030162730, published August 28, 2003.

Forms B, F, G, H, J, M, N, O, and P belong to Family I azithromycin and have a monoclinic $P2_1$ space group with cell dimensions of $a = 16.3 \pm 0.3 \text{ \AA}$, $b = 16.2 \pm 0.3 \text{ \AA}$, $c = 18.4 \pm 0.3 \text{ \AA}$ and $\beta = 109 \pm 2^\circ$.

Form F azithromycin is an azithromycin ethanol solvate of the formula $C_{28}H_{72}N_2O_{15} \cdot H_2O \cdot 0.5C_2H_5OH$ in the single crystal structure and is an azithromycin monohydrate hemi-ethanol solvate. Form F is further characterized as

31

containing 2-5 wt% water and 1-4 wt% ethanol by weight in powder samples. The single crystal of form F is crystallized in a monoclinic space group, $P2_1$, with the asymmetric unit containing two azithromycin molecules, two water molecules, and one ethanol molecule, as a monohydrate/hemi-ethanolate. It is isomorphic to all

5 Family I azithromycin crystalline forms. The theoretical water and ethanol contents are 2.3 and 2.9 wt%, respectively.

Form G azithromycin has the formula $C_{28}H_{72}N_2O_{12} \cdot 1.5H_2O$ in the single crystal structure and is an azithromycin sesquihydrate. Form G is further characterized as containing 2.5-6 wt% water and <1 wt% organic solvent(s) by

10 weight in powder samples. The single crystal structure of form G consists of two azithromycin molecules and three water molecules per asymmetric unit, corresponding to a sesquihydrate with a theoretical water content of 3.5 wt%. The water content of powder samples of form G ranges from about 2.5 to about 6 wt%. The total residual organic solvent is less than 1 wt% of the corresponding solvent

15 used for crystallization.

Form H azithromycin has the formula $C_{28}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_3H_8O_2$ and may be characterized as an azithromycin monohydrate hemi-1,2 propanediol solvate. Form H is a monohydrate/hemi-propylene glycol solvate of azithromycin free base.

20 Form J azithromycin has the formula $C_{28}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_3H_7OH$ in the single crystal structure, and is an azithromycin monohydrate hemi-n-propanol solvate. Form J is further characterized as containing 2-5 wt% water and 1-5 wt% n-propanol by weight in powder samples. The calculated solvent content is about 3.8 wt% n-propanol and about 2.3 wt% water.

25 Form M azithromycin has the formula $C_{28}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_3H_7OH$, and is an azithromycin monohydrate hemi-isopropanol solvate. Form M is further characterized as containing 2-5 wt% water and 1-4 wt% 2-propanol by weight in powder samples. The single crystal structure of form M would be a monohydrate/hemi-isopropanolate.

30 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, isopropanol, n-propanol, propylene glycol, acetone, acetonitrile, butanol, pentanol, etc. The

30

weight percent of water can range from 1-5.3 wt% and the total weight percent of organic solvents can be 2-5 wt% with each solvent making up 0.5-4 wt%.

Form O azithromycin has the formula

$C_{29}H_{72}N_2O_{12} \cdot 0.5H_2O \cdot 0.5C_4H_9OH$, and is a hemihydrate hemi-n-butanol solvate of
5 azithromycin free base by single crystal structural data.

Form P azithromycin has the formula $C_{29}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_5H_{12}O$ and is an azithromycin monohydrate hemi-n-pentanol solvate.

Form Q is distinct from Families I and II, has the formula

$C_{29}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_4H_8O$ and is an azithromycin monohydrate hemi-
10 tetrahydrofuran (THF) solvate. It contains about 4% water and about 4.5 wt% THF.

Forms D, E and R belong to Family II azithromycin and contain an orthorhombic P2₁ 2₁2₁ space group with cell dimensions of $a = 8.8 \pm 0.4 \text{ \AA}$, $b = 12.3 \pm 0.5 \text{ \AA}$ and $c = 45.8 \pm 0.5 \text{ \AA}$.

Form D azithromycin has the formula $C_{29}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_6H_{12}$ in its
15 single crystal structure, and is an azithromycin monohydrate monocyclohexane solvate. Form D is further characterized as containing 2-6 wt% water and 3-12 wt % cyclohexane by weight in powder samples. From single crystal data, the calculated water and cyclohexane content of form D is 2.1 and 9.9 wt %, respectively.

20 Form E azithromycin has the formula $C_{29}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_4H_8O$ and is an azithromycin monohydrate mono-THF solvate by single crystal analysis.

Form R azithromycin has the formula $C_{29}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_8H_{18}O$ and is an azithromycin monohydrate mono-methyl tert-butyl ether solvate. Form R has a theoretical water content of 2.1 wt% and a theoretical methyl tert-butyl ether
25 content of 10.3 wt%.

Other examples of non-dihydrate azithromycin include, but are not limited to, an ethanol solvate of azithromycin or an isopropanol solvate of azithromycin. Examples of such ethanol and isopropanol solvates of azithromycin are disclosed in U.S. Patent Nos. 6,365,574 and 6,245,903 and U.S. Patent
30 Application Publication No. 20030162730, published August 28, 2003.

Additional examples of non-dihydrate azithromycin include, but are not limited to, azithromycin monohydrate as disclosed in U.S. Patent Application Publication Nos. 20010047089, published November 29, 2001, and 20020111318,

32

31

published August 15, 2002, as well as International Application Publication Nos. WO 01/00640, WO 01/49887, WO 02/10181 and WO 02/42315.

Further examples of non-dihydrate azithromycin include, but are not limited to, anhydrous azithromycin as disclosed in U.S. Patent Application
5 Publication No. 20030199583, published July 24, 2003, and U.S. Patent No. 6,528,492.

Examples of suitable azithromycin salts include, but are not limited to, the azithromycin salts as disclosed in U.S. Patent No. 4,474,768.

Preferably, at least 70 wt% of the azithromycin in the
10 multiparticulates is crystalline. The degree of azithromycin crystallinity in the multiparticulates can be "substantially crystalline," meaning that the amount of crystalline azithromycin in the multiparticulates is at least about 80%, "almost completely crystalline," meaning that the amount of crystalline azithromycin is at least about 90%, or "essentially crystalline," meaning that the amount of crystalline
15 azithromycin in the multiparticulates is at least 95%.

The crystallinity of azithromycin in the multiparticulates may be determined using Powder X Ray Diffraction (PXRD) analysis. In an exemplary procedure, PXRD analysis may be performed on a Bruker AXS D8 Advance diffractometer. In this analysis, samples of about 500 mg are packed in Lucht
20 sample cups and the sample surface smoothed using a glass microscope slide to provide a consistently smooth sample surface that is level with the top of the sample cup. Samples are spun in the ϕ plane at a rate of 30 rpm to minimize crystal orientation effects. The X-ray source (S/B K Cu , $\lambda=1.54 \text{ \AA}$) is operated at a voltage of 45 kV and a current of 40 mA. Data for each sample are collected over a
25 period of from about 20 to about 60 minutes in continuous detector scan mode at a scan speed of about 12 seconds/step and a step size of 0.02°/step. Diffractograms are collected over the 2θ range of 10° to 16°.

The crystallinity of the test sample is determined by comparison with calibration standards as follows. The calibration standards consist of physical
30 mixtures of 20 wt%/80 wt% azithromycin/carrier, and 80 wt%/20 wt% azithromycin/carrier. Each physical mixture is blended together 15 minutes on a Turbula mixer. Using the instrument software, the area under the diffractogram curve is integrated over the 2θ range of 10° to 16° using a linear baseline. This integration range includes as many azithromycin-specific peaks as possible while

excluding carrier-related peaks. In addition, the large azithromycin-specific peak at approximately $10^{\circ} 2\theta$ is omitted due to the large scan-to-scan variability in its integrated area. A linear calibration curve of percent crystalline azithromycin versus the area under the diffractogram curve is generated from the calibration standards.

- 5 The crystallinity of the test sample is then determined using these calibration results and the area under the curve for the test sample. Results are reported as a mean percent azithromycin crystallinity (by crystal mass).

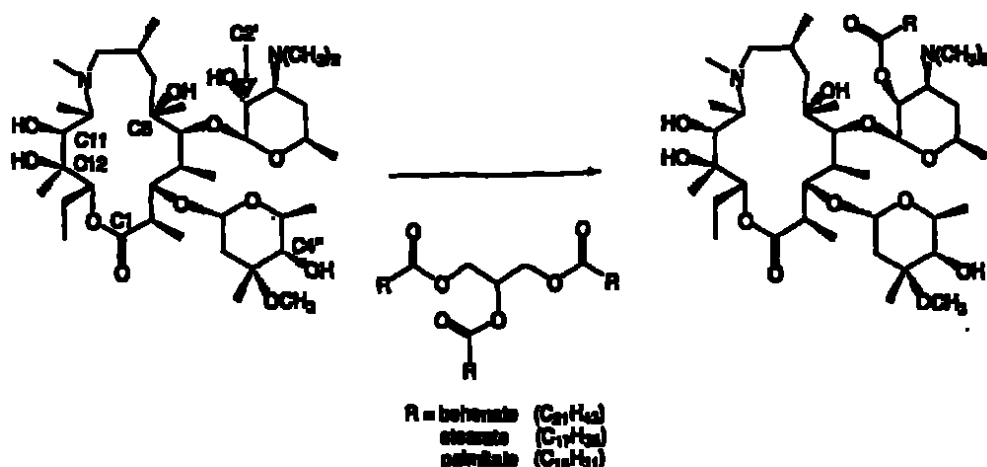
- Crystalline azithromycin is preferred since it is more chemically and physically stable than the amorphous form. The chemical stability arises from the fact that in crystalline form, azithromycin molecules are locked into a rigid three-dimensional structure that is at a low thermodynamic energy state. Removal of an azithromycin molecule from this structure, for example, to react with a carrier, will therefore take a considerable amount of energy. In addition, crystal forces reduce the mobility of the azithromycin molecules in the crystal structure. The result is that
- 10 the rate of reaction of azithromycin with acid and ester substituents on a carrier is significantly reduced in crystalline azithromycin when compared to formulations containing amorphous azithromycin.
- 15

Formation of Azithromycin Esters

- 20 Azithromycin esters can form either through direct esterification or transesterification of the hydroxyl substituents of azithromycin. By direct esterification is meant that an excipient having a carboxylic acid moiety can react with the hydroxyl substituents of azithromycin to form an azithromycin ester. By transesterification is meant that an excipient having an ester substituent can react
- 25 with the hydroxyl groups, transferring the carboxylate of the carrier to azithromycin, also resulting in an azithromycin ester. Purposeful synthesis of azithromycin esters has shown that the esters typically form at the hydroxyl group attached to the 2' carbon (C2') of the deosamine ring; however esterification at the hydroxyls attached to the 4" carbon on the cladinose ring (C4") or the hydroxyls attached to
- 30 the C8, C11, or C12 carbons on the macrolide ring may also occur in azithromycin formulations. An example of a transesterification reaction of azithromycin with a C₁₆ to C₂₂ fatty acid glyceryl triester is shown below.

34

33



- 5 Typically in such reactions, one acid or one ester substituent on the excipient can each react with one molecule of azithromycin, although formation of two or more esters on a single molecule of azithromycin is possible. One convenient way to assess the potential for an excipient to react with azithromycin to form an azithromycin ester is the number of moles or equivalents of acid or ester substituents on the carrier per gram of azithromycin in the composition. For
- 10 example, if an excipient has 0.13 milliequivalents (meq) of acid or ester substituents per gram of azithromycin in the composition and all of these acid or ester substituents reacted with azithromycin to form mono-substituted azithromycin esters, then 0.13 meq of azithromycin esters would form. Since the molecular
- 15 weight of azithromycin is 749 g/mole, this means that about 0.1 g of azithromycin would be converted to an azithromycin ester in the composition for every gram of azithromycin initially present in the composition. Thus, the concentration of azithromycin esters in the multiparticulates would be 10 wt%. However, it is unlikely that every acid and ester substituent in a composition will react to form
- 20 azithromycin esters. As discussed below, the greater the crystallinity of azithromycin in the multiparticulate, the greater can be the concentration of acid and ester substituents on the excipient and still result in a composition with acceptable amounts of azithromycin esters.

The rate of azithromycin ester formation R_e in wt%/day for a given excipient at a temperature $T(^{\circ}\text{C})$ may be predicted using a zero-order reaction model, according to the following equation:

$$R_e = C_{\text{esters}} + t \quad (1)$$

where C_{esters} is the total concentration of azithromycin esters formed (wt%) and t is time of contact between azithromycin and the excipient in days at temperature T .

One procedure for determining the reaction rate for forming azithromycin esters with the excipient is as follows. The excipient is heated to a constant temperature above its melting point and an equal weight of azithromycin is added to the molten excipient, thereby forming a suspension or solution of azithromycin in the molten excipient. Samples of the molten mixture are then periodically withdrawn and analyzed for formation of azithromycin esters using the procedures described below. The rate of ester formation can then be determined using Equation 1 above.

Alternatively, the excipient and azithromycin can be blended at a temperature below the melting temperature of the excipient and the blend stored at a convenient temperature, such as 50°C . Samples of the blend can be periodically removed and analyzed for azithromycin esters, as described below. The rate of ester formation can then be determined using Equation 1 above.

A number of methods well known in the art can be used to determine the concentration of azithromycin esters in multiparticulates. An exemplary method is by high performance liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS) analysis. In this method, the azithromycin and any azithromycin esters are extracted from the multiparticulates using an appropriate solvent, such as methanol or isopropyl alcohol. The extraction solvent may then be filtered with a $0.45 \mu\text{m}$ nylon syringe filter to remove any particles present in the solvent. The various species present in the extraction solvent can then be separated by high performance liquid chromatography (HPLC) using procedures well known in the art. A mass spectrometer is used to detect species, with the concentrations of azithromycin and azithromycin esters being calculated from the mass-spectrometer peak areas based on either an internal or external azithromycin control. Preferably, if authentic standards of the esters have been synthesized, external references to

the azithromycin esters may be used. The azithromycin ester value is then reported as a percentage of the total azithromycin in the sample.

To satisfy a total azithromycin esters content of less than about 10 wt%, the rate of azithromycin ester formation R_e in wt%/day should be

5

$$R_e \leq 3.6 \times 10^8 \cdot e^{-7070(T+273)}$$

wherein T is the temperature in °C.

To satisfy the preferred total azithromycin esters content of less than about 5 wt%, the rate of total azithromycin esters formation should be

10

$$R_e \leq 1.8 \times 10^8 \cdot e^{-7070(T+273)}$$

To satisfy the more preferred total azithromycin esters content of less than about 1 wt%, the rate of total azithromycin esters formation should be

15

$$R_e \leq 3.6 \times 10^7 \cdot e^{-7070(T+273)}$$

To satisfy the even more preferred total azithromycin esters content of less than about 0.5 wt%, rate of total azithromycin esters formation should be

20

$$R_e \leq 1.8 \times 10^7 \cdot e^{-7070(T+273)}$$

To satisfy the most preferred total azithromycin esters content of less than about 0.1 wt%, the rate of total azithromycin esters formation should be

25

$$R_e \leq 3.6 \times 10^6 \cdot e^{-7070(T+273)}$$

A convenient way to assess the potential for azithromycin to react with an excipient to form azithromycin esters is to ascertain the excipients degree of acid/ester substitution. This can be determined by dividing the number of acid and ester substituents on each excipient molecule by the molecular weight of each excipient molecule, yielding the number of acid and ester substituents per gram of each excipient molecule. As many suitable excipients are actually mixtures of

30

several specific molecule types, average values of numbers of substituents and molecular weight may be used in these calculations. The concentration of acid and ester substituents per gram of azithromycin in the composition may then be determined by multiplying this number by the mass of excipient in the composition and dividing by the mass of azithromycin in the composition. For example, glyceryl monostearate,



has a molecular weight of 358.6 g/mol and one ester substituent per mole. Thus, the ester substituent concentration per gram of excipient is 1 eq $\pm$ 358.6 g, or 0.0028 eq/g excipient or 2.8 meq/g excipient. If a multiparticulate is formed containing 30 wt% azithromycin and 70 wt% glyceryl monostearate, the ester substituent concentration per gram of azithromycin would be

$$2.8 \text{ meq/g} \times 70/30 = 6.5 \text{ meq/g.}$$

The above calculation can be used to calculate the concentration of acid and ester substituents on any excipient candidate.

However, in most cases, the excipient candidate is not available in pure form, and may constitute a mixture of several primary molecular types as well as small amounts of impurities or degradation products that could be acids or esters. In addition, many excipient candidates are natural products or are derived from natural products that may contain a wide range of compounds, making the above calculations extremely difficult, if not impossible. For these reasons, the inventors have found that the degree of acid/ester substitution on such materials can often most easily be estimated by using the Saponification Number or Saponification Value of the excipient. The Saponification Number is the number of milligrams of potassium hydroxide required to neutralize or hydrolyze any acid or ester substituents present in 1 gram of the material. Measurement of the Saponification Number is a standard way to characterize many commercially available pharmaceutical excipients and the manufacturer often provides an excipient's Saponification Number. The Saponification Number will not only account for acid and ester substituents present on the excipient itself, but also for

39

any such substituents present due to impurities or degradation products in the excipient. Thus, the Saponification Number will often provide a more accurate measure of the degree of acid/ester substitution in the excipient.

One procedure for determining the Saponification Number of a candidate excipient is as follows. A potassium hydroxide solution is prepared by first adding 5 to 10 g of potassium hydroxide to one liter of 95% ethanol and boiling the mixture under a reflux condenser for about an hour. The ethanol is then distilled and cooled to below 15.5°C. While keeping the distilled ethanol below this temperature, 40 g of potassium hydroxide is dissolved in the ethanol, forming the alkaline reagent. A 4 to 5 g sample of the excipient is then added to a flask equipped with a refluxing condenser. A 50-mL sample of the alkaline reagent is then added to the flask and the mixture is boiled under refluxing conditions until saponification is complete, generally, about an hour. The solution is then cooled and 1 mL of phenolphthalein solution (1% in 95% ethanol) is added to the mixture and the mixture titrated with 0.5 N HCl until the pink color just disappears. The Saponification Number in mg of potassium hydroxide per gram of material is then calculated from the following equation:

$$\text{Saponification Number} = [28.05 \times (B-S)] \div \text{weight of sample}$$

where B is the number of mL of HCl required to titrate a blank sample (a sample containing no excipient) and S is the number of mL of HCl required to titrate the sample. Further details of such a method for determining the Saponification Number of a material is given in *Weicher, Standard Methods of Chemical Analysis* (1975). The American Society for Testing and Materials (ASTM) also has established several tests for determining the Saponification Number for various materials, such as ASTM D1387-89, D84-00, and D558-95. These methods may also be appropriate for determining the Saponification Number for a potential excipient.

For some excipients, the processing conditions used to form the multiparticulates (e.g., high temperature) may result in a change in the chemical structure of the excipient, possibly leading to the formation of acid and/or ester substituents, e.g., by oxidation. Thus, the Saponification Number of a excipient should be measured after it has been exposed to the processing conditions

38

40
anticipated for forming the multiparticulates. In this way, potential degradation products from the excipient that may result in the formation of azithromycin esters can be accounted for.

The degree of acid and ester substitution on a excipient can be calculated from the Saponification Number as follows. Dividing the Saponification Number by the molecular weight of potassium hydroxide, 56.11 g/mol, results in the number of millimoles of potassium hydroxide required to neutralize or hydrolyze any acid or ester substituents present in one gram of the excipient. Since one mole of potassium hydroxide will neutralize one equivalent of acid or ester substituents, dividing the Saponification Number by the molecular weight of potassium hydroxide also results in the number of meq of acid or ester substituents present in one gram of excipient.

For example, glyceryl monostearate can be obtained with a Saponification Number of 165, as specified by the manufacturer. Thus, the degree of acid/ester substitution per gram of glyceryl monostearate or its acid/ester concentration is

$$165 \div 56.11 = 2.9 \text{ meq/g excipient.}$$

Using the above example of a composition with 30 wt% azithromycin and 70 wt% glyceryl monostearate, the theoretical concentration of esters formed per gram of azithromycin if all of the azithromycin reacted would be

$$2.9 \text{ meq/g} \times 70/30 = 6.8 \text{ meq/g.}$$

When the multiparticulate comprises two or more excipients, the total concentration of acid and ester groups in all excipients should be used to determine the degree of acid/ester substitution per gram of azithromycin in the multiparticulates. For example, if excipient A has a concentration of acid/ester substituents [A] of 3.5 meq/g azithromycin present in the composition and excipient B has an [A] of 0.5 meq/g azithromycin, and both are present in an amount of 50 wt% of the total amount of excipient in the composition, then the mixture of excipients has an effective [A] of $(3.5 + 0.5) \div 2$, or 2.0 meq/g azithromycin. In this

manner some excipients having much higher degrees of acid/ester substitution may be used in the composition.

Excipients and carriers useful in the present invention can be classified into four general categories (1) non-reactive; (2) low reactivity; (3) moderate reactivity; and (4) highly reactive in relation to their tendency to form azithromycin esters. When an extruder is used to form the molten mixture of carrier, optional excipient and drug, the process of the present invention is particularly useful in forming azithromycin multiparticulates using moderately reactive and highly reactive carriers and optional excipients inasmuch as use of the extruder allows use of much more moderate temperatures prior to the atomization step.

Non-reactive carriers and excipients generally have no acid or ester substituents and are free from impurities that contain acids or esters. Generally, non-reactive materials will have an acid/ester concentration of less than 0.0001 meq/g excipient. Non-reactive carriers and excipients are very rare since most materials contain small amounts of impurities. Non-reactive carriers and excipients must therefore be highly purified. In addition, non-reactive carriers and excipients are often hydrocarbons, since the presence of other elements in the carrier or excipient can lead to acid or ester impurities. The rate of formation of azithromycin esters for non-reactive carriers and excipients is essentially zero, with no azithromycin esters forming under the conditions described above for determining the azithromycin reaction rate with an excipient. Examples of non-reactive carriers and excipients include highly purified forms of the following hydrocarbons: synthetic wax, microcrystalline wax, and paraffin wax.

Low reactivity carriers and excipients also do not have acid or ester substituents, but often contain small amounts of impurities or degradation products that contain acid or ester substituents. Generally, low reactivity carriers and excipients have an acid/ester concentration of less than about 0.1 meq/g of excipient. Generally, low reactivity carriers and excipients will have a rate of formation of azithromycin esters of less than about 0.005 wt%/day when measured at 100°C. Examples of low reactivity excipients include long-chain alcohols, such as stearyl alcohol, cetyl alcohol and polyethylene glycol; and ether-substituted celluloses, such as microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose and ethylcellulose.

42

Moderate reactivity carriers and excipients often contain acid or ester substituents, but relatively few as compared to the molecular weight of the excipient. Generally, moderate reactivity carriers and excipients have an acid/ester concentration of about 0.1 to about 3.5 meq/g of excipient. Examples include long-chain fatty acid esters, such as glyceryl monooleate, glyceryl monostearate, glyceryl palmitostearate, polyethoxylated castor oil derivatives, glyceryl dibehenate, and mixtures of mono-, di-, and trialkyl glycerides, including mixtures of glyceryl mono-, di-, and tribehenate, glyceryl tristearate, glyceryl tripalmitate and hydrogenated vegetable oils; and waxes, such as carnauba wax and white and yellow beeswax.

Highly reactive carriers and excipients usually have several acid or ester substituents or low molecular weights. Generally, highly reactive carriers and excipients have an acid/ester concentration of more than about 3.5 meq/g of excipient and have a rate of formation of azithromycin esters of more than about 40 wt%/day at 100°C. Examples include carboxylic acids such as stearic acid, benzoic acid, and citric acid. Generally, the acid/ester concentration on highly reactive carriers and excipients is so high that if these carriers or excipients come into direct contact with azithromycin in the formulation, unacceptably high concentrations of azithromycin esters form during processing or storage of the composition. Thus, such highly reactive carriers and excipients are preferably only used in combination with a carrier or excipient with lower reactivity so that the total amount of acid and ester groups on the carriers and excipients used in the multiparticulate is low.

25

Carriers

The multiparticulates comprise a pharmaceutically acceptable carrier. By "pharmaceutically acceptable" is meant the carrier must be compatible with the other ingredients of the composition, and not deleterious to the recipient thereof. The carrier functions as a matrix for the multiparticulate or to affect the rate of release of azithromycin from the multiparticulate, or both. Carriers will generally make up about 10 wt% to about 95 wt% of the multiparticulate, preferably about 20 wt% to about 90 wt% of the multiparticulate, and more preferably about 40 wt% to about 70 wt% of the multiparticulates, based on the total mass of the multiparticulate. The carrier is preferably solid at temperatures of about 40°C. The

41

13

Inventors have found that if the carrier is not a solid at 40°C, there can be changes in the physical characteristics of the composition over time, especially when stored at elevated temperatures, such as at 40°C. Thus, it is preferred that the carrier be a solid at a temperature of about 50°C, more preferably about 60°C. For ease of processing, it is also preferred that the carrier be a fluid or liquid (e.g., molten) at a temperature below about 130°C, preferably below about 115°C, and more preferably below about 100°C. In a preferred embodiment, the carrier has a melting point that is less than the melting point of azithromycin. For example, azithromycin dihydrate has a melting point of 113°C to 115°C. Thus, when azithromycin dihydrate is used in the multiparticulates of the present invention, it is preferred that the carrier have a melting point that is less than about 113°C.

Examples of carriers suitable for use in the multiparticulates of the present invention include waxes, such as synthetic wax, microcrystalline wax, paraffin wax, carnauba wax, and beeswax; glycerides, such as glyceryl monooleate, glyceryl monostearate, glyceryl palmitostearate, polyethoxylated castor oil derivatives, hydrogenated vegetable oils, glyceryl mono-, di- or tribehenates, glyceryl tristearate, glyceryl tripalmitate; long-chain alcohols, such as stearyl alcohol, cetyl alcohol, and polyethylene glycol; and mixtures thereof.

20 Excipients

The multiparticulates may optionally include excipients to aid in forming the multiparticulates, to affect the release rate of azithromycin from the multiparticulates, or for other purposes known in the art.

The multiparticulates may optionally include a dissolution enhancer.

25 Dissolution enhancers increase the rate of dissolution of the drug from the multiparticulate. In general, dissolution enhancers are amphiphilic compounds and are generally more hydrophilic than the carrier. Dissolution enhancers will generally make up about 0.1 to about 30 wt% of the total mass of the multiparticulate. Exemplary dissolution enhancers include alcohols such as stearyl alcohol, cetyl alcohol, and polyethylene glycol; surfactants, such as poloxamers (such as poloxamer 188, poloxamer 237, poloxamer 338, and poloxamer 407), docusate salts, polyoxyethylene alkyl ethers, polyoxyethylene castor oil derivatives, polysorbates, polyoxyethylene alkyl esters, sodium lauryl sulfate, and sorbitan monoesters; sugars such as glucose, sucrose, xylitol, sorbitol, and maltitol; salts

30

such as sodium chloride, potassium chloride, lithium chloride, calcium chloride, magnesium chloride, sodium sulfate, potassium sulfate, sodium carbonate, magnesium sulfate, and potassium phosphate; amino acids such as alanine and glycine; and mixtures thereof. Preferably, the dissolution enhancer is at least one surfactant, and most preferably, the dissolution enhancer is at least one poloxamer.

While not wishing to be bound by any particular theory or mechanism, it is believed that dissolution enhancers present in the multiparticulates affect the rate at which the aqueous use environment penetrates the multiparticulate, thus affecting the rate at which azithromycin is released. In addition, such excipients may enhance the azithromycin release rate by aiding in the aqueous dissolution of the carrier itself, often by solubilizing the carrier in micelles. Further details of dissolution enhancers and selection of appropriate excipients for azithromycin multiparticulates are disclosed in commonly assigned U.S. Patent Application Serial No. 60/527319 ("Controlled Release Multiparticulates Formed with Dissolution Enhancers," Attorney Docket No. PC25016), filed December 4, 2003.

Agents that inhibit or delay the release of azithromycin from the multiparticulates can also be included in the multiparticulates. Such dissolution-inhibiting agents are generally hydrophobic. Examples of dissolution-inhibiting agents include: hydrocarbon waxes, such as microcrystalline and paraffin wax; and polyethylene glycols having molecular weights greater than about 20,000 daltons.

Another useful class of excipients that may optionally be included in the multiparticulates include materials that are used to adjust the viscosity of the molten feed used to form the multiparticulates. Such viscosity-adjusting excipients will generally make up 0 to 25 wt% of the multiparticulate, based on the total mass of the multiparticulate. The viscosity of the molten feed is a key variable in obtaining multiparticulates with a narrow particle size distribution. For example, when a spinning-disc atomizer is employed, it is preferred that the viscosity of the molten mixture be at least about 1 cp and less than about 10,000 cp, more preferably at least 50 cp and less than about 1000 cp. If the molten mixture has a viscosity outside these preferred ranges, a viscosity-adjusting excipient can be added to obtain a molten mixture within the preferred viscosity range. Examples of viscosity-reducing excipients include stearyl alcohol, cetyl alcohol, low molecular weight polyethylene glycol (e.g., less than about 1000 daltons), isopropyl alcohol,

and water. Examples of viscosity-increasing excipients include microcrystalline wax, paraffin wax, synthetic wax, high molecular weight polyethylene glycols (e.g., greater than about 5000 daltons), ethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, methyl cellulose, silicon dioxide, microcrystalline cellulose, magnesium silicate, sugars, and salts.

Other excipients may be added to adjust the release characteristics of the multiparticulates or to improve processing and will typically make up 0 to 50 wt% of the multiparticulate, based on the total mass of the multiparticulate. For example, since the solubility of azithromycin in aqueous solution decreases with increasing pH, a base may be included in the composition to decrease the rate at which azithromycin is released in an aqueous use environment. Examples of bases that can be included in the composition include di- and tribasic sodium phosphate, di- and tribasic calcium phosphate, mono-, di-, and triethanolamine, sodium bicarbonate and sodium citrate dihydrate as well as other oxide, hydroxide, phosphate, carbonate, bicarbonate and citrate salts, including hydrated and anhydrous forms known in the art. Still other excipients may be added to reduce the static charge on the multiparticulates. Examples of such anti-static agents include talc and silicon dioxide. Flavorants, colorants, and other excipients may also be added in their usual amounts for their usual purposes.

In one embodiment, the carrier and one or more optional excipients form a solid solution, meaning that the carrier and one or more optional excipients form a single thermodynamically stable phase. In such cases, excipients that are not solid at a temperature of less than about 40°C can be used, provided the carrier/excipient mixture is solid at a temperature of up to about 40°C. This will depend on the melting point of the excipients used and the relative amount of carrier included in the composition. Generally, the greater the melting point of one excipient, the greater the amount of a low-melting-point excipient that can be added to the composition while still maintaining a carrier in a solid phase at 40°C or less.

In another embodiment, the carrier and one or more optional excipients do not form a solid solution, meaning that the carrier and one or more optional excipients form two or more thermodynamically stable phases. In such cases, the carrier/excipient mixture may be entirely molten at processing temperatures used to form multiparticulates or one material may be solid while the other(s) are molten, resulting in a suspension of one material in the molten mixture.

46

When the carrier and one or more optional excipients do not form a solid solution but one is desired, for example, to obtain a specific controlled-release profile, an additional excipient may be included in the composition to produce a solid solution comprising the carrier, the one or more optional excipients, and the additional excipient. For example, it may be desirable to use a carrier comprising microcrystalline wax and a poloxamer to obtain a multiparticulate with the desired release profile. In such cases a solid solution is not formed, in part due to the hydrophobic nature of the microcrystalline wax and the hydrophilic nature of the poloxamer. By including a small amount of a third component, such as stearyl alcohol, in the formulation, a solid solution can be obtained resulting in a multiparticulate with the desired release profile.

In one embodiment, the azithromycin has a low solubility in the molten carrier. This low solubility will limit the formation of amorphous azithromycin during the multiparticulate formation process, resulting in compositions with low concentrations of azithromycin esters. By "solubility in the molten carrier" is meant the mass of azithromycin dissolved in the carrier divided by the total mass of carrier and dissolved azithromycin at the processing conditions at which the molten mixture is formed. Preferably, the solubility of azithromycin in the carrier is less than about 20 wt%, more preferably less than about 10 wt%, and most preferably less than about 5 wt%. The solubility of azithromycin in a molten carrier may be measured by slowly adding crystalline azithromycin to a molten sample of the carrier and determining the point at which azithromycin will no longer dissolve in the molten sample, either visually or through quantitative analytical techniques, such as light scattering. Alternatively, an excess of crystalline azithromycin may be added to a sample of the molten carrier to form a suspension. This suspension may then be filtered or centrifuged to remove any undissolved crystalline azithromycin and the amount of azithromycin dissolved in the liquid phase can be measured using standard quantitative techniques, such as by high performance liquid chromatography (HPLC). When performing these tests, the activity of water in the carrier, atmosphere, or gas to which the azithromycin is exposed should be kept sufficiently high so that the crystal form of the azithromycin does not change during the test, as previously mentioned.

When azithromycin has a high solubility in the carrier at the processing temperature, the dissolved azithromycin is more reactive than crystalline

45

azithromycin. Thus, in such cases, the carrier's concentration of acid/ester substituents should be low so that the azithromycin multiparticulates formed has acceptably low concentrations of azithromycin esters. Preferably, when the solubility of azithromycin in the carrier at the processing temperature is less than about 20 wt% and the remaining azithromycin in the composition is crystalline, the degree of acid/ester substitution on the carrier should be less than about 1.0 meq/g azithromycin in the composition. That is, if the composition contains 1 gram of azithromycin, the total number of equivalents of acid and ester substituents on the carrier should be less than about 1.0 meq. More preferably the degree of acid/ester substitution on the carrier should be less than about 0.2 meq/g azithromycin, even more preferably less than about 0.1 meq/g azithromycin, and most preferably less than about 0.02 meq/g.

The inventors have found that for multiparticulates with an acceptable amount of azithromycin esters, i.e., less than about 10 wt%, there is a trade-off relationship between the concentration of acid and ester substituents on the carrier and the crystallinity of azithromycin in the multiparticulates. Generally speaking, the greater the crystallinity of azithromycin in the multiparticulates, the greater the degree of the carrier's acid/ester substitution may be to obtain multiparticulates with acceptable amounts of azithromycin esters. This relationship may be quantified by the following mathematical expression:

$$[A] \leq 0.4/(1-x) \quad (II)$$

where [A] is the total concentration of acid/ester substitution on the carrier in meq/g azithromycin and is less than or equal to 2 meq/g, and x is the weight fraction of the azithromycin in the composition that is crystalline. When the carrier comprises more than one excipient, the value of [A] refers to the total concentration of acid/ester substitution on all the excipients that make up the carrier, in units of meq/g azithromycin.

For more preferable multiparticulates having less than about 5 wt% azithromycin esters, the azithromycin and carrier will satisfy the following expression:

$$[A] \leq 0.2/(1-x). \quad (III)$$

For even more preferable multiparticulates having less than about 1 wt% azithromycin esters, the azithromycin and carrier will satisfy the following expression:

5

$$[A] \leq 0.04/(1-x). \quad (IV)$$

For yet more preferable multiparticulates having less than about 0.5 wt% azithromycin esters, the azithromycin and carrier will satisfy the following expression:

10

$$[A] \leq 0.02/(1-x). \quad (V)$$

For most preferable multiparticulates having less than about 0.1 wt% azithromycin esters, the azithromycin and carrier will satisfy the following expression:

15

$$[A] \leq 0.004/(1-x). \quad (VI)$$

From the foregoing mathematical expressions (II)-(VI) the trade-off between the carrier's degree of acid/ester substitution and the crystallinity of azithromycin in the composition can be determined. In any case, it is preferred that carriers with acid/ester concentrations of more than 3.5 meq/g azithromycin not be used, since such high degrees of acid/ester substitution will often lead to compositions containing unacceptably high concentrations of azithromycin esters.

25

In one embodiment, the multiparticulate comprises about 20 to about 75 wt% azithromycin, about 25 to about 80 wt% of a carrier, and about 0.1 to about 30 wt% of a dissolution enhancer based on the total mass of the multiparticulate.

In a more preferred embodiment, the multiparticulate comprises about 35 wt% to about 55 wt% azithromycin; about 40 wt% to about 65 wt% of an excipient selected from waxes, such as synthetic wax, microcrystalline wax, paraffin wax, carnauba wax, and beeswax; glycerides, such as glyceryl monooleate, glyceryl monostearate, glyceryl palmitostearate, polyethoxylated castor oil derivatives, hydrogenated vegetable oils, glyceryl mono-, di- or tribenates,

30

glyceryl tristearate, glyceryl tripalmitate and mixtures thereof; and about 0.1 wt% to about 15 wt% of a dissolution enhancer selected from surfactants, such as poloxamers, polyoxyethylene alkyl ethers, polyethylene glycol, polysorbates, polyoxyethylene alkyl esters, sodium lauryl sulfate, and sorbitan monoesters; 5 alcohols, such as stearyl alcohol, cetyl alcohol and polyethylene glycol; sugars, such as glucose, sucrose, xylitol, sorbitol and maltitol; salts, such as sodium chloride, potassium chloride, lithium chloride, calcium chloride, magnesium chloride, sodium sulfate, potassium sulfate, sodium carbonate, magnesium sulfate and potassium phosphate; amino acids, such as alanine and glycine; and mixtures 10 thereof.

In another embodiment, the multiparticulates made by the process of the present invention comprise (a) azithromycin; (b) a glyceride carrier having at least one alkylate substituent of 16 or more carbon atoms; and (c) a poloxamer. At least 70 wt% of the drug in the multiparticulate is crystalline. The choice of these 15 particular carrier excipients allows for precise control of the release rate of the azithromycin over a wide range of release rates. Small changes in the relative amounts of the glyceride carrier and the poloxamer result in large changes in the release rate of the drug. This allows the release rate of the drug from the multiparticulate to be precisely controlled by selecting the proper ratio of drug, 20 glyceride carrier and poloxamer. These matrix materials have the further advantage of releasing nearly all of the drug from the multiparticulate. Such multiparticulates are disclosed more fully in commonly assigned U.S. Patent Application Serial No. 60/527329 ("Multiparticulate Crystalline Drug Compositions Having Controlled Release Profiles," Attorney Docket No. PC25020), filed 25 December 3, 2003.

In one aspect, the multiparticulates are in the form of a non-disintegrating matrix. By "non-disintegrating matrix" is meant that at least a portion of the carrier does not dissolve or disintegrate after introduction of the multiparticulate to an aqueous use environment. In such cases, the azithromycin 30 and optionally a portion of the carriers or optional excipients, for example, a dissolution enhancer, are released from the multiparticulate by dissolution. At least a portion of the carrier does not dissolve or disintegrate and is excreted when the use environment is *in vivo*, or remains suspended in a test solution when the use environment is *in vitro*. In this aspect, it is preferred that the carrier have a low

solubility in the aqueous use environment. Preferably, the solubility of the carrier in the aqueous use environment is less than about 1 mg/mL, more preferably less than about 0.1 mg/mL, and most preferably less than about 0.01 mg/mL. Examples of suitable low-solubility carriers include waxes, such as synthetic wax,

5 microcrystalline wax, paraffin wax, carnauba wax, and beeswax; glycerides, such as glyceryl monooleate, glyceryl monostearate, glyceryl palmitostearate, glyceryl mono-, di- or tribehenates, glyceryl tristearate, glyceryl tripalmitate and mixtures thereof.

10

Controlled Release

Multiparticulate compositions made by the process of the present invention are designed for controlled release of azithromycin after introduction to a use environment. By "controlled release" is meant sustained release, delayed release, and sustained release with a lag time. The composition can operate by effecting the release of azithromycin at a rate sufficiently slow to ameliorate side effects. The composition can also release the bulk of the azithromycin in the portion of the GI tract distal to the duodenum. In the following, reference to "azithromycin" in terms of therapeutic amounts or in release rates is to active azithromycin, *i.e.*, the non-salt, non-hydrated macrolide molecule having a

15 molecular weight of 749 g/mol.

20

In one aspect, the compositions formed by the inventive process release azithromycin according to the release profiles set forth in commonly assigned U.S. Patent No. 6,068,859.

In another aspect, the compositions formed by the inventive process, following administration of a dosage form containing the composition to a stirred buffered test medium comprising 900 mL of pH 6.0 Na_2HPO_4 buffer at 37°C, releases azithromycin to the test medium at the following rate: (I) from about 15 to about 55 wt%, but no more than 1.1 gA of the azithromycin in the dosage form at 0.25 hour; (II) from about 30 to about 75 wt%, but no more than 1.5 gA, preferably

25 no more than 1.3 gA of the azithromycin in the dosage form at 0.5 hour; and (III) greater than about 50 wt% of the azithromycin in the dosage form at 1 hour after administration to the buffered test medium. In addition, dosage forms containing the inventive compositions exhibit an azithromycin release profile for a patient in the fasted state that achieves a maximum azithromycin blood concentration of at least

30

0.5 µg/mL in at least 2 hours from dosing and an area under the azithromycin blood concentration versus time curve of at least 10 µg • hr/mL within 96 hours of dosing.

The multiparticulates made by the process of the present invention may be mixed or blended with one or more pharmaceutically acceptable materials to form a suitable dosage form. Suitable dosage forms include tablets, capsules, sachets, oral powders for constitution and the like.

The multiparticulates may also be dosed with alkalinizing agents to reduce the incidence of side effects. The term "alkalinizing agents", as used herein, means one or more pharmaceutically acceptable excipients that will raise the pH in a constituted suspension or in a patient's stomach after being orally administered to said patient. Alkalinizing agents include, for example, antacids as well as other pharmaceutically acceptable (1) organic and inorganic bases, (2) salts of strong organic and inorganic acids, (3) salts of weak organic and inorganic acids, and (4) buffers. Exemplary alkalinizing agents include, but are not limited to, aluminum salts such as magnesium aluminum silicate; magnesium salts such as magnesium carbonate, magnesium trisilicate, magnesium aluminum silicate, magnesium stearate; calcium salts such as calcium carbonate; bicarbonates such as calcium bicarbonate and sodium bicarbonate; phosphates such as monobasic calcium phosphate, dibasic calcium phosphate, dibasic sodium phosphate, tribasic sodium phosphate (TSP), dibasic potassium phosphate, tribasic potassium phosphate; metal hydroxides such as aluminum hydroxide, sodium hydroxide and magnesium hydroxide; metal oxides such as magnesium oxide; N-methyl glucamine; arginine and salts thereof; amines such as monoethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, and tris(hydroxymethyl)aminomethane (TRIS); and combinations thereof. Preferably, the alkalinizing agent is TRIS, magnesium hydroxide, magnesium oxide, dibasic sodium phosphate, TSP, dibasic potassium phosphate, tribasic potassium phosphate or a combination thereof. More preferably, the alkalinizing agent is a combination of TSP and magnesium hydroxide. Alkalinizing agents are disclosed more fully for azithromycin-containing multiparticulates in commonly assigned U.S. Patent Application Serial No. 60/527084 ("Azithromycin Dosage Forms With Reduced Side Effects," Attorney Docket No. PC25240), filed December 4, 2003.

The multiparticulates made by the process of the present invention may be post-treated to improve the crystallinity of the drug and/or the stability of the

50

! !
multiparticulate. In one embodiment, the multiparticulates comprise azithromycin and at least one carrier, the carrier having a melting point of T_m °C; the multiparticulates are treated after their formation by at least one of (i) heating the multiparticulates to a temperature of at least about 35°C and less than about 5 (T_m °C - 10°C) and (ii) exposing the multiparticulates to a mobility-enhancing agent. This post-treatment step results in an increase in drug crystallinity in the multiparticulates and typically an improvement in at least one of the chemical stability, physical stability, and dissolution stability of the multiparticulates. Post-treatment processes are disclosed more fully in commonly assigned U.S. Patent 10 Application Serial No. 60/527245, ("Multiparticulate Compositions with Improved Stability," Attorney Docket No. PC11800) filed December 4, 2003.

Without further elaboration, it is believed that one of ordinary skill in the art can, using the foregoing description, utilize the present invention to its fullest extent. Therefore, the following specific embodiments are to be construed as 15 merely illustrative and not restrictive of the scope of the invention. Those of ordinary skill in the art will understand that known variations of the conditions and processes of the following examples can be used.

Screening Examples 1-3

20 The tendency of azithromycin to form esters in melts at different temperatures and for different periods of time was studied. A mixture of glyceryl behenates (13 to 21 wt% monobehenate, 40 to 60 wt% dibehenate, and 21 to 35 wt% tribehenate)(COMPRITOL 888 ATO from Gattefossé Corporation of Paramus, New Jersey), was deposited in 2.5 g samples into glass vials and melted 25 in a temperature-controlled oil bath at 100°C (Example 1), 90°C (Example 2), and 80°C (Example 3). To each of these three melts was then added 2.5 g of azithromycin dihydrate, thereby forming a suspension of the azithromycin in the molten COMPRITOL 888 ATO. After stirring the suspension for 15 minutes, a 50 to 100 mg sample of the suspension was removed from each of the molten samples 30 and congealed by allowing the same to cool to room temperature. With stirring of each suspension continuing, additional samples were collected at 30, 60, and 120 minutes following formation of the suspension. All collected samples were stored at -20°C until analyzed.

59

5 Azithromycin esters were identified in each sample by Liquid Chromatography/Mass Spectrometer (LC/MS) Analysis using a Finnegan LCQ Classic mass spectrometer. Samples having a 1.25 mg/mL concentration of azithromycin were prepared by extraction with isopropyl alcohol and sonicated for 15 minutes. The samples were then filtered with a 0.45 μ m nylon syringe filter, then analyzed by HPLC using a Hyperall BDS C18 4.6 mm x 250 mm (5 μ m) HPLC column on a Hewlett Packard HP1100 liquid chromatograph. The mobile phase employed for sample elution was a gradient of isopropyl alcohol and 25 mM ammonium acetate buffer (pH approximately 7) of the following composition: initial conditions of 50/50 (v/v) isopropyl alcohol/ammonium acetate; the isopropyl alcohol percentage was then increased to 100% over 30 minutes and held at 100% for an additional 15 minutes. The flow rate was 0.80 mL/min. The method used a 75 μ L injection volume and a 43°C column temperature.

15 LC/MS was used for detection with an Atmospheric Pressure Chemical Ionization (APCI) source used in positive-ion mode with selective ion-monitoring. Azithromycin ester formation was calculated from the mass spectrometer peak areas based on an azithromycin control. The azithromycin ester values are reported as percentages of the total azithromycin in the sample. The results of the tests are reported in Table 1, and indicate that the longer the 20 azithromycin was in the molten suspension, and the higher the melt temperature, the greater was the concentration of azithromycin esters.

51

Table 1

Screening Example	Melt Temperature	Exposure Time (min)	Ester Concentration (wt%)
1	100°C	0	0.00
		15	0.13
		30	0.34
		60	0.38
		120	0.82
2	80°C	0	0.00
		15	0.09
		30	0.19
		60	0.35
		120	0.49
3	80°C	0	0.00
		15	0.05
		30	0.13
		60	0.15
		120	0.38

5 These data were then fitted to Equation 1 above to describe the rate of azithromycin ester formation R_e in wt%/day at the melt temperature used:

$$R_e = C_{ester} + t.$$

10 The reaction rates calculated from the data in Table 1 are reported in Table 2.

53

Table 2

Screening Example	Melt Temperature	R ₀ (wt%/day)
1	100°C	10.4
2	90°C	5.6
3	80°C	4.4

Screening Examples 4-25

- 5 The tendency of azithromycin to form esters in melts at different temperatures and for different periods of time was studied. Screening Examples 4-25 were prepared like Examples 1-3 except that a variety of different excipients, temperatures, and exposure times were used, all as tabulated in Table 3. The chemical makeup of the various carriers screened is as follows: MYVAPLEX 600 is
- 10 a glyceryl monostearate; GELUCIRE 50/13 is a mixture of mono-, di- and tri-alkyl glycerides and mono- and di-fatty acid esters of polyethylene glycol; carnauba wax is a complex mixture of esters of acids and hydroxyacids, oxypolyhydric alcohols, hydrocarbons, resinous matter, and water; microcrystalline wax is a petroleum-derived mixture of straight chain and randomly branched saturated alkanes
- 15 obtained from petroleum; paraffin wax is a purified mixture of solid saturated hydrocarbons; stearyl alcohol is 1-octadecanol; stearic acid is octadecanoic acid; PLURONIC F127 is a block copolymer of ethylene oxide and propylene oxide, referred to as poloxamer 407, and also sold as LUTROL F127 (BASF Corporation of Mt. Olive, New Jersey); PEG 8000 is a polyethylene glycol having a molecular
- 20 weight of 8000 daltons; BRIJ 76 is a polyoxyl 10 stearyl ether; MYRJ 59 is a polyoxyethylene stearate; TWEEN 80 is a polyoxyethylene 20 sorbitan monooleate. Table 3 also reports the concentration of azithromycin esters formed. Table 4 shows the calculated reaction rates.

Table 3

Screening Example	Excipient	Melt Temperature (°C)	Exposure (min)	Esters Formed (wt%)
4	MYVAPLEX 800	100	0	0
			15	0.60
			30	1.14
			60	1.90
			120	3.28
5	MYVAPLEX 800	90	0	0
			15	0.37
			30	0.87
			60	1.33
			120	1.93
6	MYVAPLEX 800	80	0	0
			15	0.26
			30	0.55
			60	0.92
			120	1.71
7	GELUCIER 50/13	80	0	0
			60	0.035
			120	0.049
8	GELUCIER 50/13	100	0	0
			60	0.084
			120	0.134
9	carnauba wax	90	0	0
			60	0.012
			120	0.015
10	carnauba wax	100	0	0
			60	0.012
			120	0.015
11	microcrystalline wax	100	0	0
			120	0.002
12	paraffin wax	100	0	0
			120	0.000
13	stearyl alcohol	80	0	0
			60	0.0001
			120	0.0003
14	stearyl alcohol	100	0	0
			60	0.0002
			120	0.0001
15	stearic acid	80	0	0
			60	0.704
			120	1.718
16	stearic acid	100	0	0
			60	3.038
			120	5.614

Screening Example	Excipient	Melt Temperature (°C)	Exposure (min)	Esters Formed (wt%)
17	PLURONIC F127	80	0	0
			60	0.0001
			120	0.0000
18	PLURONIC F127	100	0	0
			60	0.0005
			120	0.0001
19	PEG 8000	100	0	0
			60	0
			120	0
20	BRIJ 78	80	0	0
			60	0.0014
			120	0.0015
21	BRIJ 78	100	0	0
			60	0.0013
			120	0.0081
22	MYRJ 59	80	0	0
			60	0.0017
			120	0.0023
23	MYRJ 59	100	0	0
			60	0.0027
			120	0.0042
24	TWEEN 80	80	0	0
			60	0.0035
			120	0.0138
25	TWEEN 80	100	0	0
			60	0.0183
			120	0.0221

57

56

Table 4

Screening Example	Excipient	Melt Temp. (°C)	R ₀ (wt%/day)
4	MYVAPLEX 600	100	38.0
5	MYVAPLEX 600	80	22.5
6	MYVAPLEX 600	80	19.9
7	GELUCIER 50/13	80	0.059
8	GELUCIER 50/13	100	1.64
9	carnauba wax	90	0.18
10	carnauba wax	100	0.23
11	microcrystalline wax	100	0
12	paraffin wax	100	0
13	stearyl alcohol	80	0.0018
14	stearyl alcohol	100	0.0047
15	stearic acid	80	20.7
16	stearic acid	100	67.4
17	PLURONIC F127	80	0.0005
18	PLURONIC F127	100	0.001
19	PEG 8000	100	0
20	BRIJ 76	80	0.018
21	BRIJ 76	100	0.085
22	MYRJ 59	80	0.029
23	MYRJ 59	100	0.051
24	TWEEN 80	80	0.16
25	TWEEN 80	100	0.27

The high reaction rates for MYVAPLEX 600 and stearic acid indicate
 5 that these carriers are not suitable candidates.

Screening Example 26

This example illustrates how the degree of acid/ester substitution
 can be determined from the Saponification Number for an excipient. The degree of
 10 acid/ester substitution [A] for the excipients listed in Table 5 was determined by
 dividing by 58.11 the Saponification Number for the carrier as listed in
Pharmaceutical Excipients 2000.

Table 5

Excipients	Saponification Number	[A]*
hydrogenated castor oil	178-182	3.1-3.2
cetostearyl alcohol	<2	<0.04
cetyl alcohol	<2	<0.04
glyceryl monooleate	180-170	2.9-3.0
glyceryl monostearate	155-165	2.8-2.9
glyceryl palmitostearate	175-185	3.1-3.5
Leothin	198	3.5
polyoxyethylene alkyl ether	<2	<0.04
polyoxyethylene castor oil derivatives	40-50	0.7-0.9
polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters	45-55	0.8-1.0
polyoxyethylene stearates	25-35	0.4-0.6
sorbitan monostearate	147-157	2.8-2.9
stearic acid	200-220	3.8-3.9
stearyl alcohol	<2	<0.04
anionic emulsifying wax	<2	<0.04
carnauba wax	78-95	1.4-1.7
cetyl esters wax	108-120	1.9-2.1
microcrystalline wax	0.05-0.1	0.001-0.002
nonionic emulsifying wax	<14	<0.25
white wax	87-104	1.6-1.9
yellow wax	87-102	1.6-1.8

* meq/g carrier

Screening Example 27

This example illustrates how the degree of acid/ester substitution can be determined from the Saponification Number for an excipient. The degree of acid/ester substitution for the excipients listed in Table 6 were determined by dividing by 56.11 the Saponification Number provided by the manufacturer.

Table 6

Excipient	Saponification Number	[A]*
COMPRITOL 888 ATO	145-165	2.6-2.9
GELUCIER 50/13	67-81	1.2-1.4

* meq/g carrier

Screening Example 28

This example illustrates how the degree of acid/ester substitution can be determined from the structure of the excipient. The degree of acid/ester substitution for the excipients listed in Table 7 was determined by dividing the number of moles of acid and ester substituents on the excipient by its molecular weight. For polymers, the degree of acid/ester substitution was calculated by dividing the average number of moles of acid and ester substituents on the monomer by the monomer's molecular weight.

Table 7

Excipient	Molecular Weight (g/mol)	Acid and Ester Substituents per mol	[A]*
PLURONIC F127	10,000	0	0
paraffin wax	500	0	0
PEG 8000	8,000	0	0
Triacetin	218	3	14

* meq/g carrier

Screening Example 29

The solubility of azithromycin dihydrate in beeswax was measured using the following procedure. A 5 g sample of beeswax was placed in a glass vial and melted at 65°C by placing the vial in a hot-water bath. Crystals of azithromycin dihydrate were then slowly added to the molten wax, with stirring. The crystals first added dissolved into the wax. When a total of 0.3 g of azithromycin dihydrate had been added to the molten wax, all of the azithromycin dihydrate dissolved into the wax, whereas when an additional 0.1 gm of azithromycin dihydrate was added, the crystals did not dissolve after stirring for 30 minutes. Thus, the solubility of azithromycin dihydrate in beeswax was determined to be about 8 wt%.

Screening Examples 30-40

Using the procedure outlined in Screening Example 29, the solubility of azithromycin dihydrate in the excipients listed in Table 8 was determined at the temperatures listed therein. In addition, the solubility of azithromycin dihydrate was determined for mixtures of carriers in the weight ratios reported in Table 8.

Table 8

Screening Example	Excipient	Temperature (°C)	Azithromycin Solubility (wt%)
30	carnauba wax	85	8
31	COMPRITOL 888 ATO (glyceryl behenate)	85	6
32	paraffin wax	75	5
33	MYVAPLEX 600P (glyceryl monostearate)	90	>75
34	GELUCIRE 50/13	90	67
35	MYRJ 59 (polyoxyethylene stearate)	90	<1
36	BRIJ 76 (polyoxyethylene alkyl ether)	90	1
37	stearyl alcohol	95	80
38	4:1 COMPRITOL 888 ATO:PLURONIC F127	100	25
39	4:1 carnauba wax:PLURONIC F127	90	13
40	4:1 COMPRITOL 888 ATO:GELUCIRE 51/13	85	7.5

62

Example 1

This example illustrates forming multiparticulates by extruding a molten mixture to an atomizer and congealing the resulting droplets.

- 5 Multiparticulates comprising 50 wt% azithromycin dihydrate, 45 wt% COMPRITOL 888 ATO, and 5 wt% PLURONIC F127 were prepared using the following melt-congeal procedure. First, 112.5 g of the COMPRITOL, 12.5 g of the PLURONIC F127, and 2 g of water were added to a sealed, jacketed stainless-steel tank equipped with a mechanical mixing paddle. Heating fluid at 97°C was circulated
10 through the jacket of the tank. After about 40 minutes, the mixture had melted, having a temperature of about 95°C. This mixture was then mixed at 370 rpm for 15 minutes. Next, 125 g of azithromycin dihydrate that had been pre-heated at 95°C and 100% RH was added to the melt and mixed at a speed of 370 rpm for 5 minutes, resulting in a feed suspension of the azithromycin dihydrate in the
15 molten components.

- Using a gear pump, the feed suspension was then pumped at a rate of 250 g/min to the center of a spinning-disk atomizer. The spinning disk atomizer, which was custom made, consists of a bowl-shaped stainless steel disk of 10.1 cm (4 inches) in diameter. The surface of the disk is heated with a thin film heater
20 beneath the disk to about 100°C. That disk is mounted on a motor that drives the disk of up to approximately 10,000 RPM. The entire assembly is enclosed in a plastic bag of approximately 8 feet in diameter to allow congealing and to capture microparticulates formed by the atomizer. Air is introduced from a port underneath the disk to provide cooling of the multiparticulates upon congealing and to inflate
25 the bag to its extended size and shape.

A suitable commercial equivalent, to this spinning disk atomizer, is the FX1 100-mm rotary atomizer manufactured by Niro A/S (Soeborg, Denmark).

- The surface of the spinning disk atomizer was maintained at 100 °C, and the disk was rotated at 7500 rpm, while forming the azithromycin
30 multiparticulates.

The particles formed by the spinning-disk atomizer were congealed in ambient air and a total of 205 g of multiparticulates collected. The mean particle size was determined to be 170 μ m using a Horiba LA-910 particle size analyzer.

61

63

Samples of the multiparticulates were also evaluated by PXRD, which showed that 83±10% of the azithromycin in the multiparticulates was crystalline dihydrate.

The rate of release of azithromycin from these multiparticulates was determined using the following procedure. A 750 mg sample of the multiparticulates was placed into a USP Type 2 disintegration flask equipped with Teflon-coated paddles rotating at 50 rpm. The flask contained 750 mL of 0.01 N HCl (pH 2) simulated gastric buffer held at 37.0±0.5°C. The multiparticulates were pre-wet with 10 mL of the simulated gastric buffer before being added to the flask. A 3-mL sample of the fluid in the flask was then collected at 5, 15, 30, and 60 minutes following addition of the multiparticulates to the flask. The samples were filtered using a 0.45-µm syringe filter prior to analyzing via HPLC (Hewlett Packard 1100, Waters Symmetry C₈ column, 45:30:25 acetonitrile:methanol:25mM KH₂PO₄ buffer at 1.0 mL/min, absorbance measured at 210 nm with a diode array spectrophotometer).

The results of this dissolution test are reported in Table 9, and show that a controlled release of azithromycin from the multiparticulate cores was achieved.

Table 9

20

Time (min)	Azithromycin Released (%)
0	0
5	7.5
15	24.6
30	44.7
60	73.0

Samples of the multiparticulates were analyzed for azithromycin esters by LC/MS as in Screening Examples 1-3. The results of this analysis showed that the concentration of azithromycin esters in the multiparticulates was 0.05 wt%.

25

62

Example 2

Multiparticulates comprising 50 wt% azithromycin dihydrate, 40 wt% COMPRIOL 888 ATO, and 10 wt% PLURONIC F127 were prepared as in Example 1 except that the suspension was stirred for 15 minutes after adding the azithromycin dihydrate to the molten COMPRIOL 888 ATO and PLURONIC F127 and before forming the multiparticulates using the spinning-disk atomizer. The so-formed multiparticulates had a mean particle diameter of about 170 μ m. PXRD analysis indicated that 74 $\pm$ 10% of the azithromycin in the multiparticulates was crystalline dihydrate.

The rate of release of azithromycin from the multiparticulates was determined as in Example 1. The results of these tests are reported in Table 10.

Table 10

Time (min)	Azithromycin Released (%)
0	0
5	38.3
15	70.8
30	85.9
60	88.9

Samples of the multiparticulates were analyzed for azithromycin esters by LC/MS as in Screening Examples 1-3. The results of this analysis showed that the concentration of azithromycin esters in the multiparticulates was 0.33 wt%. Thus, exposing the azithromycin to the molten carriers for a longer period of time resulted in an increase in the amount of azithromycin esters present in the multiparticulates.

65

Example 3

Multiparticulates comprising 50 wt% azithromycin dihydrate, 45 wt% carnauba wax, and 5 wt% PLURONIC F127 were prepared using the following melt-congeal procedure. First, 112.5 g of the carnauba wax and 12.5 g of the PLURONIC F127 were melted in a vessel at a temperature of about 93°C. Next, 125 g of azithromycin dihydrate was suspended in this melt and mixed by hand for about 15 minutes, resulting in a feed suspension of the azithromycin dihydrate in the molten components.

Using a gear pump, the feed suspension was then pumped at a rate of 250 g/min to the center of the spinning-disk atomizer of Example 1, rotating at 5000 rpm, the surface of which was maintained at about 98°C. The particles formed by the spinning-disk atomizer were congealed in ambient air and a total of 167 g of multiparticulates collected.

The rate of release of azithromycin from these multiparticulates was determined as in Example 1. The results of this dissolution test are reported in Table 11, and show a controlled release of azithromycin from the multiparticulate cores was achieved.

Table 11

20

Time (min)	Azithromycin Released (%)
0	0
5	4
10	7
15	12
30	28
45	40
60	50

Samples of the multiparticulates were stored at room temperature for about 190 days and then analyzed for azithromycin esters by LC/MS as in

64

Screening Examples 1-3. The results of this analysis showed that the concentration of azithromycin esters in the multiparticulates was 0.012 wt%.

Example 4

- 5 Multiparticulates comprising 40 wt% azithromycin dihydrate and 60 wt% microcrystalline wax were prepared using the following melt-congeal procedure. First, 150 g of microcrystalline wax and 5 g of water were added to a sealed, jacketed stainless-steel tank equipped with a mechanical mixing paddle. Heating fluid at 97°C was circulated through the jacket of the tank. After about 40
- 10 minutes, the wax had melted, having a temperature of about 94°C. Next, 100 g of azithromycin dihydrate that had been preheated at 95°C and 100% RH and 2 g of water were added to the melted wax and mixed at a speed of 370 rpm for 75 minutes, resulting in a feed suspension of the azithromycin dihydrate in microcrystalline wax.
- 15 Using a gear pump, the feed suspension was then pumped at a rate of 250 cc/min to the center of the spinning-disk atomizer of Example 1, rotating at 7500 rpm, the surface of which was maintained at 100°C. The particles formed by the spinning-disk atomizer were congealed in ambient air. The mean particle size was determined to be 170 μ m using a Horiba LA-910 particle-size analyzer.
- 20 Samples of the multiparticulates were also evaluated by PXRD, which showed that 93 $\pm$ 10% of the azithromycin in the multiparticulates was crystalline dihydrate.
- The rate of release of azithromycin from these multiparticulates was determined as in Example 1. The results of this dissolution test are reported in Table 12, and show that a controlled release of azithromycin from the cores was
- 25 achieved.

Table 12

Time (min)	Azithromycin Released (%)
0	0
15	16
30	33
60	46

Example 5

Multiparticulates of the same composition as those in Example 4 were prepared as in Example 4, except that the azithromycin dihydrate was preheated to 100°C at ambient relative humidity and no additional water was added to the feed tank when the azithromycin dihydrate was mixed with the molten microcrystalline wax. The mean particle size was determined to be 180 μ m using a Horiba LA-910 particle-size analyzer. Samples of the multiparticulates were also evaluated by PXRD, which showed that only 67% of the azithromycin in the multiparticulates was crystalline, and dihydrate and non-dihydrate crystalline forms were present in the multiparticulates.

Samples of the multiparticulates were analyzed for azithromycin esters as in Screening Examples 1-3. The results of this analysis showed that the concentration of azithromycin esters in the multiparticulates was less than 0.01 wt%.

Example 6

Multiparticulates comprising 40 wt% azithromycin dihydrate, 59 wt% microcrystalline wax, and 1 wt% PLURONIC F127 were prepared using the following melt-congeal procedure. First, 200 g of azithromycin dihydrate, 295 g of microcrystalline wax, and 5 g of the PLURONIC F127 were blended in a twin-shell blender for 10 minutes. This blend was then de-lumped in a Fitzpatrick L1A mill at 3000 rpm with knives forward using a 0.050" screen. The blend was then mixed for an additional 10 minutes in a twin-shell blender.

Next, 250 g of this blend was added to a sealed, jacketed stainless-steel tank equipped with a mechanical mixing paddle. Heating fluid at 99°C was circulated through the jacket of the tank. After about 60 minutes, the blend had melted, and 1 g of water was added to the tank and mixed at 370 rpm. After 15 minutes of mixing, an additional 1 g of water was added to the tank. This was repeated until a total of 4 g of water had been added to the tank.

After a total of 60 minutes of mixing, the feed suspension was pumped at a rate of 250 cc/min using a gear pump to the center of the spinning-disk atomizer of Example 1, rotating at 5000 rpm, the surface of which was maintained at 100°C. The particles formed by the spinning-disk atomizer were congealed in

67

66

68

ambient air. The mean particle size was determined to be 250 μm using a Horiba LA-910 particle-size analyzer. Samples of the multiparticulates were also evaluated by PXRD, which showed that 16% of the azithromycin in the multiparticulates was crystalline, and dihydrate and non-dihydrate crystalline forms were present in the multiparticulates.

Samples of the multiparticulates were analyzed for azithromycin esters as in Screening Examples 1-3. The results of this analysis showed that the concentration of azithromycin esters in the multiparticulates was less than 0.005 wt%.

10 The rate of release of azithromycin from these multiparticulates was determined as in Example 1. The results of this dissolution test are reported in Table 13, and confirm that controlled release of azithromycin from the cores was achieved.

15

Table 13

Time (min)	Azithromycin Released (%)
0	0
15	51
30	69
60	83

Example 7

20 Multiparticulates comprising 40 wt% azithromycin dihydrate, 55 wt% microcrystalline wax, and 5 wt% petrolatum were prepared using the following melt-congeal procedure. First, 137.5 g of microcrystalline wax, 12.5 g of petrolatum, and 2 g of water were added to a sealed, jacketed stainless-steel tank equipped with a mechanical mixing paddle. Heating fluid at 101°C was circulated through the jacket

25 of the tank. After about 50 minutes, the mixture had melted. Next, 100 g of azithromycin dihydrate that had been pre-heated at 95°C and 100% RH were added to the melt and mixed at a speed of 370 rpm for 75 minutes, resulting in a feed suspension of the azithromycin dihydrate in microcrystalline wax.

69

Using a gear pump, the feed suspension was then pumped at a rate of 250 cc/min to the center of the spinning-disk atomizer of Example 1, rotating at 7500 rpm, the surface of which was maintained at 100°C. The particles formed by the spinning-disk atomizer were congealed in ambient air. The mean particle size was determined to be 170 μ m using a Horiba LA-910 particle-size analyzer. Samples of the multiparticulates were also evaluated by PXRD, which showed that 85 $\pm$ 10% of the azithromycin in the multiparticulates was crystalline dihydrate.

Samples of the multiparticulates were analyzed for azithromycin esters as in Screening Examples 1-3. No azithromycin esters were detected in these multiparticulates.

The rate of release of azithromycin from these multiparticulates was determined as in Example 1. The results of this dissolution test are reported in Table 14, and show that controlled release of azithromycin from the cores was achieved.

Table 14

Time (min)	Azithromycin Released (%)
0	0
5	10
15	28
30	45
60	55

20

Example 8

Multiparticulates comprising 38 wt% azithromycin dihydrate, 13 wt% Na₃PO₄, 33 wt% microcrystalline wax, 8 wt% PLURONIC F87, and 8 wt% stearyl alcohol were prepared using the following melt-congeal procedure. First, 166.5 g microcrystalline wax, 62.5 g Na₃PO₄, 41.5 g PLURONIC F87 and 41.5 g stearyl alcohol were heated in a glass beaker in a 95°C water bath. After about 60 minutes, the mixture had melted. Next, 167.5 g of azithromycin dihydrate was added to the melt and mixed using a spatula for about 15 minutes, resulting in a

25

feed suspension of the azithromycin dihydrate and the Na_3PO_4 in the other components.

Using a gear pump, the feed suspension was then pumped at a rate of 250 cc/min to the center of the spinning-disk atomizer of Example 1, rotating at 7000 rpm, the surface of which was maintained at 100°C. The particles formed by the spinning-disk atomizer were congealed in ambient air. The mean particle size was determined to be 250 μm using a Horiba LA-910 particle-size analyzer.

Samples of the multiparticulates were also evaluated by PXRD, which showed that about 89% of the azithromycin in the multiparticulates were crystalline dihydrate.

Samples of the multiparticulates were analyzed for azithromycin esters as in Screening Examples 1-3. No azithromycin esters were detected in these multiparticulates.

The rate of release of azithromycin from these multiparticulates was determined as in Example 1. The results of this dissolution test are reported in Table 15, and show that controlled release of azithromycin from the cores was achieved.

Table 15

Time (min)	Azithromycin Released (%)
0	0
5	38
10	61
15	78
30	90
45	95
60	97

Example 9

Multiparticulates comprising 45 wt% azithromycin dihydrate, 37 wt% microcrystalline wax, 9 wt% PLURONIC F87, and 9 wt% stearyl alcohol were prepared using the following melt-congeal procedure. First, 370 g microcrystalline

wax, 90 g PLURONIC F87 and 90 g stearyl alcohol were heated in a glass beaker in a 93°C water bath. After about 60 minutes, the mixture had melted. Next, 450 g of azithromycin dihydrate was added to the melt and mixed using a spatula for about 25 minutes, resulting in a feed suspension of the azithromycin dihydrate in the other components.

Using a gear pump, the feed suspension was then pumped at a rate of 250 cc/min to the center of the spinning-disk atomizer of Example 1, rotating at 6000 rpm, the surface of which was maintained at 100°C. The particles formed by the spinning-disk atomizer were congealed in ambient air. The mean particle size was determined to be 190 μ m using a Horiba LA-910 particle-size analyzer. Samples of the multiparticulates were also evaluated by PXRD, which showed that about 84% of the azithromycin in the multiparticulates were crystalline dihydrate.

Samples of the multiparticulates were analyzed for azithromycin esters as in Screening Examples 1-3. No azithromycin esters were detected in these multiparticulates.

The rate of release of azithromycin from these multiparticulates was determined as in Example 1. The results of this dissolution test are reported in Table 16, and show that controlled release of azithromycin from the cores was achieved.

Table 16

Time (min)	Azithromycin Released (%)
0	0
5	54
10	83
15	98
30	98
45	95
60	94

Example 10

Multiparticulates comprising 70 wt% azithromycin dihydrate and 30 wt% stearyl alcohol were prepared using the following melt-congeal procedure. First, 121 g stearyl alcohol was melted in a glass beaker in a 95°C water bath. Next, 282 g of azithromycin dihydrate was added to the melt and mixed using a spatula for about 15 minutes, resulting in a feed suspension of the azithromycin dihydrate in stearyl alcohol.

Using a gear pump, the feed suspension was then pumped at a rate of 250 cc/min to the center of the spinning-disk atomizer of Example 1, rotating at 6700 rpm, the surface of which was maintained at about 95°C. The particles formed by the spinning-disk atomizer were congealed in ambient air. The particle size was determined to be about 229 μ m using a Horiba LA-910 particle-size analyzer.

Samples of the multiparticulates were analyzed for azithromycin esters as in Screening Examples 1-3. No azithromycin esters were detected in these multiparticulates.

The rate of release of azithromycin from these multiparticulates was determined as in Example 1. The results of this dissolution test are reported in Table 17, and show that controlled release of azithromycin from the cores was achieved.

Table 17

Time (min)	Azithromycin Released (%)
0	0
2.5	51
5.0	82
7.5	85
10.0	99
15.0	102
30.0	100
60.0	100

5

Example 11

Multiparticulates were made comprising 50 wt% azithromycin dihydrate, 40 wt% COMPRITOL 888 ATO, and 10 wt% PLURONIC F127 using the following process. First, 250 g azithromycin dihydrate, 200 g of the COMPRITOL 888 ATO, and 50 g of the PLURONIC F127 were blended in a twinshell blender for 20 minutes. This blend was then de-lumped using a Fitzpatrick L1A mill at 3000 rpm, knives forward using a 0.065-inch screen. The mixture was blended again in a twinshell blender for 20 minutes, forming a preblend feed.

The preblend feed was delivered to a B&P 19-mm twin-screw extruder (MP19-TC with a 25 L/D ratio purchased from B & P Process Equipment and Systems, LLC, Saginaw, MI) at a rate of 130 g/min, producing a molten feed suspension of the azithromycin dihydrate in COMPRITOL 888 ATO/PLURONIC F127 at a temperature of about 90°C. The feed suspension was then delivered to the spinning-disk atomizer of Example 1, rotating at 5500 rpm. The maximum residence time of azithromycin dihydrate in the twin-screw extruder was about 60 seconds, and the total time the azithromycin dihydrate was exposed to the molten suspension was less than about 3 minutes. The particles formed by the spinning-disk atomizer were congealed in ambient air and a total of 270 g of multiparticulates were collected.

74

The so-formed multiparticulates were post-treated as follows. Samples of the multiparticulates were placed in a shallow tray at a depth of about 2 cm. This tray was then placed in a controlled atmosphere oven at 47°C and 70% RH for 24 hours.

5

Examples 12-16

Multiparticulates were made as in Example 11 comprising azithromycin dihydrate, COMPRITOL 888 ATO, and PLURONIC F127 in varying ratios with the variables noted in Table 18.

10

Table 18

Ex. No.	Formulation (Azithromycin/ COMPRITOL/ PLURONIC)* (wt%)	Feed Rate (g/min)	Disk Speed (rpm)	Disk Temp (°C)	Batch Size (g)	Post-treatment (°C/%RH; days)
11	50/40/10	190	5500	90	500	47/70; 1
12	50/45/5	140	5500	90	491	47/70; 1
13	50/48/4	140	5500	90	4988	40/75; 5
14	50/47/3**	180	5500	88	1015	40/75; 5
15	50/48/2	130	6500	90	500	47/70; 1
16	50/50/0	130	5500	90	500	47/70; 1

* COMPRITOL = COMPRITOL 888 ATO; PLURONIC = PLURONIC F127

** 3.45 wt% water added to preblend feed.

15

The azithromycin release rate from the multiparticulates of Examples 11-16 was determined using the following procedure. A sample of the multiparticulates was placed into a USP Type 2 disscette flask equipped with Teflon-coated paddles rotating at 50 rpm. For Examples 11-13 and 16, 1060 mg of multiparticulates were added to the dissolution medium; for Example 14, 1048 mg was added; for Example 15, 1000 mg was added. The flask contained 1000 mL of 50 mM KH₂PO₄ buffer, pH 6.8, maintained at 37.0±0.5°C. The multiparticulates were pre-wet with 10 mL of the buffer before being added to the flask. A 3-mL sample of the fluid in the flask was then collected at 5, 15, 30, 60, 120, and 180 minutes following addition of the multiparticulates to the flask. The samples were filtered using a 0.45-µm syringe filter prior to analyzing via HPLC (Hewlett

20

25

73

Packard 1100, Waters Symmetry C₈ column, 45:30:25 acetonitrile:methanol:25mM KH₂PO₄ buffer at 1.0 mL/min, absorbance measured at 210 nm with a diode array spectrophotometer). The results of these dissolution tests are reported in Table 19 and show that controlled release of azithromycin was achieved.

Table 19

Table 19 Example No.	Time (min)	Azithromycin Released (%)
11	0	0
	5	32
	15	67
	30	90
	60	99
	120	99
	180	100
12	0	0
	15	28
	30	48
	60	69
	120	87
	180	90
13	0	0
	15	25
	30	42
	60	64
	120	86
	180	88
14	0	0
	15	14
	30	27
	60	44
	120	68
	180	81
15	0	0
	5	3
	15	11
	30	23
	60	41
	120	66
	180	81
16	0	0
	5	4
	15	10
	30	19
	60	32

Table 19

Table 19 Example No.	Time (min)	Azithromycin Released (%)
	120	50
	180	62

Examples 17-19

- 5 For Examples 17-19, multiparticulates were made as in Example 11 comprising azithromycin dihydrate and COMPRITOL 888 ATO in varying ratios, with the variables noted in Table 20.

Table 20

Ex. No.	Formulation (Azithromycin/ COMPRITOL) (wt%)	Feed Rate (g/min)	Disk Speed (rpm)	Disk Temp (°C)	Batch Size (g)	Post-treatment (°C/%RH; days)
17	40/60	130	5000	90	500	47/70; 1
18	30/70	130	4750	90	500	47/70; 1
19	20/80	130	4500	90	500	47/70; 1

10

- The azithromycin release rates from the multiparticulates of Examples 17-20 were measured as in Examples 11-16, with the following exceptions. For Example 17, the sample size was 1342 mg; for Example 18, the sample size was 1790 mg; and for Example 19, sample size was 2680 mg. The results of these dissolution tests are reported in Table 21 and show that controlled release of azithromycin was achieved, with the rate of release being dependent on multiparticulate composition.
- 15

Table 21

Example No.	Time (min)	Azithromycin Released (%)
17	0	0
	5	1
	15	6
	30	11
	60	19
	120	31
	180	40
18	0	0
	5	2
	15	5
	30	9
	60	15
	120	24
	180	31
19	0	0
	5	3
	15	4
	30	7
	60	11
	120	18
	180	23

Example 20

- 5 Multiparticulates were made as in Example 11 comprising azithromycin dihydrate, hydrogenated cottonseed oil as a carrier (STEROTEX NF from ABITEC Corp. of Columbus, Ohio), and PLURONIC F127 with the variables noted in Table 22.

Table 22

Ex. No.	Formulation (azithromycin/ STEROTEX/ PLURONIC) (wt%)	Feed Rate (g/min)	Disk speed (rpm)	Disk Temp (°C)	Batch size (g)	Post-treatment (°C/%RH; days)
20	50/48/4	140	5500	85	719	40/75; 5

- 5 The azithromycin release rate from the multiparticulates of Example 20 were measured as in Examples 12-16 with a sample size of 1060 mg. The results of this dissolution test are reported in Table 23 and show controlled release of azithromycin was achieved, with the rate of release being dependent on multiparticulate composition.

10

Table 23

Example No.	Time (min)	Azithromycin Released (%)
20	0	0
	15	22
	30	36
	60	52
	120	68
	180	74

Example 21

- 15 Multiparticulates were made comprising 50 wt% azithromycin dihydrate, 47 wt% COMPRITOL 888 ATO, and 3 wt% PLURONIC F127. First, 15 kg azithromycin dihydrate, 14.1 kg of the COMPRITOL 888 ATO and 0.9 kg of the PLURONIC F127 were weighed and passed through a Quadro 194S Cornil mill in the order listed above. The mill speed was set at 600 rpm. The mill was equipped with a No. 2C-075-H050/60 screen (special round), a No. 2C-1607-049 flat-blade
- 20 impeller, and a 0.225-inch spacer between the impeller and screen. The mixture was blended using a Servo-Lift 100-L stainless-steel bin blender rotating at 20 rpm, for a total of 500 rotations, forming a preblend feed.

40

The preblend feed was delivered to a Leistritz 50 mm twin-screw extruder (Model ZSE 50, American Leistritz Extruder Corporation, Somerville, NJ) at a rate of 25 kg/hr. The extruder was operated in co-rotating mode at about 300 rpm, and interfaced with a melt/spray-congeal (MSC) unit. The extruder had nine segmented barrel zones and an overall extruder length of 36 screw diameters (1.8 m). Water was injected into barrel number 4 at a rate of 8.3 g/min. The extruder's rate of extrusion was set such that it produced a molten feed suspension of the azithromycin dihydrate in the COMPRITOL 888 ATO/PLURONIC F127 at a temperature of about 90°C.

10 The feed suspension was then delivered to the spinning-disk atomizer of Example 1, maintained at 90°C and rotating at 7600 rpm. The maximum total time the azithromycin dihydrate was exposed to the molten suspension was less than about 10 minutes. The particles formed by the spinning-disk atomizer were cooled and congealed in the presence of cooling air circulated through the product collection chamber. The mean particle size was determined to be 188 μm using a Horiba LA-910 particle size analyzer. Samples of the multiparticulates were also evaluated by PXRD, which showed that about 99% of the azithromycin in the multiparticulates was in the crystalline dihydrate form.

The multiparticulates of Example 21 were post-treated as follows.

20 Samples of the multiparticulates were placed in sealed barrels. The barrels were then placed in a controlled atmosphere chamber at 40°C for 3 weeks.

The rate of release of azithromycin from the multiparticulates of Example 21 was determined using the following procedure. Approximately 4 g of the multiparticulates (containing about 2000 mgA of the drug) were placed into a 125 mL bottle containing approximately 21 g of a dosing vehicle consisting of 93 wt% sucrose, 1.7 wt% trisodium phosphate, 1.2 wt% magnesium hydroxide, 0.3 wt% hydroxypropyl cellulose, 0.3 wt% xanthan gum, 0.5 wt% colloidal silicon dioxide, 1.9 wt% titanium dioxide, 0.7 wt% cherry flavoring and 1.1 wt% banana flavoring. Next, 60 mL of purified water was added, and the bottle was shaken for 30 seconds. The contents were added to a USP Type 2 disintegration flask equipped with Teflon-coated paddles rotating at 50 rpm. The flask contained 840 mL of 100 mM Na_2HPO_4 buffer, pH 6.0, held at $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$. The bottle was rinsed twice with 20 mL of the buffer from the flask, and the rinse was returned to the flask to make up a final volume of 900 mL. A 3-mL sample of the fluid in the flask was then

7

collected at 15, 30, 60, 120, and 180 minutes following addition of the multiparticulates to the flask. The samples were filtered using a 0.45- μ m syringe filter prior to analyzing via HPLC (Hewlett Packard 1100, Waters Symmetry C₈ column, 45:30:25 acetonitrile:methanol:25mM KH₂PO₄ buffer at 1.0 mL/min, absorbance measured at 210 nm with a diode array spectrophotometer). The results of this dissolution test are reported in Table 24, and show that sustained release of the azithromycin was achieved.

Table 24

Example No.	Time (min)	Azithromycin Released (%)
21	0	0
	15	28
	30	48
	60	74
	120	94
	180	98

Example 21

Multiparticulates were made comprising 50 wt% azithromycin dihydrate, 47 wt% COMPRITOL 888 ATO, and 3 wt% LUTROL F127 using the following procedure. First, 140 kg azithromycin dihydrate was weighed and passed through a Quadro Comil 198S with a mill speed of 900 rpm. The mill was equipped with a No. 2C-075-H050/60 screen (special round, 0.075"), a No. 2F-1607-254 Impeller, and a 0.225 inch spacer between the Impeller and screen. Next, 8.4 kg of the LUTROL and then 131.6 kg of the COMPRITOL 888 ATO were weighed and passed through a Quadro 194S Comil mill. The mill speed was set at 650 rpm. The mill was equipped with a No. 2C-075-R03751 screen (0.075"), a No. 2C-1601-001 Impeller, and a 0.225-inch spacer between the Impeller and screen. The mixture was blended using a Gailay 38 cubic foot stainless-steel bin blender rotating at 10 rpm for 40 minutes, for a total of 400 rotations, forming a preblend feed

The preblend feed was delivered to a Leistritz 50 mm twin-screw extruder (Model ZSE 50, American Leistritz Extruder Corporation, Somerville, NJ) at a rate of about 20 kg/hr. The extruder was operated in co-rotating mode at about 100 rpm, and interfaced with a melt/spray-congeal unit. The extruder had five

segmented barrel zones and an overall extruder length of 20 screw diameters (1.0 m). Water was injected into barrel number 2 at a rate of 6.7 g/min (2 wt%). The extruder's rate of extrusion was adjusted so as to produce a molten feed suspension of the azithromycin dihydrate in the COMPRITOL 888 ATO/LUTROL F127 at a temperature of about 90°C.

The feed suspension was delivered to the spinning-disk atomizer of Example 1, rotating at 6400 rpm. The maximum total time the azithromycin dihydrate was exposed to the molten suspension was less than 10 minutes. The particles formed by the spinning-disk atomizer were cooled and congealed in the presence of cooling air circulated through the product collection chamber. The mean particle size was determined to be about 200 μ m using a Malvern particle size analyzer.

The so-formed multiparticulates were post-treated by placing a sample in a sealed barrel that was then placed in a controlled atmosphere chamber at 40°C for 10 days. Samples of the post-treated multiparticulates were evaluated by PXRD, which showed that about 99% of the azithromycin in the multiparticulates was in the crystalline dihydrate form.

The rate of release of azithromycin from these multiparticulates was determined by placing a sample of the multiparticulates containing about 2000 mgA of azithromycin into a 125-mL bottle, along with 19.38 g sucrose, 352 mg trisodium phosphate, 250 mg magnesium hydroxide, 67 mg hydroxypropyl cellulose, 67 mg xanthan gum, 110 mg colloidal silicon dioxide, 400 mg titanium dioxide, 140 mg cherry flavoring and 230 mg banana flavoring. Next, 60 mL of purified water was added, and the bottle was shaken for 30 seconds. The contents were added to a USP Type 2 disacette flask equipped with Teflon-coated paddles rotating at 50 rpm. The flask contained 840 mL of a buffered test solution comprising 100 mM Na_2HPO_4 buffer, pH 6.0, maintained at $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$. The bottle was rinsed twice with 20 mL of the buffer from the flask, and the rinse was returned to the flask to make up a 900 mL final volume. A 3 mL sample of the fluid in the flask was then collected at 15, 30, 60, 120, and 180 minutes following addition of the multiparticulates to the flask. The samples were filtered using a 0.45- μ m syringe filter prior to analyzing via HPLC (Hewlett Packard 1100, Waters Symmetry C_8 column, 45:30:25 acetonitrile:methanol:25 mM KH_2PO_4 buffer at 1.0 mL/min, absorbance measured at 210 nm with a diode array spectrophotometer). The

43

results of these dissolution tests are given in Table 25, and show that sustained release of azithromycin was achieved.

Table 25

Example	Test Medium	Time (min)	Azithromycin Released (mg)	Azithromycin Released (%)
21	100 mM Na ₂ HPO ₄ buffer, pH 8.0,	0	0	0
		15	720	36
		30	1140	57
		60	1620	81
		120	1900	95
		180	1980	98

5 The terms and expressions which have been employed in the foregoing specification are used therein as terms of description and not of limitation, and there is no intention in the use of such terms and expressions of excluding equivalents of the features shown and described or portions thereof, it being recognized that the scope of the invention is defined and limited only by the claims

10 which follow.

85

84

CLAIMS

We claim:

1. A process for the formation of multiparticulates comprising the steps:
 - 5 (a) forming in an extruder a molten mixture comprising azithromycin and a pharmaceutically acceptable carrier;
 - (b) delivering said molten mixture of step (a) to an atomizing means to form droplets from said mixture; and
 - 10 (c) congealing said droplets from step (b) to form said multiparticulates.
2. A process for the formation of multiparticulates comprising the steps:
 - 15 (a) forming a molten mixture comprising azithromycin and a pharmaceutically acceptable carrier;
 - (b) delivering said molten mixture of step (a) to an atomizing means to form droplets from said mixture; and
 - (c) congealing said droplets from step (b) to form said multiparticulates
- 20 wherein the concentration of azithromycin esters in said multiparticulates is less than about 1 wt%.
3. The process of claim 2 wherein said molten mixture is formed in an extruder.
- 25 4. The process of claim 1 or 2 wherein said molten mixture is formed at a processing temperature that is at least 10°C above the melting point of said carrier.
- 30 5. The process of claim 1 or 2 wherein said molten mixture comprises a suspension of crystalline azithromycin dihydrate in said carrier.
6. The process of claim 1 or 2 wherein said molten mixture is at a temperature of at least about 70°C and less than about 130°C.

85

- 95
7. The process of claim 1 or 2 wherein said molten mixture is molten for at least 5 seconds and for less than about 20 minutes prior to forming said droplets in step (b).
- 5
8. The process of claim 2 wherein the concentration of azithromycin esters in said multiparticulates is less than about 0.1 wt%.
9. The process of claim 1 or 2 wherein said multiparticulates comprise about 20 to about 75 wt% of said azithromycin and about 25 to about 80 wt% of said carrier.
- 10
10. The process of claim 9 wherein said carrier is selected from the group consisting of waxes, glycerides and mixtures thereof.
- 15
11. The process of claim 10 further comprising a dissolution enhancer, said dissolution enhancer comprising about 0.1 to about 30 wt% of said multiparticulate.
- 20
12. The process of claim 1 or 2 wherein said multiparticulates comprise about 35 to about 55 wt% of said azithromycin.
13. The process of claim 12 wherein said multiparticulates comprise about 40 to about 65 wt% of said carrier and said carrier is selected from the group consisting of waxes, glycerides and mixtures thereof.
- 25
14. The process of claim 13 wherein said carrier is selected from the group consisting of synthetic wax, microcrystalline wax, paraffin wax, Carnauba wax, beeswax, glyceryl monooleate, glyceryl monostearate, glyceryl palmitostearate, polyethoxylated castor oil derivatives, hydrogenated vegetable oils, glyceryl mono-, di- or tribehenates, glyceryl tristearate, glyceryl tripalmitate and mixtures thereof.
- 30
- 4

15. The process of claim 14 wherein said carrier further comprises about 0.1 to about 15 wt% of a dissolution enhancer.
16. The process of claim 15 wherein said dissolution enhancer is selected from the group consisting of poloxamers, polyoxyethylene alkyl ethers, polyethylene glycol, polysorbates, polyoxyethylene alkyl esters, sodium lauryl sulfate, sorbitan monoesters, stearyl alcohol, cetyl alcohol, polyethylene glycol, glucose, sucrose, xylitol, sorbitol, maltitol, sodium chloride, potassium chloride, lithium chloride, calcium chloride, magnesium chloride, sodium sulfate, potassium sulfate, sodium carbonate, magnesium sulfate, potassium phosphate, alanine, glycine and mixtures thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Info of Application No
PCT/IB2004/003839

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/16 A61K31/00

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 used, where practical, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	WO 02/064121 A (ASTRAZENECA AB; JUPPO, ANNE) 22 August 2002 (2002-08-22) the whole document page 4, lines 6-21 page 5, lines 25-27 page 6, lines 13-20, 27-29 pages 9-10 examples 5, 9-11 claims	1-16
Y	US 2003/180352 A1 (PATEL MAHESH V ET AL) 25 September 2003 (2003-09-25) the whole document paragraphs '0067!', '0082!', '0104!', '0144!', '0183!', '0331!' - '0334!', '0360!', '0434!', '0437!; claim 34 -/-	1-16

☒ 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 relating 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 perceived 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
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 May 2005

Date of mailing of the international search report

25/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-8040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Luangkhot, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/IB2004/003839

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X,Y	WO 03/063833 A (PFIZER PRODUCTS INC; PERLMAN, MICHAEL, ELLIS; SHANKER, RAVI, MYSORE; B) 7 August 2003 (2003-08-07) the whole document pages 19-23 page 22, lines 8,23 claims 3,14 page 13, line 23 - page 16, line 5 page 21, line 36 - page 22, line 33 page 23, line 14 page 23, lines 15,16 page 21, line 36 - page 22, line 2 page 22, lines 29-33 page 27, lines 10-12 page 38, line 8	1-16
Y	SAVOLAINEN MARJA ET AL: "Evaluation of polar lipid-hydrophilic polymer microparticles." INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS. 27 AUG 2003, vol. 262, no. 1-2, 27 August 2003 (2003-08-27), pages 47-62, XP002325412 ISSN: 0378-5173 the whole document abstract tables 2,3 page 57, column 1 - page 61, column 1 page 60, column 1, paragraph 3	1-16
Y	US 6 068 859 A (CURATOLO ET AL) 30 May 2000 (2000-05-30) the whole document column 7, lines 47-57 - lines 58-62 claims; examples	1-16
X,Y	WO 03/063832 A (PFIZER PRODUCTS INC; CURATOLO, WILLIAM, JOHN; GUMKOWSKI, MICHAEL, JON;) 7 August 2003 (2003-08-07) the whole document page 6, lines 9-15 pages 149-155 page 149, lines 21-27 page 151, lines 6-18 page 152, lines 1-10 page 152, lines 22-36 page 153, lines 7-22 page 154, line 9 - lines 24-35 page 155, lines 11-18 claims 6-13 examples 54-64 -/-	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/IB2004/003839

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 94/27557 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; PALEPU, NAGESWARA, R; VENKATESH, GOPAD) 8 December 1994 (1994-12-08) the whole document claims; examples	1-16
X,Y	US 5 824 342 A (CHERUKURI ET AL) 20 October 1998 (1998-10-20) cited in the application column 2, lines 47-50 column 3, lines 22-33 column 5, lines 14-54 column 6, lines 16-56 column 7, line 12 - column 8, line 55 column 11, lines 22-43 column 12, lines 24-37 column 17, line 63 - column 18, line 46 claims	1-16
X,Y	US 4 086 346 A (BOCKER ET AL) 25 April 1978 (1978-04-25) cited in the application the whole document column 4, line 21 - column 5, line 25 claims; examples	1-16
X,Y	US 6 139 872 A (WALSH ET AL) 31 October 2000 (2000-10-31) cited in the application the whole document column 3, lines 3-6 column 8, lines 6-25 column 9, line 52 - column 10, line 5 example 6 column 12, lines 1-8 claims 1,2,9	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/IB2004/003839

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 02064121	A	22-08-2002	BR	0206825 A		25-02-2004
			CA	2434542 A1		22-08-2002
			CA	2434835 A1		22-08-2002
			CN	1491105 A		21-04-2004
			CN	1491104 A		21-04-2004
			EP	1368006 A1		10-12-2003
			EP	1361868 A1		19-11-2003
			JP	2004518708 T		24-06-2004
			JP	2004518709 T		24-06-2004
			MX	PA03007092 A		18-11-2003
			NO	20033564 A		02-10-2003
			NZ	526993 A		28-01-2005
			NZ	526994 A		28-01-2005
			WO	02064118 A1		22-08-2002
			WO	02064121 A1		22-08-2002
			US	2004067252 A1		08-04-2004
			US	2004067256 A1		08-04-2004
US 2003180352	A1	25-09-2003	US	2003064097 A1		03-04-2003
			US	6248363 B1		19-06-2001
			US	2003077297 A1		24-04-2003
			US	2003215496 A1		20-11-2003
			AU	1798101 A		04-06-2001
			CA	2391923 A1		31-05-2001
			EP	1233756 A1		28-08-2002
			JP	2003517470 T		27-05-2003
			WO	0137808 A1		31-05-2001
WO 03063833	A	07-08-2003	BR	0307344 A		14-12-2004
			CA	2474838 A1		07-08-2003
			EP	1469832 A1		27-10-2004
			WO	03063833 A1		07-08-2003
			US	2003228358 A1		11-12-2003
US 6068859	A	30-05-2000	US	2002044965 A1		18-04-2002
			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
			CA	2189658 A1		16-11-1995
			DE	69524214 D1		10-01-2002
			DE	69524214 T2		23-05-2002
			DK	758244 T3		11-02-2002
			EP	0758244 A1		19-02-1997
			FI	964452 A		05-11-1996
			JP	2977907 B2		15-11-1999
			JP	9505609 T		03-06-1997
			KR	232297 B1		01-12-1999
			LV	11729 A ,B		20-04-1997
			NO	964678 A		06-01-1997
			NZ	283160 A		28-07-1998
			PL	317106 A1		17-03-1997
			RO	114740 B1		30-07-1999
			RU	2130311 C1		20-05-1999
			SI	9520049 A		31-12-1997
			SK	143296 A3		08-07-1998
			AP	548 A		30-10-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/IB2004/003839

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6068859	A	BR 9501929 A CN 1149831 A ,C CZ 9603242 A3 ES 2163504 T3 HR 950277 A1 HU 77530 A2 WO 9530422 A1 IL 113516 A IL 131308 A MA 23537 A1 OA 10320 A PT 758244 T TW 420616 B ZA 9503627 A	05-03-1996 14-05-1997 15-04-1998 01-02-2002 31-10-1997 28-05-1998 16-11-1995 30-04-2001 24-07-2001 31-12-1995 07-10-1997 29-04-2002 01-02-2001 05-11-1996
WO 03063832	A 07-08-2003	US 2003186952 A1 BR 0307277 A CA 2474447 A1 EP 1469831 A1 WO 03063832 A1	02-10-2003 26-10-2004 07-08-2003 27-10-2004 07-08-2003
WO 9427557	A 08-12-1994	AT 230981 T AU 684522 B2 AU 7096294 A CA 2164003 A1 CN 1124452 A DE 69432015 D1 DE 69432015 T2 EP 0701436 A1 ES 2189803 T3 JP 8510752 T MA 23212 A1 NZ 268172 A WO 9427557 A2 US 5690959 A US 5824344 A ZA 9403736 A	15-02-2003 18-12-1997 20-12-1994 08-12-1994 12-06-1996 20-02-2003 06-11-2003 20-03-1996 16-07-2003 12-11-1996 31-12-1994 19-12-1997 08-12-1994 25-11-1997 20-10-1998 08-03-1995
US 5824342	A 20-10-1998	US 5841115 A US 5582855 A US 6024281 A AT 235159 T AU 702158 B2 AU 2954595 A CA 2192680 A1 DE 69530082 D1 DE 69530082 T2 EP 0766514 A1 HU 76246 A2 JP 10505487 T WO 9601057 A1 US 5549917 A	24-11-1998 10-12-1996 15-02-2000 15-04-2003 18-02-1999 25-01-1996 18-01-1996 30-04-2003 01-04-2004 09-04-1997 28-07-1997 02-06-1998 18-01-1996 27-08-1996
US 4086346	A 25-04-1978	DE 2416903 A1 DE 2416904 A1 BE 827560 A1 DK 146175 A ,B, FR 2274280 A1	09-10-1975 16-10-1975 06-10-1975 07-10-1975 09-01-1976

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/IB2004/003839

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4086346	A	GB 1480188 A	20-07-1977
		IE 40907 B1	12-09-1979
		LU 72206 A1	02-03-1976
		NL 7504054 A	08-10-1975
		BE 827561 A1	06-10-1975
		DD 118525 A5	12-03-1976
		DK 146075 A	07-10-1975
		FR 2266692 A1	31-10-1975
		GB 1480187 A	20-07-1977
		GB 1480189 A	20-07-1977
		JP 50142724 A	17-11-1975
		LU 72207 A1	02-03-1976
		NL 7504057 A	08-10-1975
		PL 99139 B1	30-06-1978
		US 4092089 A	30-05-1978
US 6139872	A	31-10-2000	
		US 5686632 A	11-11-1997
		AU 721098 B2	22-06-2000
		AU 3912297 A	06-03-1998
		CA 2263569 A1	19-02-1998
		EP 0925293 A1	30-06-1999
		JP 2000516613 T	12-12-2000
		WO 9806714 A1	19-02-1998

FORMAS DE DOSIFICACIÓN MULTIPARTICULADAS DE AZITROMICINA
MEJORADAS OBTENIDAS MEDIANTE PROCEDIMIENTOS DE
COAGULACIÓN EN ESTADO FUNDIDO

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los multiparticulados son formas de dosificación bien conocidas que comprenden una multiplicidad de partículas cuya totalidad representa la dosis terapéuticamente útil deseada de un fármaco. Cuando se toman por vía oral, los multiparticulados se suelen dispersar libremente en el tracto
10 gastrointestinal, salen relativamente rápida y reproduciblemente del estómago, maximizan la absorción y minimizan los efectos secundarios. Véase, por ejemplo, *Multiparticulate Oral Drug Delivery* (Marcel Dekker, 1994) y *Pharmaceutical Pelletization Technology* (Marcel Dekker, 1989).

Se conoce la preparación de partículas de fármaco por medio de la
15 fusión del fármaco, su transformación en gotas y la refrigeración de las gotas para formar pequeñas partículas de fármaco. Tales procedimientos para preparar multiparticulados se denominan generalmente procedimientos de "coagulación en estado fundido". Véanse las Patentes de Estados Unidos N° 4.086.346 y 4.092.089, las cuales describen una fusión rápida de fenacetina en
20 un extrusor y la pulverización de la masa fundida para formar gránulos de fenacetina.

La azitromicina es el nombre genérico para el fármaco 9a-aza-9a-metil-9-desoxo-9a-homoeritromicina A, un compuesto antimicrobiano de amplio espectro derivado de la eritromicina A. Por consiguiente, la azitromicina y
25 ciertos derivados de la misma son útiles como antibióticos.

Es bien sabido que la dosificación oral de azitromicina puede ocasionar la aparición de efectos secundarios adversos tales como calambres, diarreas, náuseas y vómitos. Tales efectos secundarios se producen más a dosis más altas que a dosis más bajas. Los multiparticulados son una forma de dosificación mejorada conocida de azitromicina que permiten una dosificación oral superior con efectos secundarios relativamente reducidos. Véase la Patente de Estados Unidos N° 6.068.859. Tales multiparticulados de azitromicina son particularmente adecuados para la administración de dosis únicas del fármaco, puesto que se pueden suministrar cantidades relativamente grandes del fármaco a una velocidad controlada durante un período de tiempo relativamente largo. En la patente 6.068.859 se describen varios procedimientos para formular tales multiparticulados de azitromicina, incluyendo extrusión/esferonización, secado por pulverización y recubrimiento por pulverización. Sin embargo, a menudo tales procedimientos y la inclusión de ciertos excipientes en tales multiparticulados pueden conducir a la degradación de la azitromicina durante y después del procedimiento de formación de los multiparticulados. La degradación se produce en virtud de una reacción química de la azitromicina con los componentes de los vehículos o excipientes usados en la formación de los multiparticulados, dando lugar a la formación de ésteres de azitromicina, una forma de degradación de la azitromicina.

La Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2001/0006650A1 describe la formación de perlas de "solución sólida" mediante un procedimiento de coagulación por pulverización, constando las perlas de fármaco disuelto en un ácido o éster graso de cadena larga hidrófobo, y un

tensioactivo. Sin embargo, la azitromicina no se describe como un fármaco adecuado para la inclusión en perlas, en la descripción no se reconoce el problema de la formación de ésteres de azitromicina, y no se describe el uso de un extrusor como un procedimiento especialmente eficaz para preparar una
5 masa fundida del fármaco, el material hidrófobo y el tensioactivo.

La patente '859 también describe la preparación de multiparticulados que contienen azitromicina agitando azitromicina con cera líquida para formar una mezcla homogénea, enfriando la mezcla hasta formar un sólido, y después forzando a la mezcla sólida a pasar a través de un tamiz para formar gránulos.
10 Hay varios inconvenientes en tal procedimiento, incluyendo la posibilidad de que estén presentes cristales de azitromicina en la superficie del multiparticulado, exponiéndolos por lo tanto a otros excipientes que forman ésteres de azitromicina en una forma de dosificación; la formación de partículas más grandes y de tamaño no uniforme, dando lugar a una distribución del
15 tamaño de las partículas más grande; la falta de uniformidad del contenido de azitromicina debido a la sedimentación del fármaco suspendido durante el periodo de tiempo requerido para solidificar la mezcla; la degradación del fármaco causada por una mayor exposición a la cera líquida a altas temperaturas; partículas con forma no uniforme; y el riesgo de aglomeración de
20 las partículas.

Por lo tanto, lo que se desea es un procedimiento de coagulación en estado fundido para la formación de multiparticulados de azitromicina donde se superen los inconvenientes mencionados anteriormente y donde se elijan excipientes y condiciones de procedimiento para reducir la formación de
25 ésteres de azitromicina, obteniéndose un grado de pureza mucho mayor del

fármaco en formas de dosificación multiparticuladas.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención soluciona los inconvenientes de la técnica anterior proporcionando un procedimiento de coagulación en estado fundido para la
5 formación de multiparticulados que comprenden azitromicina y un vehículo farmacéuticamente aceptable, que proporciona multiparticulados con concentraciones aceptables de ésteres de azitromicina no deseables.

De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto que la formación de ésteres de azitromicina se suprime significativamente de diversas
10 formas: (1) mediante la selección de un vehículo a partir de una clase particular de materiales que muestran velocidades muy bajas de formación de éster con el fármaco; (2) mediante la selección de parámetros de procesamiento cuando se selecciona un vehículo que tiene velocidades intrínsecamente más altas de formación de éster; y (3) asegurándose de que la mezcla en estado fundido del
15 fármaco y el vehículo sea de una composición sustancialmente uniforme, preferiblemente una suspensión homogénea del fármaco en el vehículo en estado fundido, y que se minimiza el tiempo de residencia de la mezcla en los medios de fusión. Un medio particularmente eficaz para conseguir el punto (3) es mediante el uso de un extrusor. Debe tenerse en cuenta que la mezcla del
20 fármaco y el vehículo está "en estado fundido" en el sentido de que una fracción suficiente de la mezcla se funde suficientemente como para que el material pueda atomizarse para formar gotas que posteriormente pueden coagularse para formar multiparticulados. Sin embargo, típicamente gran parte de la azitromicina y opcionalmente una porción del vehículo pueden
25 permanecer en estado sólido. En el caso de la azitromicina, suele preferirse

que la azitromicina permanezca el mayor tiempo posible en el estado cristalino. De esta forma, la mezcla "en estado fundido" suele ser una suspensión de fármaco sólido y opcionalmente excipientes en vehículo y fármaco en estado fundido.

- 5 Un nivel aceptable de formación de ésteres de azitromicina es aquél que, durante el período de tiempo que comienza con la formación de multiparticulados y continúa hasta la dosificación, tiene como resultado la formación de menos de aproximadamente un 10% en peso de ésteres de azitromicina, refiriéndose al peso de los ésteres de azitromicina con relación al
- 10 peso total de azitromicina presente originalmente en los multiparticulados, preferiblemente menos de aproximadamente un 5% en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente un 1% en peso, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente un 0,5% en peso y aún más preferiblemente menos de aproximadamente un 0,1% en peso.
- 15 En general, la clase de vehículos que tienen velocidades de formación de ésteres con azitromicina intrínsecamente bajas puede describirse como vehículos farmacéuticamente aceptables que no contienen o que contienen relativamente pocos sustituyentes de ácido y/o éster como sustituyentes químicos. Todas las referencias a "sustituyentes de ácido y/o éster" en este
- 20 documento son para sustituyentes de (1) ácido carboxílico, ácido sulfónico y ácido fosfórico o (2) éster de ácido carboxílico, éster de sulfonilo y éster fosfato, respectivamente. Por el contrario, la clase de vehículos que tienen velocidades de formación de ésteres con azitromicina intrínsecamente más altas pueden describirse como vehículos farmacéuticamente aceptables que contienen un
- 25 número relativamente superior de sustituyentes de ácido y/o éster, dentro de

ciertos límites, pueden usarse condiciones de procesamiento para esta clase de vehículos para reducir la velocidad de formación de ésteres a un nivel aceptable.

De esta forma, en un aspecto, la invención proporciona un procedimiento
5 para formar multiparticulados que comprende las etapas de (a) formar en un extrusor una mezcla en estado fundido que comprende azitromicina y un vehículo farmacéuticamente aceptable, (b) suministrar la mezcla en estado fundido de la etapa (a) a un medio de atomización para formar gotas a partir de la mezcla en estado fundido y (c) coagular las gotas de la etapa (b) para formar
10 multiparticulados.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para formar multiparticulados que comprende las etapas de (a) formar una mezcla en estado fundido que comprende azitromicina y un vehículo farmacéuticamente aceptable, (b) suministrar la mezcla en estado fundido de la etapa (a) a un
15 medio de atomización para formar gotas a partir de la mezcla en estado fundido, y (c) coagular las gotas de la etapa (b) para formar multiparticulados, donde la concentración de ésteres de azitromicina en los multiparticulados es menor de aproximadamente el 10% en peso.

En los dos aspectos anteriores, los procedimientos de la presente
20 invención solucionan los inconvenientes de los procedimientos conocidos anteriormente usados para formar multiparticulados de azitromicina.

Una ventaja de los procedimientos de la presente invención con relación a los procedimientos conocidos es que la formación de una mezcla en estado fundido permite que el vehículo humedezca toda la superficie de los cristales
25 del fármaco de azitromicina, permitiendo de esta forma que los cristales del

fármaco se encapsulen completamente por el vehículo en el multiparticulado. Tal encapsulación permite un mejor control de la liberación de la azitromicina desde los multiparticulados y elimina el contacto del fármaco con otros excipientes en la forma de dosificación.

5 Otra ventaja de los procedimientos de la presente invención con respecto a los procedimientos conocidos es que producen distribuciones de tamaños de partículas más estrechas con respecto a los multiparticulados formados por medios mecánicos. El uso de atomización para formar las gotas aprovecha el uso de fenómenos naturales tales como la tensión superficial para
10 formar multiparticulados esféricos de tamaño uniforme. El tamaño de las partículas puede controlarse por medios de atomización, tales como mediante el ajuste de la velocidad de un atomizador giratorio.

Otra ventaja de los procedimientos de la presente invención con respecto a los procedimientos conocidos es que dan lugar a una mejor
15 uniformidad del contenido en el sentido de que las gotas que contienen azitromicina se forman de manera que tienen un contenido del fármaco relativamente uniforme.

Otra ventaja adicional de los procedimientos de la presente invención con respecto a los procedimientos conocidos es que pueden reducir la cantidad
20 de tiempo durante el cual el fármaco está en estado fundido. La etapa de coagulación puede producirse rápidamente, ya que las gotas pequeñas tienen un área superficial elevado con respecto al volumen.

Otra ventaja de los procedimientos de la presente invención con respecto a los procedimientos conocidos es que pueden usarse para formar
25 multiparticulados más pequeños que tienen un diámetro medio de partículas



tan bajo como de aproximadamente 40 μm . Un tamaño de partículas más pequeño suele dar lugar a una mejor "sensación en la boca" para el paciente.

Además, los procedimientos de la invención reducen el riesgo de que los multiparticulados se aglomeren entre sí. La etapa de atomización suele dar
5 lugar a gotas que se desplazan separándose entre sí durante la formación, permitiendo la formación de multiparticulados por separado entre sí.

Finalmente, los procedimientos de la presente invención típicamente dan como resultado partículas más lisas y más redondas con respecto a los multiparticulados formados por medios mecánicos. Esto tiene como resultado
10 mejores características de fluidez que a su vez facilitan el procesamiento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Como se usa en la presente invención, el término "aproximadamente" significa el valor especificado $\pm 10\%$ del valor especificado.

Las composiciones formadas mediante el procedimiento de la presente
15 invención comprenden una pluralidad de "multiparticulados". El término "multiparticulado" pretende abarcar una forma de dosificación que comprende una multiplicidad de partículas cuya totalidad representa la dosis terapéuticamente útil deseada de azitromicina. Las partículas generalmente son de un diámetro medio de aproximadamente 40 a aproximadamente 3000
20 μm , preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 μm , y más preferiblemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 μm . Se prefieren los multiparticulados porque pueden usarse en formas de dosificación a escala de acuerdo con el peso de un paciente individual en necesidad de tratamiento simplemente ajustando la masa de las partículas a escala en la
25 forma de dosificación para que correspondan al peso del paciente. También

son ventajosos porque permiten la incorporación de una gran cantidad de fármaco en una forma de dosificación sencilla tal como un sello que puede formularse en una suspensión que puede consumirse fácilmente por vía oral. Los multiparticulados también tienen numerosas ventajas terapéuticas con respecto a otras formas de dosificación, especialmente cuando se administran por vía oral, incluyendo (1) mejor dispersión en el tracto gastrointestinal (GI), (2) un tiempo de tránsito en el tracto GI más uniforme, y (3) una menor variabilidad inter- e intra-paciente.

Los ésteres de azitromicina pueden formarse durante el procedimiento de formación de multiparticulados, durante otras etapas de procesamiento requeridas para la fabricación de la forma de dosificación terminada, o durante el almacenamiento que sigue a la fabricación pero antes de la dosificación. Como las formas de dosificación de azitromicina pueden almacenarse durante un periodo de hasta dos años o incluso durante un periodo superior antes de la dosificación, se prefiere que la concentración de ésteres de azitromicina en la forma de dosificación almacenada no exceda de los valores anteriores antes de la dosificación.

Aunque los multiparticulados pueden tener cualquier forma y textura, se prefieren que sean esféricos, con una textura lisa en la superficie. Estas características físicas conducen a excelentes propiedades de flujo, mejoran la "sensación en la boca", facilitan la acción de tragar y facilitan el recubrimiento uniforme, si se requiere.

La invención es particularmente útil para administrar cantidades relativamente grandes de azitromicina a un paciente en una terapia de una sola dosis. La cantidad de azitromicina contenida en la forma de dosificación

multiparticulada es preferiblemente de al menos 250 mgA y puede ser de hasta 7 gA ("mgA" y "gA" significan miligramos y gramos de azitromicina activa en la forma de dosificación, respectivamente). La cantidad contenida en la forma de dosificación es preferiblemente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4 gA, más preferiblemente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 gA, y aún más preferiblemente de 1,8 a 2,2 gA. Para pacientes pequeños, por ejemplo, niños que pesan aproximadamente 30 kg o menos, la forma de dosificación multiparticulada puede ajustarse a escala de acuerdo con el peso del paciente; en un aspecto, la forma de dosificación contiene de aproximadamente 30 a aproximadamente 90 mgA/kg de peso corporal del paciente, preferiblemente de aproximadamente 45 a aproximadamente 75 mgA/kg, más preferiblemente, aproximadamente 60 mgA/kg.

Los multiparticulados formados mediante el procedimiento de la presente invención se diseñan para la liberación controlada de azitromicina después de la introducción en un medio de uso. Como se usa en este documento, "medio de uso" puede ser el medio *in vivo* del tracto GI de un mamífero, particularmente un ser humano, o el medio *in vitro* de una solución de ensayo. Las soluciones de ensayo ilustrativas incluyen soluciones acuosas a 37°C que comprenden (1) HCl 0,1 N, que simula fluido gástrico sin enzimas; (2) HCl 0,01 N, que simula fluido gástrico que evita la excesiva degradación ácida de azitromicina, y (3) KH_2PO_4 50 mM, ajustado a pH 6,8 usando KOH, que simula el fluido intestinal sin enzimas. Los inventores también han descubierto que una solución de ensayo *in vitro* que comprende Na_2HPO_4 100 mM, ajustada a pH 6,0 usando NaOH, proporciona un medio de discriminación para diferenciar entre diferentes formulaciones en función del perfil de disolución. Se ha

determinado que los ensayos de disolución *in vitro* en tales soluciones proporcionan un buen indicador de la actuación *in vivo* y de la biodisponibilidad. En este documento se describen más detalles de ensayos *in vitro* y de soluciones de ensayo.

- 5 De acuerdo con la presente invención, las velocidades de reacción para los excipientes pueden calcularse de forma que permitan al especialista en la técnica hacer una selección informada, siguiendo las directrices generales de que es deseable un excipiente que muestre una velocidad de formación de ésteres más lenta, aunque no se desea un excipiente que muestre una
- 10 velocidad de formación de ésteres más rápida.

Procedimiento de Coagulación en Estado Fundido

- El procedimiento básico usado en la presente invención comprende las etapas de (a) formar una mezcla en estado fundido que comprende azitromicina y un vehículo farmacéuticamente aceptable, (b) suministrar la
- 15 mezcla en estado fundido de la etapa (a) a un medio de atomización para formar gotas a partir de la mezcla en estado fundido, y (c) coagular las gotas de la etapa (b) para formar multiparticulados.

- La mezcla en estado fundido comprende azitromicina y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La azitromicina en la mezcla en estado fundido
- 20 puede disolverse en el vehículo, puede ser una suspensión de azitromicina cristalina distribuida en el vehículo en estado fundido, o cualquier combinación de tales estados o los estados que están entre medias. Preferiblemente, la mezcla en estado fundido es una suspensión homogénea de azitromicina cristalina en el vehículo en estado fundido donde la fracción de azitromicina
- 25 que se funde o se disuelve en el vehículo en estado fundido se mantiene

relativamente baja. Preferiblemente, en el vehículo en estado fundido se funde o disuelve menos de aproximadamente un 30% en peso de la azitromicina total. Se prefiere que la azitromicina esté presente como el dihidrato cristalino.

De esta manera, "mezcla en estado fundido", como se usa en este documento, se refiere a una mezcla de azitromicina y un vehículo calentado suficientemente como para que la mezcla se vuelva suficientemente fluida de manera que pueda transformarse en gotas o atomizarse. La atomización de la mezcla en estado fundido puede realizarse usando cualquiera de los procedimientos de atomización descritos más adelante. En general, la mezcla se funde en el sentido de que fluirá cuando se someta a una o más fuerzas tales como presión, cizallamiento y fuerza centrífuga, tal como la ejercida por una centrífuga o atomizador de disco giratorio. De esta manera, la mezcla de azitromicina/vehículo puede considerarse "en estado fundido" cuando cualquier porción de la mezcla se vuelva suficientemente fluida como para que la mezcla, en su conjunto, sea suficientemente fluida para atomizarse. En general, una mezcla es suficientemente fluida para la atomización cuando la viscosidad de la mezcla en estado fundido es menor de aproximadamente 20.000 mPa·s, preferiblemente menor de aproximadamente 15.000 mPa·s y aún más preferiblemente menor de aproximadamente 10.000 mPa·s. A menudo, la mezcla se funde cuando se calienta por encima del punto de fusión de uno o más de los componentes del vehículo, en los casos en los que el vehículo es suficientemente cristalino como para tener un punto de fusión relativamente marcado; o, cuando los componentes del vehículo son amorfos, por encima del punto de reblandecimiento de uno o más de los componentes del vehículo. Por lo tanto, la mezcla en estado fundido a menudo es una suspensión de

partículas sólidas en una matriz fluida. En una realización preferida, la mezcla en estado fundido comprende una mezcla de partículas de azitromicina sustancialmente cristalinas suspendidas en un vehículo que es sustancialmente fluido. En tales casos, una porción de la azitromicina puede disolverse en el
5 vehículo fluido y una porción del vehículo puede permanecer sólida.

Para formar la mezcla en estado fundido puede usarse prácticamente cualquier procedimiento. Un procedimiento implica calentar el vehículo en un depósito hasta que sea fluido y después añadir la azitromicina al vehículo en estado fundido. Generalmente, el vehículo se calienta a una temperatura de
10 aproximadamente 10°C o más por encima de la temperatura a la que se vuelve fluido. El procedimiento se realiza de forma que al menos una porción de la mezcla en estado fundido permanezca fluida hasta que se atomice. Una vez que el vehículo se ha vuelto fluido, la azitromicina puede añadirse al vehículo fluido o "masa fundida". Aunque la expresión "masa fundida" generalmente se
15 refiere específicamente a la transición de un material cristalino desde su estado cristalino a su estado líquido, lo que ocurre en su punto de fusión, y la expresión "en estado fundido" generalmente se refiere a tal material cristalino en su estado fluido, como se usa en este documento, las expresiones se usan en sentido más amplio, haciendo referencia en el caso "masa fundida" al
20 calentamiento de cualquier material o mezcla de materiales suficientemente como para que se vuelva fluido en el sentido de que pueda bombearse o atomizarse de una manera similar a un material cristalino en el estado fluido. De forma similar, " en estado fundido" se refiere a cualquier material o mezcla de materiales que está en tal estado fluido. Como alternativa, tanto la
25 azitromicina como el vehículo sólido pueden añadirse al depósito y la mezcla

puede calentarse hasta que el vehículo se haya hecho fluido.

Una vez que el vehículo se ha vuelto fluido y la azitromicina se ha añadido, la mezcla se combina para asegurar que la azitromicina se distribuye de una forma sustancialmente uniforme en dicha mezcla. La mezcla
5 generalmente se realiza usando medios mecánicos, tales como mezcladores superiores, mezcladores dirigidos magnéticamente y barras de agitación, mezcladores planetarios y homogeneizadores. Opcionalmente, el contenido del depósito puede bombearse hacia el exterior del depósito y a través de un mezclador estático o extrusor en serie y después devolverse al depósito. La
10 cantidad de cizallamiento usado para mezclar la alimentación en estado fundido debe ser suficientemente alta como para asegurar una distribución sustancialmente uniforme de la azitromicina en la mezcla en estado fundido.

Sin embargo, se prefiere que el cizallamiento no sea tan alto que cambie la forma de la azitromicina, es decir, como para hacer que una porción de la
15 azitromicina cristalina se vuelva amorfa o cambie a una nueva forma cristalina de azitromicina. Cuando la alimentación es una suspensión de azitromicina cristalina en el vehículo, también se prefiere que el cizallamiento no sea tal alto que reduzca sustancialmente el tamaño de partículas de los cristales de azitromicina. La solución de alimentación puede mezclarse desde unos pocos
20 minutos a varias horas, dependiendo el tiempo de mezcla de la viscosidad de la alimentación y de la solubilidad de la azitromicina en el vehículo. La formación de ésteres puede minimizarse adicionalmente impidiendo la disolución de la azitromicina hasta su límite de solubilidad normal limitando el tiempo de mezcla. Generalmente, se prefiere limitar el tiempo de mezcla hasta casi el
25 mínimo necesario para dispersar la azitromicina cristalina de una forma

sustancialmente uniforme a lo largo de todo el vehículo en estado fundido. Cuando se prepara la mezcla en estado fundido usando tal sistema de depósito en el que la composición contiene azitromicina en forma de solvato o hidrato cristalino, la azitromicina puede mantenerse en esta forma asegurando que la actividad del agua o el disolvente en la mezcla en estado fundido es suficientemente alta de tal forma que las aguas de hidratación o el solvato de los cristales de azitromicina no se retiren por disolución en el vehículo en estado fundido. Para mantener la actividad del agua o el disolvente en el vehículo en estado fundido elevada, es deseable mantener la atmósfera de fase gaseosa por encima de la mezcla de estado fundido a una alta actividad de agua o disolvente. Los inventores, han descubierto que cuando la azitromicina dihidrato cristalina entra en contacto con un vehículo en estado fundido seco y/o una atmósfera en fase gaseosa seca, puede disolverse en una mayor medida en el vehículo en estado fundido y también puede convertirse en otras formas amorfas o cristalinas menos estables de azitromicina, tal como el monohidrato. Un procedimiento para asegurar que la azitromicina dihidrato cristalina no se convierte en una forma cristalina amorfa gracias a la pérdida de agua de hidratación es humedecer el espacio superior del depósito de mezcla durante la mezcla. Como alternativa, puede añadirse una pequeña cantidad de agua, del orden del 30 al 100% en peso de la solubilidad de agua en el vehículo en estado fundido a la temperatura del procedimiento a la alimentación para asegurar que hay suficiente agua como para impedir la pérdida de la forma cristalina de la azitromicina dihidrato. La humidificación del espacio superior y la adición de agua a la alimentación también pueden combinarse y pueden obtenerse buenos resultados. Esto se describe con más

detalle en la Solicitud de Patente de Estados Unidos con el N° de Serie 60/527316, de cesión común con la presente, ("Procedimiento para Fabricar Multiparticulados Farmacéuticos", N° de Expediente del Mandatario PC25021), presentada el 4 de diciembre de 2003.

5 Un procedimiento alternativo para preparar la mezcla en estado fundido es usar dos depósitos, fundiendo un primer vehículo en un depósito y un segundo vehículo en el otro depósito. La azitromicina se añade a uno de estos depósitos y se mezcla como se ha descrito anteriormente. Deben tomarse las mismas precauciones con respecto a la actividad del agua en los depósitos con
10 tal sistema de depósito doble. Las dos masas fundidas después se bombean a través de un mezclador estático o extrusor en serie para producir una sola mezcla en estado fundido que se dirige al procedimiento de atomización descrito más adelante. Tal sistema doble tiene ventajas cuando uno de los excipientes tiene una alta reactividad con azitromicina o cuando los excipientes
15 son reactivos entre sí, tal como cuando un vehículo es un agente de reticulación que reacciona con el segundo vehículo para formar un multiparticulado reticulado. Un ejemplo de esto último es el uso de un agente de reticulación iónico con ácido algínico como excipiente.

Otro procedimiento que puede usarse para preparar la mezcla en estado
20 fundido es usar un sistema de depósito agitado continuamente. En este sistema, se añaden continuamente la azitromicina y el vehículo a un depósito calentado equipado con medios para la agitación continua, mientras que la mezcla en estado fundido se retira continuamente del depósito. El contenido del depósito se calienta suficientemente de forma que la temperatura del
25 contenido sea de aproximadamente 10°C o más por encima de la temperatura

a la que la mezcla en estado fundido se vuelve fluida. La azitromicina y el vehículo se añaden en tales proporciones que la alimentación en estado fundido retirada del depósito tenga la composición deseada. La azitromicina típicamente se añade en forma sólida y puede precalentarse antes de la
5 adición al depósito. Si se añade en una forma cristalina hidratada y precalentada, la azitromicina debe calentarse en condiciones con una actividad de agua suficientemente alta, típicamente de un 30 a un 100% de HR, para impedir la deshidratación y la posterior conversión de la forma de azitromicina cristalina como se ha indicado previamente. El vehículo también puede
10 precalentarse o incluso pre-fundirse antes de la adición al sistema de depósito agitado continuamente. Con tal sistema puede usarse una amplia diversidad de procedimientos de mezcla, tales como los descritos anteriormente.

La mezcla en estado fundido también puede formarse usando un molino continuo, tal como un molino Dyno®, donde la azitromicina sólida y el vehículo
15 se suministran a la cámara de trituración del molino que contiene un medio de trituración, tal como perlas con diámetros de 0,25 a 5 mm. La cámara de trituración típicamente tiene una cubierta exterior de forma que puede hacerse circular un fluido de calefacción o refrigeración alrededor de la cámara para controlar la temperatura de la cámara. La mezcla en estado fundido se forma
20 en la cámara de trituración, y sale de la cámara a través de un separador para retirar el medio de trituración de la mezcla en estado fundido.

Un procedimiento especialmente preferido para formar la mezcla en estado fundido es por medio de un extrusor. Por "extrusor" se entiende un dispositivo o conjunto de dispositivos que crea un extruido en estado fundido
25 por calor y/o fuerza de cizallamiento y/o produce un extruido mezclado

uniformemente a partir de una alimentación sólida y/o líquida (por ejemplo, en estado fundido). Tales dispositivos incluyen, pero sin limitación extrusores de un sólo tornillo; extrusores de doble tornillo, incluyendo extrusores co-rotatorios, contra-rotatorios, de engranaje y de no engranaje, extrusores de múltiples
5 tornillos; extrusores con émbolo, que constan de un cilindro caliente y un pistón para extruir la alimentación en estado fundido; extrusores de engranaje-bomba, que constan de una bomba de engranaje caliente generalmente que rota en sentido contrario, que simultáneamente calienta y bombea la alimentación en estado fundido; y extrusores de transportador. Los extrusores de transportador
10 comprenden un medio de transporte para transportar alimentaciones sólidas y/o en polvo, tal como un transportador de tornillo o un transportador neumático, y una bomba. Al menos una porción del medio transportador se calienta a una temperatura suficientemente alta para producir la mezcla en estado fundido. La mezcla en estado fundido opcionalmente puede dirigirse a
15 un depósito de acumulación, antes de dirigirse a una bomba, que dirige la mezcla en estado fundido a un atomizador. Opcionalmente, puede usarse un mezclador en serie antes o después de la bomba para asegurar que la mezcla en estado fundido es sustancialmente homogénea. En cada uno de estos extrusores, la mezcla en estado fundido se mezcla para formar un extruido
20 mezclado uniformemente. Tal mezcla puede realizarse por diversos medios mecánicos y de procesamiento, incluyendo elementos de mezcla, elementos de amasado, y mezcla por cizallamiento por flujo contra-corriente. De esta manera, en tales dispositivos, la composición se suministra al extrusor, que produce una mezcla en estado fundido que puede dirigirse al atomizador.

25 En una realización, la composición se suministra al extrusor en forma de

un polvo sólido. La alimentación en polvo puede prepararse usando procedimientos bien conocidos en la técnica para obtener mezclas en polvo con alta uniformidad del contenido. Véase *Remington's Pharmaceutical Sciences* (16ª ed. 1980). En general, es deseable que los tamaños de las

5 partículas de la azitromicina y el vehículo sean similares para obtener una mezcla uniforme. Sin embargo, esto no es esencial para la práctica satisfactoria de la invención.

Un ejemplo de un procedimiento para preparar la alimentación en polvo es el siguiente: en primer lugar, el vehículo se tritura de forma que su tamaño

10 de partículas sea aproximadamente igual que el de la azitromicina; a continuación, la azitromicina y el vehículo se mezclan en un mezclador en V durante 20 minutos; en la mezcla resultante después se deshacen los grumos para retirar las partículas grandes y finalmente se mezcla durante 4 minutos más. En algunos casos, es difícil triturar el vehículo hasta el tamaño de

15 partículas deseado ya que muchos de estos materiales tienden a ser sustancias cerosas y el calor generado durante el procedimiento de trituración puede provocar adherencias al equipo de trituración. En tales casos, pueden formarse partículas pequeñas del vehículo usando un procedimiento de coagulación en estado fundido, como se describe más adelante. Las partículas

20 de vehículo coaguladas resultantes después pueden mezclarse con la azitromicina para producir la alimentación para el extrusor.

Otro procedimiento para producir la alimentación en polvo al extrusor es fundir el vehículo en un depósito, mezclar con la azitromicina como se ha descrito anteriormente para el sistema de depósito, y después enfriar la mezcla

25 en estado fundido, produciendo una mezcla solidificada de azitromicina y

vehículo. Esta mezcla solidificada después puede triturarse hasta un tamaño de partículas uniforme y suministrarse al extrusor.

También puede usarse un sistema extrusor de dos alimentaciones para producir la mezcla en estado fundido. En este sistema, el vehículo y
5 azitromicina, ambos en forma de polvo, se suministran al extrusor a través del mismo puerto de alimentación o a través de puertos de alimentación diferentes. De esta manera, se elimina la necesidad de mezclar los componentes.

Como alternativa, el vehículo en forma de polvo puede suministrarse al extrusor en un punto, permitiendo que el extrusor funda al vehículo. Después
10 se añade la azitromicina al vehículo en estado fundido a través de una segunda parte del puerto de suministro de alimentación a lo largo de la longitud del extrusor, reduciendo de esta manera el tiempo de contacto de la azitromicina con el vehículo en estado fundido y reduciéndose adicionalmente de esta manera la formación de ésteres de azitromicina. Cuanto más cerca esté el
15 segundo puerto de suministro de alimentación del puerto de descarga del extrusor, menor será el tiempo de residencia de la azitromicina en el extrusor. Pueden usarse extrusores de múltiples alimentaciones cuando el vehículo comprende más de un excipiente.

En otro procedimiento, la composición está en forma de partículas
20 sólidas mayores o una masa sólida, en lugar de un polvo, cuando se suministra al extrusor. Por ejemplo, puede prepararse una mezcla solidificada como se ha descrito anteriormente y después moldearse para ajustarse al cilindro de un extrusor con émbolo y usarse directamente sin trituración.

En otro procedimiento, el vehículo primero puede fundirse, por ejemplo,
25 en un depósito y puede suministrarse al extrusor en forma fundida. La

azitromicina, típicamente en forma de polvo, después puede introducirse en el extrusor a través del mismo puerto de suministro o por un puerto de suministro diferente usado para suministrar el vehículo al extrusor. Este sistema tiene la ventaja de separar la etapa de fusión para el vehículo de la etapa de mezcla, reduciendo el contacto de la azitromicina con el vehículo en estado fundido y reduciendo adicionalmente la formación de ésteres de azitromicina.

En cada uno de los procedimientos anteriores, el extrusor debe diseñarse de manera que produzca una mezcla en estado fundido, preferiblemente con cristales de azitromicina distribuidos uniformemente en el vehículo. Generalmente, la temperatura del extruido debe ser de aproximadamente 10°C o más por encima de la temperatura a la que la azitromicina y la mezcla de vehículo se vuelven fluidos. En los casos en los que el vehículo es un único material cristalino, esta temperatura típicamente es de aproximadamente 10°C o más por encima del punto de fusión del vehículo. Las diversas zonas del extrusor deben calentarse a temperaturas apropiadas para obtener la temperatura deseada del extruido así como el grado deseado de mezcla o cizallamiento, usando procedimientos bien conocidos en la técnica. Como se ha indicado anteriormente para la mezcla mecánica, el nivel de cizallamiento preferiblemente es relativamente bajo, aunque suficiente para producir una mezcla en estado fundido sustancialmente uniforme.

En los casos en los que el vehículo tiene una alta reactividad con azitromicina, en la práctica el tiempo de residencia del material en el extrusor debe mantenerse tan corto como sea posible para limitar adicionalmente la formación de ésteres de azitromicina. En tales casos, el extrusor debe diseñarse de forma que el tiempo necesario para producir una mezcla en

estado fundido con la azitromicina cristalina distribuida uniformemente sea suficientemente corto como para que la formación de ésteres de azitromicina se mantenga a un nivel aceptable. En la técnica se conocen procedimientos para diseñar el extrusor para conseguir tiempos de residencia más cortos.

- 5 Después, el tiempo de residencia en el extrusor debe mantenerse suficientemente bajo como para que la formación del éster de azitromicina se mantenga a o por debajo de un nivel aceptable.

Como se ha descrito anteriormente para otros procedimientos de formación de la mezcla de alimentación en estado fundido, cuando se usa un
10 hidrato cristalino, tal como la forma de azitromicina dihidrato, será deseable mantener una alta actividad de agua en la mezcla de fármaco/vehículo para reducir la deshidratación de la azitromicina. Esto puede conseguirse añadiendo agua a la mezcla de alimentación en polvo o inyectando agua directamente en el extrusor dosificando una cantidad controlada de agua en un puerto de
15 liberación distinto. En cualquier caso, debe añadirse suficiente agua como para asegurar que la actividad de agua es suficientemente alta como para mantener la forma deseada de la azitromicina cristalina. Cuando la azitromicina está en la forma dihidrato cristalina, es deseable mantener la actividad de agua de cualquier material en contacto con la azitromicina en el intervalo del 30% HR al
20 100% HR. Esto puede conseguirse asegurando que la concentración de agua en el vehículo en estado fundido es del 30% al 100% de la solubilidad del agua en el vehículo en estado fundido a la temperatura de procedimiento máxima. En algunos casos, puede añadirse a la mezcla un pequeño exceso de agua por encima del límite de solubilidad en agua del 100%.

- 25 Una vez que se ha formado la mezcla en estado fundido, se suministra a

un atomizador que rompe la alimentación en estado fundido en pequeñas gotas. Puede usarse prácticamente cualquier procedimiento para suministrar la mezcla en estado fundido al atomizador, incluyendo el uso de bombas y diversos tipos de dispositivos neumáticos tales como recipientes presurizados o recipientes con pistón. Cuando se usa un extrusor para formar la mezcla en estado fundido, el propio extrusor puede usarse para suministrar la mezcla en estado fundido al atomizador. Típicamente, la mezcla en estado fundido se mantiene a una temperatura elevada mientras que se suministra la mezcla al atomizador para impedir la solidificación de la mezcla y mantener fluida la mezcla en estado fundido.

En general, la atomización se realiza de una de varias formas, incluyendo (1) por "presión" o boquillas de un sólo fluido; (2) por boquillas de dos fluidos, (3) por atomizadores centrífugos o de discos giratorios, (4) por boquillas ultrasónicas; (5) por boquillas de vibración mecánicas. Pueden encontrarse descripciones detalladas de procedimientos de atomización en Lefebvre, *Atomization and Sprays* (1989) o en *Perry's Chemical Engineers' Handbook* (7ª Ed. 1997).

Hay muchos tipos y diseños de boquillas de presión, que generalmente suministran la mezcla en estado fundido a alta presión a un orificio. La mezcla en estado fundido sale del orificio como un filamento o como una lámina fina que se rompe en filamentos, que posteriormente se rompen en gotas. La caída de presión de operación a través de la boquilla de presión varía de 100 kPa a 70000 kPa (manométrico), dependiendo de la viscosidad de la alimentación en estado fundido, el tamaño del orificio y el tamaño deseado de los multiparticulados.

En las boquillas de dos fluidos, la mezcla en estado fundido entra en contacto con una corriente de gas, típicamente aire o nitrógeno, que fluye a una velocidad suficiente para atomizar la mezcla en estado fundido. En configuraciones de mezcla interna, la mezcla en estado fundido y el gas se mezclan dentro de la boquilla antes de la descarga a través del orificio de la boquilla. En configuraciones de mezcla externa, un gas de alta velocidad fuera de la boquilla entra en contacto con la mezcla en estado fundido. La caída de presión de gas a través de tales boquillas de dos fluidos típicamente varía de 50 kPa a 1000 kPa (manométrico).

- 10 En atomizadores centrífugos, también conocidos como atomizadores rotatorios o atomizadores de disco giratorio, la mezcla en estado fundido se suministra a una superficie rotatoria, donde se obliga a extenderse por una fuerza centrífuga. La superficie de rotación puede tener varias formas, incluyendo los ejemplos de dichas formas: un disco plano, una copa, un disco de paletas y una rueda ranurada. La superficie del disco también puede calentarse para ayudar a la formación de los multiparticulados. Se observan varios mecanismos de atomización con atomizadores centrífugos de disco plano y copa, dependiendo del flujo de mezcla en estado fundido al disco, la velocidad de rotación del disco, el diámetro del disco, la viscosidad de la alimentación y la tensión superficial y densidad de la alimentación. A bajos caudales, la mezcla en estado fundido se extiende a través de la superficie del disco y cuando alcanza el borde del disco, forma una gota discreta, que después sale despedida desde el disco. Según aumenta el flujo de la mezcla en estado fundido al disco, la mezcla tiende a dejar el disco como un filamento, en lugar de como una gota discreta. El filamento posteriormente se rompe en
- 15
- 20
- 25

gotas con un tamaño bastante uniforme. A caudales incluso mayores, la mezcla en estado fundido deja el borde del disco como una lámina continua fina, que posteriormente se disgrega en filamentos y gotas de tamaño irregular. El diámetro de la superficie giratoria generalmente varía de 2 cm a 50 cm, y las
5 velocidades de rotación varían de 500 rpm a 100.000 rpm o más, dependiendo del tamaño deseado de los multiparticulados.

En boquillas ultrasónicas, la mezcla en estado fundido se suministra a través o sobre un transductor y cuerno, que vibra a frecuencias ultrasónicas, atomizando la mezcla en estado fundido en pequeñas gotas. En las boquillas
10 de vibración mecánicas, la mezcla en estado fundido se suministra a través de una aguja que vibra a una frecuencia controlada, atomizando la mezcla en estado fundido en pequeñas gotas. En ambos casos, el tamaño de partículas producidas se determina por el caudal de líquido, la frecuencia de ultrasonidos o vibración y el diámetro de orificio.

15 En una realización preferida, el atomizador es un atomizador centrífugo o de disco rotatorio, tal como el atomizador rotatorio FX1 100-mm fabricado por Niro A/S (Soeborg, Dinamarca).

La mezcla en estado fundido que comprende azitromicina y un vehículo se suministra al procedimiento de atomización como una mezcla en estado
20 fundido, como se ha descrito anteriormente. Preferiblemente, la alimentación está en estado fundido antes de la coagulación durante al menos 5 segundos, más preferiblemente al menos 10 segundos y aún más preferiblemente al menos 15 segundos para asegurar una homogeneidad adecuada de la masa fundida de fármaco / vehículo. También se prefiere que la mezcla en estado
25 fundido permanezca fundida durante un período no superior a

aproximadamente 20 minutos para limitar la formación de ésteres de azitromicina. Como se ha descrito anteriormente, dependiendo de la reactividad del vehículo elegido, puede ser preferible reducir adicionalmente el tiempo en el que la mezcla de azitromicina está en estado fundido hasta un período bien inferior a 20 minutos para limitar adicionalmente la formación de ésteres de azitromicina a un nivel aceptable. En tales casos, tales mezclas pueden mantenerse en el estado fundido durante menos de 15 minutos, y en algunos casos incluso durante menos de 10 minutos. Cuando se usa un extrusor para producir la alimentación en estado fundido, los tiempos anteriores se refieren al tiempo medio desde cuando el material se introduce en el extrusor hasta cuando se coagula la mezcla en estado fundido. Tales tiempos medios pueden determinarse por procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se añade una pequeña cantidad de colorante u otra sustancia indicadora a la alimentación mientras que el extrusor está funcionando en condiciones nominales. Después se recogen los multiparticulados coagulados a lo largo del tiempo y se analizan con respecto al colorante o a la sustancia indicadora, a partir del cual se determina el tiempo medio. En una realización particularmente preferida, la azitromicina se mantiene sustancialmente en el estado cristalino dihidrato. Para conseguir esto, la alimentación preferiblemente se hidrata por la adición de agua a una humedad relativa de al menos 30 % a la temperatura máxima de la mezcla en estado fundido.

Una vez que se ha atomizado la mezcla en estado fundido, las gotas se coagulan, típicamente por contacto con gas o líquido a una temperatura por debajo de la temperatura de solidificación de las gotas. Típicamente, es deseable que las gotas se coagulen en menos de aproximadamente 60

segundos, preferiblemente en menos de aproximadamente 10 segundos y más preferiblemente en menos de aproximadamente 1 segundo. A menudo, la coagulación a temperatura ambiente da como resultado una solidificación suficientemente rápida de las gotas para evitar una formación excesiva de éster de azitromicina. Sin embargo, la etapa de coagulación normalmente tiene lugar en un espacio cerrado para simplificar la recogida de los multiparticulados. En tales casos, la temperatura del medio de coagulación (gas o líquido) aumentará a lo largo del tiempo según se introducen las gotas en el espacio encerrado, conduciendo a la posible formación de ésteres de azitromicina. De esta manera, a menudo se hace circular un gas o líquido de refrigeración a través del espacio encerrado para mantener una temperatura de coagulación constante. Cuando el vehículo usado es muy reactivo con azitromicina, el tiempo durante el que la azitromicina se expone al vehículo en estado fundido debe mantenerse a un nivel aceptablemente bajo. En tales casos, el gas o líquido de refrigeración puede enfriarse a una temperatura inferior a la temperatura ambiente para promover la coagulación rápida, reduciendo de esta manera adicionalmente la formación de ésteres de azitromicina.

En realizaciones preferidas, la azitromicina en los multiparticulados está en forma de un hidrato cristalino, tal como el dihidrato cristalino. Para mantener la forma de hidrato cristalino y prevenir la conversión en otras formas cristalinas, la concentración de agua en la atmósfera o líquido de coagulación debe mantenerse alta para evitar la pérdida del agua de hidratación, como se ha indicado anteriormente. Generalmente, la humedad del medio de coagulación debe mantenerse al 30% HR o más para mantener la forma cristalina de la azitromicina.

Azitromicina

Los multiparticulados de la presente invención comprenden azitromicina. Preferiblemente, la azitromicina constituye desde aproximadamente un 5% en peso a aproximadamente un 90% en peso del peso total del multiparticulado, más preferiblemente de aproximadamente un 10% en peso a aproximadamente un 80% en peso, e incluso más preferiblemente de aproximadamente un 30% en peso a aproximadamente un 60% en peso del peso total de los multiparticulados.

Como se usa en este documento, "azitromicina" significa todas las formas amorfas y cristalinas de azitromicina, incluyendo todos los polimorfos, isomorfos, pseudomorfos, clatratos, sales, solvatos e hidratos de azitromicina, así como azitromicina anhidra. La referencia a azitromicina en términos de cantidades terapéuticas o en velocidades de liberación en las reivindicaciones es una referencia a azitromicina activa, es decir, la molécula de azalida no hidratada no salina que tiene un peso molecular de 749 g/mol.

Preferiblemente, la azitromicina de la presente invención es azitromicina dihidrato, que se describe en la patente de los Estados Unidos N° 6.268.489.

En las realizaciones alternativas de la presente invención, la azitromicina comprende una azitromicina no dihidrato, una mezcla de azitromicinas no dihidrato, o una mezcla de azitromicina dihidrato y azitromicinas no dihidrato. Los ejemplos de azitromicinas no dihidrato adecuadas incluyen, pero sin limitación, formas cristalinas alternas B, D, E, F, G, H, J, M, N, O, P, Q y R.

La azitromicina también existe como isomorfos de Familia I y Familia II, que son hidratos y/o solvatos de azitromicina. Las moléculas de disolvente en las cavidades tienen una tendencia al intercambio entre el disolvente y el agua

12

118

en condiciones específicas. Por lo tanto, el contenido de disolvente / agua de los isomorfos puede variar en cierta medida.

En la patente de Estados Unidos N° 4.474.768 se describe la forma B de azitromicina, un hidrato higroscópico de azitromicina.

5 En la publicación de patente de Estados Unidos n° 20030162730, de propiedad común con la presente, publicada el 28 de agosto de 2003, se describen las formas de azitromicina D, E, F, G, H, J, M, N, O, P, Q y R.

Las formas B, F, G, H, J, M, N, O y P pertenecen a la Familia I de azitromicina y tienen un grupo espacial $P2_1$ monoclinico con dimensiones de
10 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 $\beta = 109 \pm 2^\circ$.

La forma F de azitromicina es un solvato de azitromicina en etanol de fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 0,5C_2H_5OH$ en la estructura monocristalina y es un solvato de azitromicina monohidrato en hemi-etanol. La forma F se caracteriza
15 adicionalmente porque contiene un 2-5% en peso de agua y un 1-4% en peso de etanol con respecto al peso de las muestras en polvo. El monocristal de la forma F se cristaliza en un grupo espacial monoclinico, $P2_1$, conteniendo la unidad asimétrica dos moléculas de azitromicina, dos moléculas de agua y una molécula de etanol, como un monohidrato/hemi-etanolato. Es isomórfica a
todas las formas cristalinas de azitromicina de la Familia I. Los contenidos
20 teóricos de agua y etanol son del 2,3 y 2,9% en peso, respectivamente.

La forma G de azitromicina tiene la fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 1,5H_2O$ en la estructura monocristalina y es una azitromicina sesquihidrato. La forma G se caracteriza adicionalmente porque contiene un 2,5-6% en peso de agua y <1%
en peso de disolvente(s) orgánico(s) con respecto al peso en muestras en
25 polvo. La estructura monocristalina de la forma G consta de dos moléculas de

azitromicina y tres moléculas de agua por unidad asimétrica, que corresponde a un sesquihidrato con un contenido teórico de agua del 3,5% en peso. El contenido de agua de las muestras en polvo de la forma G varía de aproximadamente un 2,5 a aproximadamente un 6% en peso. El disolvente orgánico residual total es menor del 1% en peso del disolvente correspondiente usado para la cristalización.

La forma H de la azitromicina tiene la fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0,5C_3H_8O_2$ y puede caracterizarse como un solvato de azitromicina monohidrato hemi-1,2-propanodiol. La forma H es un solvato monohidrato/hemi-propilenglicol de la base libre de azitromicina.

La forma J de la azitromicina tiene la fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0,5C_3H_7OH$ en la estructura monocristalina, y es un solvato de hemi-n-propanol de azitromicina monohidrato. La forma J se caracteriza adicionalmente porque contiene un 2-5% en peso de agua y un 1-5% en peso de n-propanol con respecto al peso en muestras en polvo. El contenido de disolventes calculados es de aproximadamente un 3,8% en peso de n-propanol y de aproximadamente un 2,3% en peso de agua.

La forma M de la azitromicina tiene la fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0,5C_3H_7OH$ y es un solvato de hemi-isopropanol de azitromicina monohidrato. La forma M se caracteriza adicionalmente porque contiene un 2-5% en peso de agua y un 1-4% en peso de 2-propanol con respecto al peso en muestras en polvo. La estructura monocristalina de la forma M sería un monohidrato/hemi-isopropanolato.

La forma N de azitromicina es una mezcla de isomorfos de la Familia I. La mezcla puede contener porcentajes variables de isomorfos F, G, H, J, M y

122

120

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 variar del 1-5,3% en peso y el porcentaje total en peso de disolventes orgánicos puede ser del 2-5% en peso, constituyendo cada disolvente hasta un 0,5-4% en peso.

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

La forma P de azitromicina tiene la fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0,5C_5H_{12}O$ y es un solvato de hemi-*n*-pentanol de azitromicina monohidrato.

La forma Q es distinta de las Familias I y II, tiene la fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0,5C_4H_8O$ y es un solvato de hemi-tetrahidrofurano (THF) de azitromicina monohidrato. Contiene aproximadamente un 4% de agua y aproximadamente un 4,5% en peso de THF.

Las formas D, E y R pertenecen a la Familia II de azitromicina y contienen un grupo espacial $P2_1 2_1 2_1$ ortorrómbico con dimensiones de celdas 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 D de azitromicina tiene la fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_6H_{12}$ en su estructura monocristalina y es un solvato de monociclohexano de azitromicina monohidrato. La forma D se caracteriza adicionalmente porque contiene un 2-6% en peso de agua y un 3-12% en peso de ciclohexano con respecto al peso en 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 9,9% en peso, respectivamente.

La forma E de azitromicina tiene la fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_4H_8O$ y es un solvato de mono-THF de azitromicina monohidrato según el análisis del monocristal.

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

Otros ejemplos de azitromicina no dihidrato incluyen, pero sin limitación, un solvato de etanol de azitromicina o un solvato de isopropanol de azitromicina. En las patentes de Estados Unidos N° 6.365.574 y 6.245.903 y en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N° 20030162730, publicada el 28 de agosto de 2003, se describen ejemplos de tales solvatos de etanol e isopropanol de azitromicina.

Otros ejemplos de azitromicina no dihidrato incluyen, pero sin limitación, azitromicina monohidrato como se describe en las publicaciones de las solicitudes de patente de Estados Unidos N° 20010047089, publicada el 29 de noviembre de 2001, y 20020111318, publicada el 15 de agosto de 2002, así como las publicaciones de las solicitudes internacionales N° WO 01/00640, WO 01/49697, WO02/10181 y WO 02/42315.

Otros Ejemplos de azitromicina no dihidrato incluyen, pero sin limitación, azitromicina anhidra como se describe en la publicación de la solicitud de Patente de Estados Unidos N° 20030139583 publicada el 24 de Julio de 2003, y en la Patente de Estados Unidos N° 6.528.492

125

Los Ejemplos de sales de azitromicina adecuadas incluyen, pero sin limitación, las sales de azitromicina descritas en la Patente de Estados Unidos N° 4.474.768.

Preferiblemente, al menos un 70% en peso de la azitromicina de los
5 multiparticulados es cristalina. El grado de cristalinidad de azitromicina en los multiparticulados puede ser "sustancialmente cristalina", lo que significa que la cantidad de azitromicina cristalina en los multiparticulados es de al menos aproximadamente un 80%, "casi completamente cristalina", que significa que la cantidad de azitromicina cristalina es de al menos aproximadamente un 90%, o
10 "esencialmente cristalina", que significa que la cantidad de azitromicina cristalina en los multiparticulados es de al menos un 95%.

La cristalinidad de la azitromicina en los multiparticulados puede determinarse usando análisis de difracción de rayos X en polvo (PXRD). En un procedimiento ilustrativo, el análisis de PXRD puede realizarse en un
15 difractómetro Bruker AXS D8 advance. En este análisis, se empaquetan muestras de aproximadamente 500 mg en recipientes de muestra Lucite y la superficie de la muestra se alisa usando un portaobjetos de microscopio de vidrio para proporcionar una superficie de muestra consistentemente lisa que está nivelada con la parte superior del recipiente de la muestra. Se centrifugan
20 muestras en el plano ϕ a una velocidad de 30 rpm para minimizar los efectos de orientación de los cristales. La fuente de rayos X (S/B $KCu\alpha = 1,54 \text{ \AA}$) se hace funcionar a un voltaje de 45 kV y a una corriente de 40 mA. Los datos para cada muestra se recogen durante un período de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 minutos en modo de exploración del detector continuo a
25 una velocidad de exploración de aproximadamente 12 segundo/paso y un

122

tamaño de paso de 0,02°/paso. Los difractogramas se recogen en el intervalo 2θ de 10° a 16°.

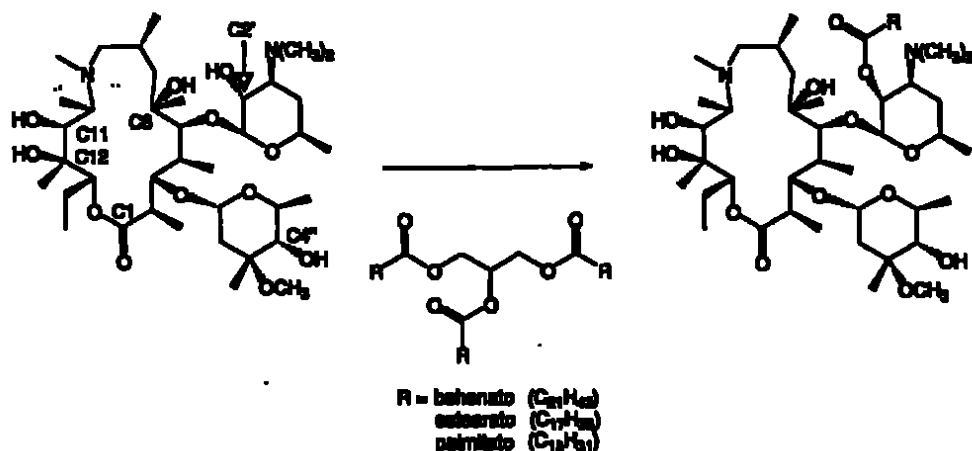
La cristalinidad de la muestra de ensayo se determina por comparación con patrones de calibración como se indica a continuación. Los patrones de calibración constan de mezclas físicas del 20% en peso/80% en peso de azitromicina/vehículo, y del 80% en peso/20% en peso de azitromicina/vehículo. Cada mezcla física se mezcla conjuntamente durante 15 minutos en un mezclador Turbula. Usando el software del instrumento, se integra el área bajo la curva del difractograma en el intervalo 2θ de 10° a 16° usando una línea base lineal. Este intervalo de integración incluye tantos picos específicos para azitromicina como sea posible mientras que excluye los picos relacionados con el vehículo. Además, se omite el pico específico de azitromicina grande a aproximadamente 10° de 2θ debido a la gran variabilidad entre exploraciones en su área integrada. Se genera una curva de calibración lineal del porcentaje de azitromicina cristalina frente al área bajo la curva del difractograma a partir de los patrones de calibración. La cristalinidad de la muestra de ensayo después se determina usando estos resultados de calibración y el área bajo la curva para la muestra de ensayo. Los resultados se presentan como porcentaje medio de cristalinidad de azitromicina (por masa de cristal).

Se prefiere la azitromicina cristalina ya que es más estable química y físicamente que la forma amorfa. La estabilidad química se debe al hecho de que en la forma cristalina, las moléculas de azitromicina se bloquean en una estructura tridimensional rígida que está a un bajo estado de energía termodinámico. La eliminación de una molécula de azitromicina de esta

estructura, por Ejemplo, para reaccionar con un vehículo, por lo tanto requerirá una cantidad considerable de energía. Además, las fuerzas del cristal reducen la movilidad de las moléculas de azitromicina en la estructura cristalina. El resultado es que la velocidad de reacción de azitromicina con sustituyentes ácido y éster en un vehículo se reduce significativamente en la azitromicina cristalina en comparación con las formulaciones que contienen azitromicina amorfa.

Formación de Ésteres de Azitromicina

Los ésteres de azitromicina pueden formarse por esterificación directa o transesterificación de los sustituyentes hidroxilo de la azitromicina. Por esterificación directa se entiende que un excipiente que tiene un resto ácido carboxílico puede reaccionar con los sustituyentes hidroxilo de la azitromicina para formar un éster de azitromicina. Por transesterificación se entiende que un excipiente que tiene un sustituyente éster puede reaccionar con los grupos hidroxilo, transfiriendo el carboxilato del vehículo a la azitromicina, dando como resultado también un éster de azitromicina. La síntesis intencionada de ésteres de azitromicina ha demostrado que los ésteres típicamente se forman en el grupo hidroxilo unido al carbono 2' (C2') del anillo de desosamina. Sin embargo, la esterificación en los hidroxilos unidos al carbono 4" del anillo de cladinosa (C4") o los hidroxilos unidos a los carbonos C6, C11 o C12 del anillo de macrólido también puede darse en formulaciones de azitromicina. A continuación se muestra un Ejemplo de una reacción de transesterificación de azitromicina con un triéster de glicerilo de ácidos grasos C₁₈ a C₂₂.



Típicamente, en tales reacciones, un sustituyente ácido o éster del excipiente puede reaccionar con una molécula de azitromicina, aunque es posible la formación de dos o más ésteres en una sola molécula de azitromicina. Una forma conveniente de evaluar el potencial de un excipiente de reaccionar con azitromicina para formar un éster de azitromicina es el número de moles o equivalentes de sustituyentes ácido o éster en el vehículo por gramo de azitromicina en la composición. Por Ejemplo, si un excipiente tiene 0,13 miliequivalentes (meq) de sustituyentes ácido o éster por gramo de azitromicina en la composición y todos estos sustituyentes ácido o éster reaccionan con azitromicina para formar ésteres de azitromicina mono-sustituida, entonces se formarían 0,13 meq de ésteres de azitromicina. Como el peso molecular de la azitromicina es de 749 g/mol, esto significa que aproximadamente 0,1 gramos de azitromicina se convertirían en un éster de azitromicina en la composición por cada gramo de azitromicina presente inicialmente en la composición. De esta manera, la concentración de ésteres de azitromicina en los multiparticulados sería del 10% en peso. Sin embargo, es poco probable que todos los sustituyentes ácido y éster en una composición

reaccionen para formar ésteres de azitromicina. Como se describe más adelante, cuanto mayor sea la cristalinidad de la azitromicina en el multiparticulado mayor podrá ser la concentración de sustituyentes ácido y éster en el excipiente y dará como resultado una composición con cantidades
5 aceptables de ésteres de azitromicina.

La velocidad de formación de ésteres de azitromicina R_e en % en peso/día para un excipiente dado a una temperatura T (°C) puede predecirse usando un modelo de reacción de orden 0, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$10 \quad R_e = C_{\text{ésteres}} + t \quad (I)$$

donde $C_{\text{ésteres}}$ es la concentración total de ésteres de azitromicina formados (% en peso) y t es el tiempo de contacto entre azitromicina y el excipiente en días a la temperatura T .

Un procedimiento para determinar la velocidad de reacción para formar
15 ésteres de azitromicina con el excipiente es el siguiente: el excipiente se calienta a una temperatura constante por encima de su punto de fusión y se añade un peso igual de azitromicina al excipiente en estado fundido, formando de esta manera una suspensión o solución de azitromicina en el excipiente en estado fundido. Después se extraen periódicamente muestras de la mezcla en
20 estado fundido y se analizan con respecto a la formación de ésteres de azitromicina usando los procedimientos descritos más adelante. Después, la velocidad de formación de éster puede determinarse usando la ecuación I presentada anteriormente.

Como alternativa, el excipiente y la azitromicina pueden mezclarse a una
25 temperatura por debajo de la temperatura de fusión del excipiente y la mezcla

puede almacenarse a una temperatura conveniente tal como 50°C. Pueden extraerse periódicamente muestras de la mezcla y analizarse con respecto a los ésteres de azitromicina como se describe más adelante. La velocidad de formación de ésteres después puede determinarse usando la ecuación 1
5 indicada anteriormente.

Pueden usarse varios procedimientos bien conocidos en la técnica para determinar la concentración de ésteres de azitromicina en multiparticulados. Un procedimiento ilustrativo es por análisis de cromatografía líquida de alta resolución/espectrometría de masas (CL/EM). En este procedimiento, la
10 azitromicina y cualquier éster de azitromicina se extraen de los multiparticulados usando un disolvente apropiado tal como metanol o alcohol isopropílico. Después, el disolvente de extracción puede filtrarse con un filtro de jeringa de nylon de 0,45 micrómetros para retirar cualquier partícula presente en el disolvente. Después, las diversas especies presentes en el disolvente de
15 extracción pueden separarse por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) usando procedimientos bien conocidos en la técnica. Se usa un espectrómetro de masas para detectar especies, calculando las concentraciones de azitromicina y ésteres de azitromicina a partir de las áreas de los picos del espectrómetro de masas basándose en un control de
20 azitromicina interno o externo. Preferiblemente, si se han sintetizado patrones auténticos de los ésteres, pueden usarse referencias externas a los ésteres de azitromicina. El valor de éster de azitromicina después se presenta como un porcentaje de la azitromicina total en la muestra.

Para satisfacer un contenido total de ésteres de azitromicina menor de aproximadamente un 10% en peso, la velocidad de formación de éster de azitromicina R_e en % en peso/día debe ser

$$R_e \leq 3,6 \times 10^8 \cdot e^{-7070(T+273)},$$

5 donde T es la temperatura en °C.

Para satisfacer el contenido total preferido de ésteres de azitromicina de menos de aproximadamente un 5% en peso, la velocidad de formación total de ésteres de azitromicina debe ser

$$R_e \leq 1,8 \times 10^8 \cdot e^{-7070(T+273)}.$$

10 Para satisfacer el contenido total más preferido de ésteres de azitromicina de menos de aproximadamente un 1% en peso, la velocidad de formación total de ésteres de azitromicina debería ser

$$R_e \leq 3,6 \times 10^7 \cdot e^{-7070(T+273)}.$$

15 Para satisfacer el contenido total de ésteres de azitromicina incluso más preferido de menos de aproximadamente un 0,5% en peso, la velocidad de formación total de ésteres de azitromicina debe ser

$$R_e \leq 1,8 \times 10^7 \cdot e^{-7070(T+273)}.$$

20 Para satisfacer el contenido total de ésteres de azitromicina incluso más preferido de menos de aproximadamente un 0,1% en peso, la velocidad de formación total de ésteres de azitromicina debe ser

$$R_e \leq 3,6 \times 10^6 \cdot e^{-7070(T+273)}.$$

Una forma conveniente para evaluar el potencial de la azitromicina de reaccionar con un excipiente para formar ésteres de azitromicina es averiguar el grado de sustitución con ácido/éster de los excipientes. Esto puede
25 determinarse dividiendo el número de sustituyentes ácido y éster en cada

molécula de excipiente por el peso molecular de cada molécula de excipiente produciendo el número de sustituyentes ácido y éster por gramo de cada molécula de excipiente. Como muchos excipientes adecuados son realmente mezclas de varios tipos de moléculas específicas, en estos cálculos pueden usarse valores medios de números de sustituyentes y peso molecular. La concentración de sustituyentes ácido y éster por gramo de azitromicina en la composición después puede determinarse multiplicando este número por la masa de excipiente en la composición y dividiendo por la masa de azitromicina en la composición. Por Ejemplo, el monoestearato de glicerilo



tiene un peso molecular de 358,6 g/mol y un sustituyente éster por mol. De esta manera, la concentración de sustituyentes por gramo de excipiente es 1 eq $\pm$ 358,6 g o 0,0028 eq/g de excipiente o 2,8 meq/g de excipiente. Si se forma un multiparticulado que contiene un 30% en peso de azitromicina y un 70% en peso de monoestearato de glicerilo, la concentración de sustituyentes éster por gramo de azitromicina sería

$$2,8 \text{ meq/g} \times 70/30 = 6,5 \text{ meq/g}$$

El cálculo anterior puede usarse para calcular la concentración de sustituyentes ácido y éster en cualquier excipiente candidato.

20 Sin embargo, en la mayoría de los casos, el excipiente candidato no está disponible en forma pura, y puede constituir una mezcla de varios tipos moleculares primarios así como pequeñas cantidades de impurezas o productos de degradación que podrían ser ácidos o ésteres. Además, muchos excipientes candidatos son productos naturales o proceden de productos naturales que pueden contener una amplia variedad de compuestos, haciendo

25

que los cálculos anteriores sean extremadamente difíciles, si no imposibles. Por estas razones, los inventores han descubierto que el grado de sustitución ácido/éster en tales materiales puede estimarse a menudo más fácilmente usando el Índice de Saponificación o el valor de saponificación del excipiente.

- 5 El Índice de Saponificación es el número de miligramos de hidróxido potásico requeridos para neutralizar o hidrolizar cualquier sustituyente ácido o éster presente en 1 gramo del material. La medición del Índice de Saponificación es una forma convencional de caracterizar muchos excipientes farmacéuticos disponibles en el mercado y el fabricante a menudo proporciona un Índice de
- 10 Saponificación del excipiente. El Índice de Saponificación no sólo responderá de los sustituyentes ácido y éster presentes en el propio excipiente, sino también de cualquier sustituyente presente debido a impurezas o productos de degradación en el excipiente. De esta manera, el Índice de Saponificación a menudo proporcionará una medición más precisa del grado de sustitución
- 15 ácido/éster en el excipiente

- Un procedimiento para determinar el Índice de Saponificación de un excipiente candidato es el siguiente. Se prepara una solución de hidróxido potásico añadiendo primero de 5 a 10 gramos de hidróxido potásico a un litro de etanol al 95% e hirviendo la mezcla en un condensador a reflujo durante
- 20 aproximadamente una hora. El etanol después se destila y se enfría a una temperatura por debajo de 15,5 °C. Mientras se mantiene el etanol destilado por debajo de esta temperatura, se disuelven 40 g de hidróxido potásico en el etanol, formando el reactivo alcalino. Después se añade una muestra de 4 a 5 g del excipiente a un matraz equipado con un condensador de reflujo. Después
- 25 se añade una muestra de 50 ml del reactivo alcalino al matraz y la mezcla se

hierva en condiciones de reflujo hasta que se completa la saponificación, generalmente durante aproximadamente una hora. La solución después se enfría y se añade 1 ml de solución de fenolftaleína (el 1% en etanol al 95%) a la mezcla y la mezcla se valora con HCl 0,5 N justo hasta que desaparece el color
5 rosa. Después, el Índice de Saponificación en mg de hidróxido potásico por gramo de material se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{Índice de Saponificación} = [28,05 \times (B-S)] + \text{peso de muestra}$$

donde B es el número de ml de HCl requeridos para valorar una muestra blanco (una muestra que no contiene excipiente) y S es el número de ml de
10 HCL requeridos para valorar la muestra. En Welcher, *Standard Methods of Chemical Analysis* (1975) se proporcionan más detalles de tal procedimiento para determinar el Índice de Saponificación de un material. La American Society for Testing and Materials (ASTM) también ha establecido
varios ensayos para determinar el Índice de Saponificación de diversos
15 materiales, tales como ASTM D1387-89, D94-00, y D558-95. Estos procedimientos también pueden ser apropiados para determinar el Índice de Saponificación para un excipiente potencial.

Para algunos excipientes, las condiciones de procesamiento usadas para formar los multiparticulados (por ejemplo, alta temperatura) pueden dar
20 como resultado un cambio en la estructura química del excipiente, que conduce posiblemente a la formación de sustituyentes ácidos y/o éster, por ejemplo, por oxidación. De esta manera, el Índice de Saponificación de un excipiente debe medirse después de haberse expuesto a las condiciones de procesamiento previstas para formar los multiparticulados. De esta manera, puede tenerse en

cuenta los productos de degradación potenciales procedentes del excipiente que pueden dar como resultado la formación de ésteres de azitromicina.

El grado de sustitución de ácido y éster en un excipiente puede calcularse a partir del Índice de Saponificación como se indica a continuación.

- 5 Dividiendo el Índice de Saponificación por el peso molecular del hidróxido potásico, 56,11 g/mol, se obtiene el número de milimoles de hidróxido potásico requeridos para neutralizar o hidrolizar cualquier sustituyente ácido o éster presente en un gramo del excipiente. Como un mol de hidróxido potásico neutralizará un equivalente de sustituyentes ácido o éster, dividiendo el Índice
- 10 de Saponificación por el peso molecular del hidróxido potásico también se obtiene el número de meq de sustituyentes ácido o éster presentes en un gramo de excipiente.

Por Ejemplo, el monoestearato de glicerilo puede obtenerse con un Índice de Saponificación de 165, como se especifica por el fabricante. De esta

15 manera, el grado de sustitución ácido/éster por gramo de monoestearato de glicerilo o su concentración de ácido/éster es

$$165 \div 56,11 = 2,9 \text{ meq/g excipiente.}$$

Usando el ejemplo anterior de una composición con un 30% en peso de azitromicina y un 70% en peso de monoestearato de glicerilo, la concentración

20 teórica de ésteres formados por gramo de azitromicina si reaccionara toda la azitromicina sería

$$2,9 \text{ meq/g} \times 70/30 = 6,8 \text{ meq/g.}$$

Cuando el multiparticulado comprende dos o más excipientes, debe usarse la concentración total de grupos ácido y éster en todos los excipientes

25 para determinar el grado de sustitución ácido/éster por gramo de azitromicina

en los multiparticulados. Por ejemplo, si el excipiente A tiene una concentración de sustituyentes ácido/éster [A] de 3,5 meq/g de azitromicina presente en la composición y el excipiente B tiene un [A] de 0,5 meq/g de azitromicina, y ambos están presentes en una cantidad del 50% en peso de la cantidad total
5 de excipiente en la composición, entonces la mezcla de excipientes tiene una [A] eficaz de $(3,5 + 0,5) \div 2$ o 2,0 meq/g de azitromicina. De esta manera, en la composición pueden usarse algunos excipientes que tienen grados mucho mayores de sustitución ácido/éster.

Los excipientes y vehículos útiles en la presente invención pueden
10 clasificarse en cuatro categorías generales (1) no reactivos; (2) de baja reactividad; (3) de reactividad moderada, y (4) muy reactivos con relación a su tendencia a formar ésteres de azitromicina. Cuando se usa un extrusor para formar la mezcla en estado fundido del vehículo, excipiente opcional y fármaco, el procedimiento de la presente invención es particularmente útil para formar
15 multiparticulados de azitromicina usando vehículos y excipientes opcionales moderadamente reactivos y muy reactivos siempre que el uso del extrusor permita usar temperaturas mucho más moderadas antes de la etapa de atomización.

Los vehículos y excipientes no reactivos generalmente no tienen
20 sustituyentes ácido o éster y carecen de impurezas que contengan ácidos o ésteres. En general, los materiales no reactivos tendrán una concentración de ácido/éster menor de 0,0001 meq/g de excipiente. Los vehículos y excipientes no reactivos son muy raros ya que la mayoría de los materiales contienen pequeñas cantidades de impurezas. Por lo tanto, los vehículos y excipientes no
25 reactivos deben estar por lo tanto muy purificados. Además, los vehículos y

excipientes no reactivos a menudo son hidrocarburos, ya que la presencia de otros elementos en el vehículo o excipiente puede conducir a impurezas de ácido o éster. La velocidad de formación de ésteres de azitromicina para vehículos y excipientes no reactivos es esencialmente 0, sin que se formen
5 ésteres de azitromicina en las condiciones descritas anteriormente para determinar la velocidad de reacción de azitromicina con un excipiente. Los ejemplos de vehículos y excipientes no reactivos incluyen formas muy purificadas de los siguientes hidrocarburos: cera sintética, cera microcristalina y cera de parafina.

10 Los vehículos y excipientes de baja reactividad tampoco tienen sustituyentes ácido o éster, pero a menudo contienen pequeñas cantidades de impurezas o productos de degradación que contienen sustituyentes ácido o éster. Generalmente, los vehículos y excipientes de baja reactividad tienen una
15 concentración de ácido/éster inferior a aproximadamente 0,1 meq/g de excipiente. Generalmente, los vehículos y excipientes de baja reactividad tendrán una velocidad de formación de ésteres de azitromicina inferior a aproximadamente 0,005% en peso/día cuando se miden a 100°C. Los ejemplos de excipientes de baja reactividad incluyen alcoholes de cadena larga tales como alcohol estearílico, alcohol cetílico y polietilenglicol; y celulósicos
20 sustituidos con éter, tales como celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa y etilcelulosa.

Los vehículos y excipientes de reactividad moderada suelen contener sustituyentes ácido o éster pero relativamente pocos en comparación con el peso molecular del excipiente. Generalmente, los vehículos y excipientes de
25 reactividad moderada tienen una concentración de ácido/éster de

aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,5 meq/g de excipiente. Los ejemplos incluyen ésteres de ácidos grasos de cadena larga tales como monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, derivados de aceite de ricino polietoxilados, dibehenato de glicerilo y
5 mezclas de mono, di y triaquil glicéridos, incluyendo mezclas de mono, di y tribehenato de glicerilo, triestearato de glicerilo, tripalmitato de glicerilo y aceites vegetales hidrogenados; y ceras tales como cera de carnauba y cera de abejas blanca y amarilla.

Los vehículos y excipientes muy reactivos normalmente tienen varios
10 sustituyentes ácido o éster o bajos pesos moleculares. Generalmente, los vehículos y excipientes muy reactivos tienen una concentración de ácido/éster superior a aproximadamente 3,5 meq/g de excipiente y tienen una velocidad de formación de ésteres de azitromicina superior a aproximadamente 40% en peso/día a 100°C. Los ejemplos incluyen ácidos carboxílicos tales como ácido
15 esteárico, ácido benzoico y ácido cítrico. Generalmente, la concentración de ácido/éster en vehículos y excipientes muy reactivos es tan alta que si estos vehículos o excipientes entran en contacto directo con azitromicina en la formulación, se forman concentraciones inaceptablemente altas de ésteres de azitromicina durante el procesamiento o almacenamiento de la composición.
20 De esta manera, tales vehículos y excipientes muy reactivos preferiblemente sólo se usan en combinación con un vehículo o excipiente con baja reactividad de forma que la cantidad total de grupos ácido y éster en los vehículos excipientes usados en el multiparticulado sea baja.

Vehículos

Los multiparticulados comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo debe ser compatible con los demás ingredientes de la composición y no perjudicial para su receptor. El vehículo funciona como una matriz para el multiparticado o para afectar a la velocidad de liberación de azitromicina desde el multiparticado o ambas cosas. Los vehículos generalmente constituirán de aproximadamente un 10% en peso a aproximadamente un 95% en peso del multiparticado, preferiblemente de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente 90% en peso del multiparticado y más preferiblemente de aproximadamente un 40% en peso a aproximadamente un 70% en peso de los multiparticulados, con respecto a la masa total del multiparticado. El vehículo es preferiblemente sólido a temperaturas de aproximadamente 40°C. Los inventores han descubierto que si el vehículo no es sólido a 40°C puede haber cambios en las características físicas de la composición a lo largo del tiempo, especialmente cuando se almacena a temperaturas elevadas tales como 40°C. De esta manera, se prefiere que el vehículo sea un sólido a una temperatura de aproximadamente 50°C, más preferiblemente de aproximadamente 60°C. Para facilitar el procesamiento, también se prefiere que el vehículo sea un fluido o un líquido (por ejemplo en estado fundido) a una temperatura por debajo de aproximadamente 130°C, preferiblemente por debajo de aproximadamente 115°C y más preferiblemente por debajo de aproximadamente 100°C. En una realización preferida, el vehículo tiene un punto de fusión que es menor que el punto de fusión de la azitromicina. Por ejemplo, la azitromicina dihidrato tiene un punto de fusión de 113°C a 115°C. De esta manera, cuando se usa azitromicina dihidrato en los

multiparticulados de la presente invención, se prefiere que el vehículo tenga un punto de fusión inferior a aproximadamente 113°C.

Los ejemplos de vehículos adecuados para uso en los multiparticulados de la presente invención incluyen ceras tales como cera sintética, cera
5 microcristalina, cera de parafina, cera de carnauba y cera de abejas; glicéridos tales como monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, derivados de aceite de ricino polietoxilados, aceites vegetales hidrogenados, mono, di o tribehenatos de glicerilo, triestearato de glicerilo, tripalmitato de glicerilo; alcoholes de cadena larga tales
10 como alcohol estearílico, alcohol cetílico y polietilenglicol y mezclas de los mismos.

Excipientes

Los multiparticulados opcionalmente pueden contener excipientes para ayudar a formar los multiparticulados, para afectar a la velocidad de liberación
15 de la azitromicina desde los multiparticulados o para otros fines conocidos en la técnica.

Los multiparticulados pueden incluir opcionalmente un potenciador de la disolución. Los potenciadores de la disolución aumentan la velocidad de disolución del fármaco del multiparticulado. En general, los potenciadores de la
20 disolución son compuestos anfífilos y generalmente son más hidrófilos que el vehículo. Los potenciadores de la disolución generalmente constituirán aproximadamente de un 0,1 a aproximadamente un 30% en peso de la masa total del multiparticulado. Los potenciadores de disolución ilustrativos incluyen alcoholes tales como alcohol estearílico, alcohol cetílico y polietilenglicol;
25 tensioactivos tales como poloxámeros (tales como poloxámero 188,

poloxámero 237, poloxámero 338 y poloxámero 407), sales docusato, polioxietilen alquil ésteres, derivados de aceite de ricino con polioxietileno, polisorbatos, polioxietilen alquil ésteres, lauril sulfato sódico y monoésteres de sorbitano; azúcares tales como glucosa, sacarosa, xilitol, sorbitol y maltitol; 5 sales tales como cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro de litio, cloruro cálcico, cloruro de magnesio, sulfato sódico, sulfato potásico, carbonato sódico, sulfato de magnesio y fosfato potásico; aminoácidos tales como alanina y glicina; y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el potenciador de la disolución es al menos un tensioactivo, y más preferiblemente, el potenciador 10 de la disolución es al menos un poloxámero.

Aunque no se desea limitación por ninguna teoría o mecanismo particular, se cree que los potenciadores de la disolución presentes en los multiparticulados afectan a la velocidad a la que el medio acuoso de uso penetra en el multiparticulado, afectando de esta manera a la velocidad a la 15 que se libera la azitromicina. Además, tales excipientes pueden mejorar la velocidad de liberación de azitromicina ayudando a la disolución en agua del propio vehículo, a menudo solubilizando el vehículo en micelas. En la solicitud de patente de Estados Unidos con el N° de serie 60/527319, de cediión común con la presente ("Controlled Release Multiparticulates Formed with Dissolution 20 Enhancers," ("Multiparticulados de liberación controlada formados con potenciador de la disolución"), número de expediente del mandatario PC25016), presentada el 4 de diciembre del 2003, se describen detalles adicionales de potenciadores de disolución y la selección de excipientes apropiados para multiparticulados de Azitromicina.

En los multiparticulados también pueden incluirse agentes que inhiben o retrasan la liberación de azitromicina de los multiparticulados. Tales agentes inhibidores de la disolución generalmente son hidrófobos. Los ejemplos de agentes inhibidores de la disolución incluyen: ceras de hidrocarburo tales como cera microcristalina y de parafina; y polietilenglicoles que tienen pesos moleculares mayores de aproximadamente 20.000 daltons.

Otra clase útil de excipientes que pueden incluirse opcionalmente en los multiparticulados incluyen materiales que se usan para ajustar la viscosidad de la alimentación en estado fundido usada para formar los multiparticulados.

10 Tales excipientes de ajuste de la viscosidad generalmente constituirán de un 0 a un 25% en peso del multiparticulado, con respecto a la masa total del multiparticulado. La viscosidad de la alimentación en estado fundido es una variable clave en la obtención de multiparticulados con una distribución estrecha de tamaño de partículas. Por ejemplo, cuando se emplea un

15 atomizador de disco giratorio, se prefiere que viscosidad de la mezcla en estado fundido sea al menos aproximadamente 1 mPa·s y menos de aproximadamente 10.000 mPa·s, más preferiblemente al menos 50 mPa·s y menos de aproximadamente 1000 mPa·s. Si la mezcla en estado fundido tiene una viscosidad fuera de estos intervalos preferidos, puede añadirse un

20 excipiente para ajustar la viscosidad para obtener una mezcla en estado fundido dentro del intervalo de viscosidad preferido. Los ejemplos de excipientes reductores de la viscosidad incluyen alcohol estearílico, alcohol cetílico, polietilenglicol de bajo peso molecular, por ejemplo, menor de aproximadamente 1000 daltons), alcohol isopropílico y agua. Los ejemplos de

25 excipientes para aumentar la viscosidad incluyen cera microcristalina, cera de

parafina, cera sintética, polietilenglicoles de alto peso molecular (por ejemplo, mayor de aproximadamente 5000 daltons), etilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, metil celulosa, dióxido de silicio, celulosa microcristalina, silicato de magnesio, azúcares y sales.

5 Pueden añadirse otros excipientes para ajustar las características de liberación de los multiparticulados o para mejorar el procesamiento y típicamente constituirán de un 0 a un 50% en peso del multiparticulado, con respecto a la masa total del multiparticulado. Por ejemplo, como la solubilidad de azitromicina en solución acuosa se reduce al aumentar el pH, puede
10 incluirse una base en la composición para reducir la velocidad a la que se libera la azitromicina en un medio de uso acuoso. Los ejemplos de bases que pueden incluirse en la composición incluyen fosfato sódico di y tribásico, fosfato cálcico di y tribásico, mono, di y trietanolamina, bicarbonato sódico y citrato sódico dihidrato así como otros óxidos, hidróxidos y sales fosfato, carbonato,
15 dicarbonato y citrato, incluyendo formas hidratadas y anhidras conocidas en la técnica. Para reducir la carga estática en los multiparticulados también pueden añadirse otros excipientes. Los ejemplos de tales agentes antiestáticos incluyen talco y dióxido de silicio. También pueden añadirse aromatizantes, colorantes y otros excipientes en sus cantidades habituales para sus fines
20 habituales.

En una realización, el vehículo y uno o más excipientes opcionales forman una solución sólida, lo que significa que el vehículo y uno o más excipientes opcionales forman una sola fase termodinámicamente estable. En tales casos, pueden usarse excipientes que no son sólidos a una temperatura
25 menor de aproximadamente 40°C, siempre que la mezcla de

vehículo/excipientes sea sólida a una temperatura de hasta aproximadamente 40°C. Esto dependerá del punto de fusión de los excipientes usados y de la cantidad relativa de vehículo incluida en la composición. Generalmente, cuanto mayor sea el punto de fusión de un excipiente, mayor será la cantidad de un
 5 excipiente de bajo punto de fusión que puede añadirse a la composición mientras se mantiene un vehículo en una fase sólida a 40°C o menos.

En otra realización, el vehículo y uno o más excipientes opcionales no forman una solución sólida, lo que significa que el vehículo y uno o más excipientes opcionales forman dos o más fases termodinámicamente estables.
 10 En tales casos, la mezcla de vehículo/excipientes puede estar completamente fundida a las temperaturas de procesamiento usadas para formar multiparticulados o un material puede ser sólido mientras que el/los otro(s) está(n) fundidos, dando como resultado una suspensión de un material en la mezcla en estado fundido.

15 Cuando el vehículo y uno o más excipientes opcionales no forman una solución sólida pero se desea una, por ejemplo, para obtener un perfil de liberación controlada específico, puede incluirse un excipiente adicional en la composición para producir una solución sólida que comprenda el vehículo, uno o más excipientes opcionales y el excipiente adicional. Por ejemplo, puede ser
 20 deseable usar un vehículo que comprende cera microcristalina y un poloxámero para obtener un multiparticulado con el perfil de liberación deseado. En tales casos, no se forma una solución sólida, en parte debido a la naturaleza hidrófoba de la cera microcristalina y la naturaleza hidrófila del poloxámero. Incluyendo una pequeña cantidad de un tercer componente tal
 25 como alcohol estearílico en la formulación, puede obtenerse una solución

145

sólida que da como resultado un multiparticulado con el perfil de liberación deseado.

En una realización, la azitromicina tiene una baja solubilidad en el vehículo en estado fundido. Esta baja solubilidad limitará la formación de la
5 azitromicina amorfa durante el procedimiento de formación del multiparticulado, dando como resultado composiciones con bajas concentraciones de ésteres de azitromicina. Por "solubilidad en el vehículo en estado fundido" se entiende la masa de azitromicina disuelta en el vehículo dividido por la masa total de vehículo y azitromicina disuelta a las condiciones de procesamiento a las que
10 se forma la mezcla en estado fundido. Preferiblemente, la solubilidad de azitromicina en el vehículo es menor de aproximadamente un 20% en peso, más preferiblemente menor de aproximadamente un 10% en peso y aún más preferiblemente menor de aproximadamente un 5% en peso. La solubilidad de azitromicina en un vehículo en estado fundido puede medirse añadiendo
15 lentamente azitromicina cristalina a una muestra en estado fundido del vehículo y determinando el punto en el que ya no se disuelve azitromicina en la muestra en estado fundido, visualmente o por medio de técnicas analíticas cuantitativas, tales como dispersión de luz. Como alternativa, puede añadirse un exceso de azitromicina cristalina a una muestra del vehículo en estado fundido para
20 formar una suspensión. Esta suspensión después puede filtrarse o centrifugarse para retirar toda la azitromicina cristalina no disuelta y la cantidad de azitromicina disuelta en la fase líquida puede medirse usando técnicas cuantitativas convencionales, tales como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Cuando se realizan estos ensayos, la actividad de agua en
25 el vehículo, atmósfera o gas a la que se expone la azitromicina debe

mantenerse suficientemente alta de forma que la forma cristalina de la azitromicina no cambie durante el ensayo, como se ha mencionado anteriormente.

Cuando la azitromicina tiene una alta solubilidad en el vehículo a la
5 temperatura de procesamiento, la azitromicina disuelta es más reactiva que la azitromicina cristalina. De esta manera, en tales casos, la concentración de vehículo de sustituyentes ácido/éster debe ser baja de forma que los multiparticulados de azitromicina formados tengan concentraciones aceptablemente bajas de ésteres de azitromicina. Preferiblemente, cuando la
10 solubilidad de azitromicina en el vehículo a la temperatura de procesamiento es menor de aproximadamente un 20% en peso y el resto de la azitromicina en la composición es cristalina, el grado de sustitución ácido/éster en el vehículo debe ser menor de aproximadamente 1,0 meq/g de azitromicina en la composición. Es decir, si la composición contiene 1 g de azitromicina, el
15 número total de equivalentes de sustituyentes ácido y éster en el vehículo debe ser menor de aproximadamente 1 meq, más preferiblemente, el grado de sustitución ácido/éster en el vehículo debe ser menor de aproximadamente 0,2 meq/g de azitromicina, incluso más preferiblemente menor de aproximadamente 0,1 meq/g de azitromicina y aún más preferiblemente menor
20 de aproximadamente 0,02 meq/g.

Los inventores han descubierto que para multiparticulados con una cantidad aceptable de ésteres de azitromicina, es decir, menor de aproximadamente un 10% en peso, hay una relación de compensación entre la concentración de sustituyentes ácido y éster en el vehículo y la cristalinidad de
25 la azitromicina en los multiparticulados. En general, cuanto mayor es la

cristalinidad de la azitromicina en los multiparticulados, mayor puede ser el grado de la sustitución ácido/éster del vehículo para obtener multiparticulados con cantidades aceptables de ésteres de azitromicina. Esta relación puede cuantificarse por la siguiente expresión matemática:

5

$$[A] \leq 0,4/(1-x) \quad (II)$$

donde [A] es la concentración total de sustitución ácido/éster en el vehículo en meq/g de azitromicina y es menor o igual a 2 meq/g, y x es la fracción en peso de la azitromicina en la composición que es cristalina. Cuando el vehículo
10 comprende más de un excipiente, el valor de [A] se refiere a la concentración total de sustitución ácido/éster en todos los excipientes que constituyen el vehículo, en unidades de meq/g de azitromicina.

Para multiparticulados más preferibles que tienen menos de aproximadamente el 5% en peso de ésteres de azitromicina, la azitromicina y el
15 vehículo cumplirán la siguiente expresión:

$$[A] \leq 0,2/(1-x) \quad (III)$$

Para multiparticulados incluso más preferibles que tienen menos de aproximadamente el 1% en peso de ésteres de azitromicina, la azitromicina y el vehículo cumplirán la siguiente expresión:

20

$$[A] \leq 0,04/(1-x) \quad (IV)$$

Para multiparticulados incluso aún más preferibles que tienen menos de aproximadamente el 0,5% en peso de ésteres de azitromicina, la azitromicina y el vehículo cumplirán la siguiente expresión:

$$[A] \leq 0,02/(1-x) \quad (V)$$

Para multiparticulados más preferibles que tienen menos de aproximadamente el 0,1% en peso de ésteres de azitromicina, la azitromicina y el vehículo cumplirán la siguiente expresión:

$$[A] \leq 0,004/(1-x) \quad (VI)$$

- 5 A partir de las expresiones matemáticas anteriores (II)-(VI), puede determinarse la compensación entre el grado de sustitución de ácido/éster del vehículo y la cristalinidad de la azitromicina en la composición. En cualquier caso, se prefiere no usar vehículos con concentraciones ácido/éster de más de 3,5 meq/g de azitromicina, ya que tales altos grados de sustitución de
- 10 ácido/éster a menudo conducirán a composiciones que contienen concentraciones inaceptablemente altas de ésteres de azitromicina.

En una realización, el multiparticulado comprende de aproximadamente un 20 a aproximadamente un 75% en peso de azitromicina, de aproximadamente un 25 a aproximadamente un 80% en peso de un vehículo y

15 de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 30% en peso de un potenciador de la disolución con respecto a la masa total del multiparticulado.

En una realización más preferida, el multiparticulado comprende de aproximadamente un 35% en peso a aproximadamente un 55% en peso de azitromicina; de aproximadamente un 40% en peso a aproximadamente un

20 65% en peso de un excipiente seleccionado entre ceras tales como cera sintética, cera microcristalina, cera de parafina, cera de carnauba y cera de abejas; glicéridos tales como monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, derivados de aceite de ricino polietoxilados, aceites vegetales hidrogenados, mono, di o tribehenatos de

25 glicerilo, triestearato de glicerilo, tripalmitato de glicerilo y mezclas de los

mismos; y de aproximadamente un 0,1% en peso a aproximadamente un 15% en peso de un potenciador de la disolución seleccionado entre tensioactivos, tales como poloxámeros, polioxietilen alquil éteres, polietilenglicol, polisorbatos, polioxietilen alquil ésteres, lauril sulfato sódico y monoésteres de sorbitano; 5 alcoholes tales como alcohol estearílico, alcohol cetílico y polietilenglicoles; azúcares tales como glucosa, sacarosa, xilitol, sorbitol y maltitol; sales tales como cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro de litio, cloruro cálcico, cloruro de magnesio, sulfato sódico, sulfato potásico, carbonato sódico, sulfato de magnesio y fosfato potásico; aminoácidos tales como alanina y glicina; y 10 mezclas de los mismos.

En otra realización, los multiparticulados obtenidos por el procedimiento de la presente invención comprenden (a) azitromicina; (b) un vehículo de glicérido que tiene al menos un sustituyentes alquilato de 16 o más átomos de carbono; (c) un poloxámero. Al menos un 70% en peso del fármaco en el 15 multiparticulado es cristalino. La elección de estos excipientes de vehículo particulares permite un control preciso de la velocidad de liberación de la azitromicina en un amplio intervalo de velocidades de liberación. Pequeños cambios en las cantidades relativas del vehículo de glicérido y el poloxámero dan como resultado grandes cambios en la velocidad de liberación del fármaco. 20 Esto permite controlar precisamente la velocidad de liberación del fármaco del multiparticulado seleccionando la relación apropiada entre fármaco, vehículo de glicérido y poloxámero. Estos materiales de matriz tienen la ventaja adicional de liberar casi todo el fármaco del multiparticulado. Tales multiparticulados se describen con más detalle en la solicitud de Patente de Estados Unidos con el 25 N° de Serie 60/527329, de cesión común con la presente ("Multiparticulate

Crystalline Drug Compositions Having Controlled Release Profiles
("Composiciones de fármaco Cristalino Multiparticulado que tienen Perfiles de Liberación Controlada") número de expediente del mandatario PC25020), presentada el 3 de diciembre de 2003.

- 5 En un aspecto, los multiparticulados están en forma de una matriz que no se disgrega. Por "matriz que no se disgrega" se entiende que al menos una porción del vehículo no se disuelve o disgrega después de la introducción del multiparticulado en un medio acuoso de uso. En tales casos, la azitromicina y opcionalmente una porción de los vehículos o excipientes opcionales, por
- 10 ejemplo, un potenciador de la disolución, se liberan del multiparticulado por disolución. Al menos una porción del vehículo no se disuelve o disgrega y se excreta cuando el medio de uso es *in vivo*, o permanece suspendido en una solución de ensayo cuando el medio de uso es *in vitro*. En este aspecto, se prefiere que el vehículo tenga una baja solubilidad en el medio acuoso de uso.
- 15 Preferiblemente la solubilidad del vehículo en el medio acuoso de uso es menor de aproximadamente 1 mg/ml, más preferiblemente menor de aproximadamente 0,1 mg/ml y aún más preferiblemente menor de aproximadamente 0,01 mg/ml. Los ejemplos de vehículos de baja solubilidad adecuados incluyen ceras, tales como cera sintética, cera microcristalina y cera
- 20 de parafina, cera de carnauba y cera de abejas; glicéridos tales como monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, mono, di o tribehenatos de glicerilo, triestearato de glicerilo, tripalmitato de glicerilo y mezclas de los mismos.

Liberación Controlada

Las composiciones multiparticuladas obtenidas por el procedimiento de la presente invención están diseñadas para la liberación controlada de azitromicina después de la introducción en un medio de uso. Por "liberación controlada" se entiende liberación sostenida, liberación retrasada y liberación sostenida con un tiempo de retraso. La composición puede funcionar realizando la liberación de azitromicina a una velocidad suficientemente lenta como para mejorar los efectos secundarios. La composición también puede liberar la mayor parte de la azitromicina en la porción del tracto gastrointestinal distal al duodeno. En lo siguiente, la referencia a "azitromicina" en términos de cantidades terapéuticas o en velocidades de liberación es la referencia a la azitromicina activa, es decir, la molécula de macrólido no hidratada, no salina que tiene un peso molecular de 749 g/mol.

En un aspecto, las composiciones formadas por el procedimiento de la invención liberan la azitromicina de acuerdo con los perfiles de liberación indicados en la patente de Estados Unidos N° 6.068.859 de cesión común con la presente.

En otro aspecto, las composiciones formadas por el procedimiento de la invención, después de la administración de una forma de dosificación que contiene la composición a un medio de ensayo tamponado agitado que comprende 900 ml de tampón Na_2HPO_4 , pH 6,0 a 37°C, libera azitromicina en el medio de ensayo en la siguiente proporción: (i) de aproximadamente un 15 a aproximadamente un 55% en peso, pero no más de 1,1 gA de la azitromicina en la forma de dosificación a 0,25 horas; (ii) de aproximadamente un 30 a aproximadamente un 75% en peso, pero no más de 1,5 gA, preferiblemente no más de 1,3 gA de la azitromicina en la forma de dosificación a 0,5 horas; (iii)

más de aproximadamente de un 50% en peso de la azitromicina en la forma de dosificación a una hora después de la administración al medio de ensayo tamponado. Además, las formas de dosificación que contienen las composiciones de la invención presentan un perfil de liberación de azitromicina
5 para un paciente en ayunas que consigue una concentración máxima de azitromicina en sangre de al menos 0,5 µg/ml en al menos 2 horas desde la dosificación y un área bajo la curva de concentración de azitromicina en sangre frente al tiempo de al menos 10 µg-h/ml a las 96 horas de la dosificación.

Los multiparticulados obtenidos por el procedimiento de la presente
10 invención pueden mezclarse o combinarse con uno o más materiales farmacéuticamente aceptables para formar una forma de dosificación adecuada. Las formas de dosificación adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, sellos, polvos orales para constitución y similares.

Los multiparticulados también pueden dosificarse con agentes de
15 alcalinización para reducir la incidencia de efectos secundarios. La expresión "agentes de alcalinización", como se usa en este documento, significa uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que elevarán el pH en una suspensión constituida o en el estómago de un paciente después de administrarse por vía oral a dicho paciente. Los agentes de alcalinización
20 incluyen, por ejemplo, antiácidos así como otras (1) bases orgánicas e inorgánicas (2) sales de ácidos orgánicos e inorgánicos fuertes, (3) sales de ácidos orgánicos e inorgánicos débiles, (4) tampones, farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de agentes de alcalinización incluyen, pero sin limitación, sales de aluminio tales como silicato de magnesio y aluminio; sales
25 de magnesio tales como carbonato de magnesio, trisilicato de magnesio,



silicato de magnesio y aluminio, estearato de magnesio; sales de calcio tales como carbonato cálcico; bicarbonatos tales como bicarbonato cálcico y bicarbonato sódico; fosfatos tales como fosfato cálcico monobásico, fosfato cálcico dibásico, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico tribásico (TSP), fosfato potásico dibásico, fosfato potásico tribásico; hidróxidos metálicos tales como hidróxido de aluminio, hidróxido sódico e hidróxido de magnesio; óxidos metálicos tales como óxido de magnesio, *N*-metil glucamina; arginina y sales de la misma; aminas tales como monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina y tris(hidroxi metil)aminometano (TRIS); y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, el agente de alcalinización es TRIS, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, fosfato sódico dibásico, TSP, fosfato potásico dibásico, fosfato potásico tribásico o una combinación de los mismos. Más preferiblemente el agente de alcalinización es una combinación de TSP e hidróxido de magnesio. Los agentes de alcalinización se describen con más detalle para multiparticulados que contienen azitromicina en la solicitud de Patente de Estados Unidos con el N° de serie 80/527084 de cesión común con la presente ("Azithromycin Dosage Forms With Reduced Side Effects, ("Formas de Dosificación de Azitromicina con Efectos Secundarios Reducidos"), número de expediente del mandatario N° PC25240), presentada el 4 de diciembre de 2003.

Los multiparticulados obtenidos por el procedimiento de la presente invención pueden tratarse posteriormente para mejorar la cristalinidad del fármaco y/o la estabilidad del multiparticulado. En una realización, los multiparticulados comprenden azitromicina y al menos un vehículo, teniendo el vehículo un punto de fusión de T_m grados centígrados. Los multiparticulados se

tratan después de su formación por al menos uno de (I) calentamiento de los
multiparticulados a una temperatura de al menos aproximadamente 35°C y
menos de aproximadamente (T_m °C - 10°C) y (II) exposición de los
multiparticulados a un agente potenciador de la movilidad. Esta etapa de post-
5 tratamiento tiene como resultado un aumento de la cristalinidad del fármaco en
los multiparticulados y típicamente una mejora en al menos una de las
siguientes propiedades: estabilidad química, estabilidad física y estabilidad de
disolución de los multiparticulados. En la solicitud de patente de Estados
Unidos con el N° de serie 60/527245, de cesión común con la presente
10 ("Multiparticulate Compositions with Improved Stability", Attorney Docket No
PC11990 ("Composiciones Multiparticuladas con Mejor Estabilidad"),
expediente del mandatario N° PC 11900) presentada el 4 de diciembre del
2003, se describen con más detalle procedimientos de postratamiento.

Sin la elaboración adicional, se cree que un especialista habitual en la
15 técnica puede, usando la descripción anterior, utilizar la presente invención en
su mayor medida. Por lo tanto, las siguientes realizaciones específicas deben
considerarse simplemente de forma ilustrativa y no restrictiva del alcance de la
invención. Los especialistas habituales en la técnica entenderán que pueden
usarse variaciones conocidas de las condiciones y procedimientos de los
20 siguientes ejemplos.

Ejemplos de Investigación 1-3

Se estudió la tendencia de la azitromicina a formar ésteres en masas
fundidas a diferentes temperaturas y durante diferentes períodos de tiempo. Se
depositó una mezcla de behenatos de glicerilo (del 13 a 21% en peso de
25 monobehenato, del 40 al 60% en peso de dibehenato y del 21 al 35% en peso

de tribehenato) COMPRITOL 888 ATO. de Gattefosse Corporation of Paramus Nueva Jersey) en muestras de 2,5 g en viales de vidrio y se fundió en un baño de aceite con la temperatura controlada a 100°C (Ejemplo 1), a 90°C (Ejemplo 2), y a 80°C (Ejemplo 3). Después, a cada una de estas 3 masas fundidas se le
5 añadieron 2,5 g de azitromicina dihidrato formando de esta manera una suspensión de la azitromicina en el COMPRITOL 888 ATO en estado fundido. Después de agitar la suspensión durante 15 minutos, se retiró una muestra de 50 a 100 mg de la suspensión de cada una de las muestras en estado fundido y se coaguló dejando que se enfriara a temperatura ambiente. Continuando la
10 agitación de cada suspensión se recogieron muestras adicionales a los 30, 60, y 120 minutos después de la formación de la suspensión. Todas las muestras recogidas se almacenaron a -20°C hasta que se analizaron.

Se identificaron ésteres de azitromicina en cada muestra por un análisis de cromatografía líquida/espectrometría de masas (CL/EM) usando un
15 espectrómetro de masas Finnegan LCQ Classic. Se prepararon muestras que tenían una concentración de azitromicina de 1,25 mg/ml por extracción con alcohol isopropílico y se sonicaron durante 15 minutos. Las muestras después se filtraron con un filtro de jeringa de nylon de 0,45 micrómetros, y después se analizaron por HPLC usando una columna de HPLC Hypersil BDS C18 4,6 mm
20 x 250 mm (5 µm) en un cromatógrafo líquido Hewlett Packard HP 1100. La fase móvil empleada para la elución de la muestra fue un gradiente de alcohol isopropílico y tampón acetato amónico 25 mM (pH de aproximadamente 7) de la siguiente composición: condiciones iniciales de 50/50 (v/v) de alcohol isopropílico/acetato amónico; después el porcentaje de alcohol isopropílico se
25 aumentó al 100% durante 30 min y se mantuvo al 100% durante 15 minutos

más. El caudal fue de 0,80 ml/min. El procedimiento usó un volumen de inyección de 75 µl y una temperatura de columna de 43°C.

Se usó CL/EM para la detección con una fuente de ionización química a presión atmosférica (IQPA) usada en modo de ión positivo con control selectivo
5 del ion. Se calculó la formación de éster de azitromicina a partir de las áreas de los picos del espectrómetro de masas basándose en un control de azitromicina. Los valores del éster de azitromicina se presentan como porcentajes de la azitromicina total en la muestra. Los resultados de los ensayos se presentan en la Tabla 1 e indican que cuanto más tiempo estaba la azitromicina en la
10 suspensión en estado fundido y cuanto mayor era la temperatura de la masa fundida, mayor era la concentración de ésteres de azitromicina.

Tabla 1

Ejemplo de Investigación	Temperatura de la Masa Fundida	Tiempo de Exposición (min)	Concentración de Ester (% en peso)
1	100°C	0	0,00
		15	0,13
		30	0,34
		60	0,38
		120	0,92
2	90°C	0	0,00
		15	0,09
		30	0,19
		60	0,35
		120	0,49
3	80°C	0	0,00
		15	0,05
		30	0,13
		60	0,15
		120	0,38

Estos datos después se ajustaron a la ecuación I anterior para describir la velocidad de formación de éster de azitromicina R_e en % en peso/día a la temperatura de la masa fundida usada

$$R_e = C_{\text{ésteres}} + t.$$

Las velocidades de reacción calculadas a partir de los datos de la Tabla 1 se presentan en la Tabla 2

Tabla 2

Ejemplo de Investigación	Temperatura de la Masa Fundida (°C)	R _e (% en peso/día)
1	100°C	10,4
2	90°C	5,8
3	80°C	4,4

Ejemplos de Investigación 4-25

Se estudió la tendencia de la azitromicina a formar ésteres en masas fundidas a diferentes temperaturas y durante diferentes periodos de tiempo. Los Ejemplos de Investigación 4-25 se prepararon como los Ejemplos 1-3 con la excepción de que se usó una diversidad de excipientes, temperaturas y tiempos de exposición diferentes, como se indica en la Tabla 3. La composición química de los diversos vehículos investigados es como se indica a continuación: MYVAPLEX 600 es un monoestearato de glicerilo; GELUCIRE 50/13 es una mezcla de mono, di y triálquil glicéridos y ésteres de mono- y di-ácidos grasos de polietilenglicol; cera de carnauba es una mezcla compleja de ésteres de ácidos e hidroxíácidos, alcoholes oxipoliédricos, hidrocarburos, materiales resinosos y agua; cera microcristalina es una mezcla derivada del petróleo de alcanos saturados ramificados aleatoriamente y de cadena lineal obtenidos a partir del petróleo; la cera de parafina es una mezcla purificada de hidrocarburos saturados sólidos; alcohol estearílico es 1-octadecanol; ácido esteárico es ácido octadecanoico; PLURONIC F127 es un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, denominado poloxámero 407, y también vendido como LUTROL F127 (BASF Corporation de Mt. Olive, Nueva

Jersey); PEG 8000 es un polietilenglicol que tiene un peso molecular de 8000 daltons; BRIJ 76 es un polioxil 10 estearil éter, MYRJ 59 es un estearato de polioxietileno; TWEEN 80 es un monooleato de polioxietileno 20 sorbitano. La Tabla 3 también presenta la concentración de ésteres de azitromicina
5 formados. La Tabla 4 muestra las velocidades de reacción calculadas.

Tabla 3

Ejemplo de Investigación	Excipiente	Temperatura de la Masa Fundida (°C)	Tiempo de Exposición (min)	Esteres Formados (% en peso)
4	MYVAPLEX 600	100	0	0
			15	0,60
			30	1,14
			60	1,90
			120	3,28
5	MYVAPLEX 600	90	0	0
			15	0,37
			30	0,87
			60	1,33
			120	1,93
6	MYVAPLEX 600	80	0	0
			15	0,26
			30	0,55
			60	0,92
			120	1,71
7	GELUCIRE 50/13	80	0	0
			60	0,035
			120	0,049
8	GELUCIRE 50/13	100	0	0
			60	0,084

162

70

			120	0,134
9	Cera de carnauba	90	0 60 120	0 0,012 0,015
10	Cera de carnauba	100	0 60 120	0 0,012 0,015
11	Cera microcristalina	100	0 120	0 0,002
12	Cera de parafina	100	0 120	0 0,000
13	Alcohol estearílico	80	0 60 120	0 0,0001 0,0003
14	Alcohol estearílico	100	0 60 120	0 0,0002 0,0001
15	Ácido esteárico	80	0 60 120	0 0,704 1,718
16	Ácido esteárico	100	0 60 120	0 3,038 5,614
17	PLURONIC F127	80	0 60	0 0,0001

160

			120	0,0000
18	PLURONIC	100	0	0
	F127		60	0,0005
			120	0,0001
19	PEG 8000	100	0	0
			60	0
			120	0
20	BRIJ 76	80	0	0
			60	0,0014
			120	0,0015
21	BRIJ 76	100	0	0
			60	0,0013
			120	0,0081
22	MYRJ 59	80	0	0
			60	0,0017
			120	0,0023
23	MYRJ 59	100	0	0
			60	0,0027
			120	0,0042
24	TWEEN 80	80	0	0
			60	0,0035
			120	0,0136
25	TWEEN 80	100	0	0
			60	0,0193
			120	0,0221

Tabla 4

Ejemplo de Investigación	Excipiente	Temperatura de la masa fundida (°C)	R _e (% en peso/día)
4	MYVAPLEX 800	100	38,0
5	MYVAPLEX 800	90	22,5
6	MYVAPLEX 800	80	19,9
7	GELUCIRE 50/13	80	0,059
8	GELUCIRE 50/13	100	1,64
9	Cera de carnauba	90	0,18
10	Cera de carnauba	100	0,23
11	Cera microcristalina	100	0
12	Cera de parafina	100	0
13	Alcohol estearílico	80	0,0018
14	Alcohol estearílico	100	0,0047
15	Ácido esteárico	80	20,7
16	Ácido esteárico	100	87,4
17	PLURONIC F127	80	0,0005
18	PLURONIC F127	100	0,001
19	PEG 8000	100	0
20	BRIJ 76	80	0,018
21	BRIJ 76	100	0,095
22	MYRJ 59	80	0,029

23	MYRJ 59	100	0,051
24	TWEEN 80	80	0,16
25	TWEEN 80	100	0,27

Las altas velocidades de reacción para MYVAPLEX 600 y ácido esteárico indican que estos vehículos no son candidatos adecuados.

Ejemplo de Investigación 26

5 Este ejemplo ilustra cómo puede determinarse el grado de sustitución ácido/éster a partir del Índice de Saponificación de un excipiente. El grado de sustitución ácido/éster [A] para los excipientes indicados en la Tabla 5 se determinó dividiendo por 56,11 el Índice de Saponificación para el vehículo indicado en *Pharmaceutical Excipients 2000*.

10

Tabla 5

Excipientes	Índice de Saponificación	[A] ^a
Aceite de ricino hidrogenado	176-182	3,1-3,2
Alcohol cetoestearílico	<2	<0,04
Alcohol cetílico	<2	<0,04
Monooleato de glicerilo	160-170	2,9-3,0
Monoestearato de glicerilo	155-165	2,8-2,9
Palmitoestearato de glicerilo	175-195	3,1-3,5
Lecitina	196	3,5
Polioxietilen alquil éter	<2	<0,04
Derivados de aceite de	40-50	0,7-0,9

nicinopolioxietileno		
Esteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitano	45-55	0,8-1,0
Estearatos de polioxietileno	25-35	0,4-0,8
Monoestearato de sorbitano	147-157	2,6-2,8
Ácido esteárico	200-220	3,6-3,9
Alcohol esteárico	<2	<0,04
Cera emulsionante aniónica	<2	<0,04
Cera de camauba	78-95	1,4-1,7
Cera de ésteres cetílicos	109-120	1,9-2,1
Cera microcristalina	0,05-0,1	0,001-0,002
Cera emulsionante no iónica	<14	<0,25
Cera blanca	87-104	1,6-1,9
Cera amarilla	87-102	1,6-1,8

* meq/g de vehículo

Ejemplo de Investigación 27

Este ejemplo ilustra cómo puede determinarse el grado de sustitución ácido/éster a partir del Índice de Saponificación de un excipiente. El grado de sustitución ácido/éster para los excipientes indicados en la Tabla 6 se determinó dividiendo por 56,11 el Índice de Saponificación proporcionado por el fabricante

Tabla 6

Excipiente	Índice de Saponificación	[A]*
COMPRITOL 888 ATO	145-165	2,6-2,9

GELUCIRE 50/13	67-81	1,2-1,4
----------------	-------	---------

* meq/g de vehículo

Ejemplo de Investigación 28

Este ejemplo ilustra cómo puede determinarse el grado de sustitución ácido/éster a partir de la estructura del excipiente. El grado de sustitución de ácido/éster para los excipientes indicados en la Tabla 7 se determinó dividiendo el número de moles de sustituyentes ácido y éster en el excipiente por su peso molecular. En el caso de los polímeros, el grado de sustitución ácido/éster se calculó dividiendo el número medio de moles de sustituyentes ácido y éster en el monómero por el peso molecular del monómero

10

Tabla 7

Excipiente	Peso molecular (g/mol)	Sustituyentes ácido y éster por mol	[A] [*]
PLURONIC F-127	10.000	0	0
Cera de parafina	500	0	0
PEG 8000	8.000	0	0
Triacetina	218	3	14

* meq/g de vehículo

Ejemplo de Investigación 29

Se midió la solubilidad de azitromicina dihidrato en cera de abejas usando el siguiente procedimiento. Se puso una muestra de 5 g de cera de abejas en un vial de vidrio y se fundió a 65°C poniendo el vial en un baño de agua caliente. Después se añadieron lentamente cristales de azitromicina dihidrato a la cera en estado fundido con agitación. Los cristales añadidos en

primer lugar se disolvieron en la cera. Cuando se había añadido un total de 0,3 g de azitromicina dihidrato a la cera en estado fundido, toda la azitromicina dihidrato se disolvió en la cera, mientras que cuando se añadieron 0,1 g más de azitromicina dihidrato, los cristales no se disolvieron después de agitar 5 durante 30 minutos. De esta manera, la solubilidad de la azitromicina dihidrato en la cera de abejas, según se determinó, fue de aproximadamente un 6% en peso.

Ejemplo de Investigación 30-40

Usando el procedimiento indicado en el Ejemplo de Investigación 29, se 10 determinó la solubilidad de la azitromicina dihidrato en los excipientes indicados en la Tabla 8 a las temperaturas indicadas en el presente documento. Además, se determinó la solubilidad de la azitromicina dihidrato para mezclas de vehículos en las relaciones de peso indicadas en la Tabla 8.

Tabla 8

Ejemplo de Investigación	Excipiente	Temperatura (°C)	Solubilidad de azitromicina (% en peso)
30	Cera de carnauba	85	6
31	COMPRITOL 888 ATO (behenato de glicerilo)	85	6
32	Cera de parafina	75	5
33	MYVAPLEX 600P (monoestearato de glicerilo)	90	> 75
34	GELUCIRE 50/13	90	67

35	MYRJ 59 (estearato de polioxetileno)	90	< 1
36	BRIJ 76 (polioxetileno alquil éter)	90	1
37	Alcohol estearílico	95	60
38	4:1 COMPRITOL 888 ATO:PLURONIC F127	100	25
39	4:1 cera de carnauba: PLURONIC F127	90	13
40	4:1 COMPRITOL 888 ATO:GELUCIRE 51/13	85	75

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra la formación de multiparticulados por extrusión de una mezcla en estado fundido en un atomizador y coagulación de las gotas resultantes. Se prepararon multiparticulados que comprendían un 50% en peso de azitromicina dihidrato, un 45% en peso de COMPRITOL 888 ATO y un 5% en peso de PLURONIC F127 usando el siguiente procedimiento de coagulación en estado fundido. En primer lugar, se añadieron 112,5 g del COMPRITOL, 12,5 g del PLURONIC F127 y 2 g de agua a un depósito de acero inoxidable con una cubierta exterior, cerrado herméticamente, equipado con una paleta de mezcla mecánica. Se hizo circular fluido del calentamiento a 97°C a través de la cubierta exterior del depósito. Después de aproximadamente 40 minutos, la mezcla se había fundido, y tenía una temperatura de aproximadamente 95°C. Esta mezcla después se mezcló a 370 rpm durante 15 minutos. A continuación, se añadieron 125 g de azitromicina dihidrato que se habían precalentado a

95°C y 100% HR a la masa fundida y se mezclaron a una velocidad de 370 rpm durante 5 minutos dando como resultado una suspensión de alimentación de la azitromicina dihidrato en los componentes fundidos.

Usando una bomba de engranajes, la suspensión de alimentación
5 después se bombeó a una velocidad de 250 g/minuto al centro de un atomizador de disco giratorio. El atomizador de disco giratorio, que se había hecho por encargo, consta de un disco de acero inoxidable con forma de cuenco de 10,1 cm (4 pulgadas) de diámetro. La superficie del disco se calienta con un calentador de película fina por debajo del disco a aproximadamente
10 100°C. Ese disco se monta en un motor que acciona al disco a una velocidad de hasta aproximadamente 10.000 rpm. El conjunto entero se encierra en una bolsa de plástico de aproximadamente 8 pies (243,8 cm) de diámetro para permitir la coagulación y capturar las micropartículas formadas por el atomizador. Se introduce aire por un puerto por debajo del disco para
15 proporcionar refrigeración de los multiparticulados tras la coagulación y para inflar la bolsa hasta su forma y tamaño extendidos.

Un equivalente comercial adecuado a este atomizador de disco giratorio es el atomizador rotatorio FX1 100-mm fabricado por Niro A/S (Soeborg, Dinamarca).

20 La superficie del atomizador del disco giratorio se mantuvo a 100°C, y el disco se hizo girar a 7500 rpm, mientras se formaban los multiparticulados de azitromicina.

Las partículas formadas por el atomizador de disco giratorio se coagularon en aire ambiente y se recogió un total de 205 g de
25 multiparticulados. Se determinó que el tamaño medio de partículas era de 170

µm usando un analizador del tamaño de partículas Horiba LA-910. También se evaluaron muestras de los multiparticulados por PXRD, que demostró que el 83±10% de la azitromicina en los multiparticulados era dihidrato cristalino.

La velocidad de liberación de azitromicina a partir de estos multiparticulados se determinó usando el siguiente procedimiento. Una muestra de 750 mg de los multiparticulados se puso en un matraz disosette de Tipo 2 USP equipado con paletas cubiertas con teflón que giraban a 50 rpm. El matraz contenía 750 ml de HCl 0,01 N (pH2) que simulaba tampón gástrico mantenido a 37,0±0,5°C. Los multiparticulados se prehumedecieron con 10 ml del tampón gástrico simulado antes de añadirse al matraz. Después se recogió una muestra de 3 ml del fluido en el matraz 5, 15, 30 y 60 minutos después de la adición de los multiparticulados al matraz. Las muestras se filtraron usando un filtro de jeringa de 0,45 µm antes del análisis por HPLC (columna C₈ de Hewlett Packard 1100, Waters Symmetry, 45:30:25 de acetonitrilo:metanol:tampón KH₂PO₄ 25 mM a 1,0 ml/min, absorbancia medida a 210 nm con un espectrofotómetro de serie de diodos).

Los resultados de este ensayo de disolución se presentan en la Tabla 9 y demuestran que se consiguió una liberación controlada de azitromicina desde los núcleos de multiparticulado

20

Tabla 9

Tiempo (min)	Azitromicina liberada (%)
0	0
5	7,5
15	24,6
30	44,7

60	73,0
----	------

Se analizaron muestras de los multiparticulados con respecto a los éteres de azitromicina por CL/EM como en los Ejemplos de Investigación 1-3. Los resultados de este análisis demostraron que la concentración de ésteres de azitromicina en los multiparticulados era del 0,05% en peso.

Ejemplo 2

Se prepararon multiparticulados que comprendían un 50% en peso de azitromicina dihidrato, un 40% en peso de COMPRITOL 888 ATO, y un 10% en peso de PLURONIC F127 como en el Ejemplo 1, con la excepción de que la suspensión se agitó durante 15 minutos después de añadir la azitromicina dihidrato al COMPRITOL 888 ATO y PLURONIC F127 en estado fundido y antes de formar los multiparticulados usando el atomizador de disco giratorio. Los multiparticulados formados de esta manera tenían un diámetro medio de partículas de aproximadamente 170 µm. El análisis de PXRD indicó que el 74±10% de la azitromicina en los multiparticulados era dihidrato cristalino.

La velocidad de liberación de azitromicina de los multiparticulados se determinó como en el Ejemplo 1. Los resultados de estos ensayos se presentan en la Tabla 10

Tabla 10

Tiempo (min)	Azitromicina liberada (%)
0	0
5	38,3
15	70,8
30	85,9

60	88,9
----	------

Se analizaron muestras de los multiparticulados con respecto a los ésteres de azitromicina por CL/EM como en los Ejemplos de Investigación 1-3. Los resultados de este análisis demostraron que la concentración de ésteres de azitromicina en los multiparticulados era del 0,33% en peso. De esta manera, exponiendo la azitromicina a los vehículos en estado fundido durante un periodo de tiempo mayor, se obtuvo un aumento en la cantidad de ésteres de azitromicina presentes en los multiparticulados

Ejemplo 3

10 Se prepararon multiparticulados que comprendían un 50% en peso de azitromicina dihidrato, un 45% en peso de cera de carnauba y un 5% en peso de PLURONIC F127 usando el siguiente procedimiento de coagulación en estado fundido. En primer lugar, se fundieron 112,5 g de la cera de carnauba y 12,5 g del PLURONIC F127 en un recipiente a una temperatura de 15 aproximadamente 93°C. A continuación, se suspendieron 125 g de azitromicina dihidrato en esta masa fundida y se mezclaron manualmente durante aproximadamente 15 minutos, obteniéndose una suspensión de alimentación de la azitromicina dihidrato en los componentes en estado fundido.

Usando una bomba de engranajes, después se bombeó la suspensión 20 de alimentación a una velocidad de 250 g/min al centro del atomizador de disco giratorio del Ejemplo 1, que giraba a 5000 rpm, y cuya superficie se mantuvo a aproximadamente 98°C. Las partículas formadas por el atomizador de disco giratorio se coagularon en aire ambiente y se recogió un total de 167 g de multiparticulados.

La velocidad de liberación de azitromicina a partir de estos multiparticulados se determinó como en el Ejemplo 1. Los resultados de este ensayo de disolución se presentan en la Tabla 11 y demuestran que se consiguió una liberación controlada de azitromicina de los núcleos de multiparticulado.

Tabla 11

Tiempo (min)	Azitromicina liberada (%)
0	0
5	4
10	7
15	12
30	28
45	40
60	50

Se almacenaron muestras de los multiparticulados a temperatura ambiente durante aproximadamente 190 días y después se analizaron con respecto a los ésteres de azitromicina por CL/EM como en los Ejemplos de Investigación 1-3. Los resultados de este análisis demostraron que la concentración de ésteres de azitromicina en los multiparticulados era del 0,012% en peso.

Ejemplo 4

Se prepararon multiparticulados que comprendían un 40% en peso de azitromicina dihidrato y un 60% en peso de cera microcristalina usando el siguiente procedimiento de coagulación en estado fundido. En primer lugar, se

añadieron 150 g de cera microcristalina y 5 g de agua a un depósito de acero inoxidable con cubierta exterior, cerrado herméticamente, equipado con una paleta de mezcla mecánica. Se hizo circular fluido de calentamiento a 97°C a través de la cubierta externa del depósito. Después de aproximadamente 40 minutos, la cera se había fundido y tenía una temperatura de aproximadamente 94°C. A continuación, se añadieron a la cera en estado fundido 100 g de azitromicina dihidrato que se había precalentado a 95°C y 100% HR y 2 g de agua y se mezclaron a una velocidad de 370 rpm durante 75 minutos, obteniéndose una suspensión de alimentación de la azitromicina dihidrato en cera microcristalina.

Usando una bomba de engranajes, después la suspensión de alimentación se bombeó a una velocidad de 250 cc/min al centro del atomizador de disco giratorio del Ejemplo 1, que giraba a 7500 rpm, y cuya superficie se mantenía a 100°C. Las partículas formadas por el atomizador de disco giratorio se coagularon en aire ambiente. Se determinó que el tamaño medio de las partículas era de 170 µm usando un analizador del tamaño de las partículas Horiba LA-910. También se evaluaron muestras de los multiparticulados por PXRD, que demostró que el 93±10% de la azitromicina en los multiparticulados era dihidrato cristalino.

La velocidad de liberación de la azitromicina a partir de estos multiparticulados se determinó como en el Ejemplo 1. Los resultados de este ensayo de disolución se presentan en la Tabla 12 y demuestran que se consiguió una liberación controlada de azitromicina a partir de los núcleos.

Tabla 12

Tiempo (min)	Azitromicina liberada (%)
--------------	---------------------------

0	0
15	16
30	33
60	46

Ejemplo 5

Se prepararon como en el ejemplo 4 multiparticulados de la misma composición que los del Ejemplo 4, con la excepción de que la azitromicina dihidrato se precalentó a 100°C a una humedad relativa ambiental y no se
5 añadió agua adicional al depósito de alimentación cuando la azitromicina dihidrato se mezcló con la cera microcristalina en estado fundido. Se determinó que el tamaño medio de las partículas era de 180 µm usando un analizador del tamaño de las partículas Horiba LA-910. También se evaluaron muestras de los multiparticulados por PXRD, que demostraron que solo un 67% de la
10 azitromicina en los multiparticulados era cristalina, y en los multiparticulados estaban presentes formas cristalinas dihidrato y no dihidrato.

Se analizaron muestras de los multiparticulados con respecto a los ésteres de azitromicina como en los Ejemplos de Investigación 1-3. Los resultados de este análisis demostraron que la concentración de ésteres de
15 azitromicina en los multiparticulados era menor del 0,01% en peso.

Ejemplo 6

Se prepararon multiparticulados que comprendían un 40% en peso de azitromicina dihidrato, un 59% en peso de cera microcristalina y un 1% en peso de PLURONIC F127 usando el siguiente procedimiento de coagulación en
20 estado fundido. En primer lugar, se mezclaron 200 g de azitromicina dihidrato, 285 g de cera microcristalina y 5 g de PLURONIC F127 en un mezclador de

doble cubierta durante 10 minutos. Después se eliminaron los grumos de esta mezcla en un molino Fitzpatric L1A a 3000 rpm con cuchillas de avance usando un tamiz de 0,127 cm (0,050"). La mezcla después se mezcló durante 10 minutos más en un mezclador de doble cubierta.

- 5 A continuación, se añadieron 250 gramos de esta mezcla a un depósito de acero inoxidable con cubierta exterior cerrado herméticamente, equipado con una paleta de mezcla mecánica. Se hizo circular fluido de calentamiento a 99°C a través de la cubierta exterior del depósito. Después de aproximadamente 60 minutos, la mezcla se había fundido y se añadió 1 g de
- 10 agua al depósito y se mezcló a 370 rpm. Después de 15 minutos de mezcla, se añadió 1 g más de agua al depósito. Esto se repitió hasta que se añadió un total de 4 g de agua al depósito.

- Después de un total de 60 minutos de mezcla, la suspensión de alimentación se bombeó a una velocidad de 250 cc/min usando una bomba de
- 15 engranajes al centro del atomizador de disco giratorio del Ejemplo 1, que giraba a 5000 rpm, y cuya superficie se mantuvo a 100°C. Las partículas formadas por el atomizador de disco giratorio se coagularon en aire ambiente. Se determinó que el tamaño medio de las partículas era de 250 µm usando un analizador del tamaño de las partículas Horiba LA-910. También se evaluaron muestras de los
- 20 multiparticulados por PXRD, que demostró que el 16% de la azitromicina en los multiparticulados era cristalina, y estaban presentes formas cristalinas dihidrato y no dihidrato en los multiparticulados.

Se analizaron muestras de los multiparticulados con respecto a los estados de azitromicina como en los Ejemplos de Investigación 1-3. Los

resultados de este análisis demostraron que la concentración de ésteres de azitromicina en los multiparticulados era menor del 0,005% en peso.

La velocidad de liberación de azitromicina de estos multiparticulados se determinó como en el Ejemplo 1. Los resultados de este ensayo de disolución se presentan en la Tabla 13 y confirman que se consiguió la liberación controlada de azitromicina desde los núcleos.

Tabla 13

Tiempo (min)	Azitromicina liberada (%)
0	0
15	51
30	69
60	83

Ejemplo 7

Se prepararon multiparticulados que comprendían un 40% en peso de azitromicina dihidrato, un 55% en peso de cera microcristalina y un 5% en peso de vaselina usando el siguiente procedimiento de coagulación en estado fundido. En primer lugar, se añadieron 137,5 g de cera microcristalina, 12,5 g de vaselina y 2 g de agua a un depósito de acero inoxidable con cubierta exterior, cerrado herméticamente, equipado con una paleta de mezcla mecánica. Se hizo circular fluido de calentamiento a 101°C a través de la cubierta exterior del depósito. Después de aproximadamente 50 minutos, la mezcla se había fundido. A continuación, se añadieron 100 g de azitromicina dihidrato que se había precalentado a 95°C y 100% de HR a la masa fundida y se mezclaron a una velocidad de 370 rpm durante 75 minutos, dando como

resultado una suspensión de alimentación de la azitromicina dihidrato en cera microcristalina.

Usando una bomba de engranajes, después la suspensión de alimentación se bombeó a una velocidad de 250 cc/min al centro del atomizador de disco giratorio del Ejemplo 1, que giraba a 7500 rpm, y cuya superficie se mantenía a 100°C. Las partículas formadas por el atomizador de disco giratorio se coagularon en aire ambiente. Se determinó que el tamaño medio de las partículas era de 170 µm usando un analizador del tamaño de las partículas Horiba LA-910. También se evaluaron muestras de los multiparticulados por PXRD, que demostró que el 85±10% de la azitromicina en los multiparticulados era dihidrato cristalino.

Se analizaron muestras de los multiparticulados con respecto a los ésteres de azitromicina como en los Ejemplos de Investigación 1-3. No se detectaron ésteres de azitromicina en estos multiparticulados.

La velocidad de liberación de la azitromicina a partir de estos multiparticulados se determinó como en el Ejemplo 1. Los resultados de este ensayo de disolución se presentan en la Tabla 14 y demuestran que se consiguió una liberación controlada de azitromicina a partir de los núcleos.

Tabla 14

Tiempo (min)	Azitromicina liberada (%)
0	0
5	10
15	28
30	45
60	55

Ejemplo 8

Se prepararon multiparticulados que comprendían un 38% en peso de azitromicina dihidrato, un 13% en peso de Na_3PO_4 , un 33% en peso de cera microcristalina, un 8% en peso de PLURONIC F87, y un 8% en peso de alcohol estearílico usando el siguiente procedimiento de coagulación en estado fundido. En primer lugar, se calentaron 166,5 g de cera microcristalina, 62,5 g de Na_3PO_4 , 41,5 g de PLURONIC F87 y 41,5 g de alcohol estearílico en un vaso de precipitados de vidrio en un baño de agua a 95°C. Después de aproximadamente 60 minutos, la mezcla se había fundido. A continuación, se añadieron 187,5 g de azitromicina dihidrato a la masa fundida y se mezclaron usando una espátula durante aproximadamente 15 minutos, obteniéndose una suspensión de alimentación de la azitromicina dihidrato y el Na_3PO_4 en los otros componentes.

Usando una bomba de engranajes, después la suspensión de alimentación se bombeó a una velocidad de 250 cm^3/min al centro del atomizador de disco giratorio del Ejemplo 1, que giraba a 7000 rpm, y cuya superficie se mantenía a 100°C. Las partículas formadas por el atomizador de disco giratorio se coagularon en aire ambiente. Se determinó que el tamaño medio de las partículas era de 250 μm usando un analizador del tamaño de las partículas Horiba LA-910. También se evaluaron muestras de los multiparticulados por PXRD, que demostró que aproximadamente el 89% de la azitromicina en los multiparticulados era dihidrato cristalino.

Se analizaron muestras de los multiparticulados con respecto a los ésteres de azitromicina como en los Ejemplos de Investigación 1-3. No se detectaron ésteres de azitromicina en estos multiparticulados.

La velocidad de liberación de la azitromicina a partir de estos multiparticulados se determinó como en el Ejemplo 1. Los resultados de este ensayo de disolución se presentan en la Tabla 15 y demuestran que se consiguió una liberación controlada de azitromicina a partir de los núcleos.

5

Tabla 11

Tiempo (min)	Azitromicina liberada (%)
0	0
5	38
10	61
15	78
30	90
45	95
60	97

Ejemplo 9

Se prepararon multiparticulados que comprendían un 45% en peso de azitromicina dihidrato, un 37% en peso de cera microcristalina, un 9% en peso de PLURONIC F87 y un 9% en peso de alcohol estearílico usando el siguiente procedimiento de coagulación en estado fundido. En primer lugar, se calentaron 370 g de cera microcristalina, 90 g de PLURONIC F87 y 90 g de alcohol estearílico en un vaso de precipitados de vidrio en un baño de agua a 93°C. Después de aproximadamente 60 minutos, la mezcla se había fundido. A continuación, se añadieron 450 g de azitromicina dihidrato a la masa fundida y se mezclaron usando una espátula durante aproximadamente 25 minutos, obteniéndose una suspensión de alimentación de la azitromicina dihidrato en los otros componentes.

10

15

Usando una bomba de engranajes, después la suspensión de alimentación se bombeó a una velocidad de 250 cc/min al centro del atomizador de disco giratorio del Ejemplo 1 que giraba a 8000 rpm, y cuya superficie se mantenía a 100°C. Las partículas formadas por el atomizador de disco giratorio se coagularon en aire ambiente. Se determinó que el tamaño medio de las partículas era de 190 µm usando un analizador del tamaño de las partículas Horiba LA-910. También se evaluaron muestras de los multiparticulados por PXRD, que demostró que aproximadamente el 84% de la azitromicina en los multiparticulados era dihidrato cristalino.

Se analizaron muestras de los multiparticulados con respecto a los ésteres de azitromicina como en los Ejemplos de Investigación 1-3. No se detectaron ésteres de azitromicina en estos multiparticulados.

La velocidad de liberación de la azitromicina a partir de estos multiparticulados se determinó como en el Ejemplo 1. Los resultados de este ensayo de disolución se presentan en la Tabla 16 y demuestran que se consiguió una liberación controlada de azitromicina a partir de los núcleos.

Tabla 16

Tiempo (min)	Azitromicina liberada (%)
0	0
5	54
10	83
15	98
30	98
45	95
60	94

Ejemplo 10

Se prepararon multiparticulados que comprendían un 70% en peso de azitromicina dihidrato y un 30% en peso de alcohol estearílico usando el siguiente procedimiento de coagulación en estado fundido. En primer lugar, se fundieron 121 g de alcohol estearílico en un vaso de precipitados de vidrio en un baño de agua a 95°C. A continuación, se añadieron 282 g de azitromicina dihidrato a la masa fundida y se mezclaron usando una espátula durante aproximadamente 15 minutos, obteniéndose una suspensión de alimentación de la azitromicina dihidrato en alcohol estearílico.

Usando una bomba de engranajes, después la suspensión de alimentación se bombeó a una velocidad de 250 cc/min al centro del atomizador de disco giratorio del Ejemplo 1, que giraba a 6700 rpm, y cuya superficie se mantenía a aproximadamente 95°C. Las partículas formadas por el atomizador de disco giratorio se coagularon en aire ambiente. Se determinó que el tamaño de las partículas era de aproximadamente 229 µm usando un analizador del tamaño de las partículas Horiba LA-910.

Se analizaron muestras de los multiparticulados con respecto a los ésteres de azitromicina como en los Ejemplos de Investigación 1-3. No se detectaron ésteres de azitromicina en estos multiparticulados.

La velocidad de liberación de la azitromicina a partir de estos multiparticulados se determinó como en el Ejemplo 1. Los resultados de este ensayo de disolución se presentan en la Tabla 17 y demuestran que se consiguió una liberación controlada de azitromicina a partir de los núcleos.

Tabla 17 .

Tiempo (min)	Azitromicina liberada (%)
--------------	---------------------------

0	0
2,5	51
5,0	82
7,5	95
10,0	99
15,0	102
30,0	100
60,0	100

Ejemplo 11

Se prepararon multiparticulados que comprendían un 50% en peso de azitromicina dihidrato, un 40% en peso de COMPRITOL 888 ATO, y un 10% en peso de PLURONIC F127 usando el siguiente procedimiento. En primer lugar, se mezclaron 250 g de azitromicina dihidrato, 200 g de COMPRITOL 888 ATO y 50 g de PLURONIC F127 en un mezclador de doble cubierta durante 20 minutos. En esta mezcla después se retiraron los grumos usando un molino Fitzpatrick L1A a 3000 rpm con cuchillas de avance usando un tamiz de 0,165 cm (0,065 pulgadas). La mezcla después se mezcló de nuevo en un mezclador de doble cubierta durante 20 minutos formando una alimentación de premezcla.

La alimentación de premezcla se suministró a un extrusor de doble tornillo B & P de 19 mm (MP19-TC con una relación 25 L/D adquirido en B & P Process Equipment and Systems, LLC. Saginaw, MI) a una velocidad de 130 g/min produciendo una suspensión de alimentación en estado fundido de la azitromicina dihidrato en COMPRITOL 888 ATO/PLURONIC F127 a una temperatura de aproximadamente 90°C. Después, la suspensión de alimentación se suministró al atomizador de disco giratorio del Ejemplo 1 que

giraba a 5500 rpm. El tiempo de residencia máximo de la azitromicina dihidrato en el extrusor de doble tornillo fue de aproximadamente 60 segundos, y el tiempo total que la azitromicina dihidrato estuvo expuesta a la suspensión en estado fundido fue menor de aproximadamente 3 minutos. Las partículas
5 formadas por el atomizador de disco giratorio se coagularon en aire ambiente y se recogió un total de 270 g de multiparticulados.

Los multiparticulados formados de esta manera se trataron posteriormente como se indica a continuación. Se pusieron muestras de los multiparticulados en una bandeja poco profunda a una profundidad de
10 aproximadamente 2 cm. Esta bandeja después se puso en una estufa de atmósfera controlada a 47°C y 70% de HR durante 24 horas.

Ejemplos 12-16

Se fabricaron multiparticulados como en el Ejemplo 11 que comprendían azitromicina dihidrato, COMPRITOL 888 ATO y PLURONIC F127 en relaciones
15 variables con las variables indicadas en la tabla 18

Tabla 18

Ej N°	Formulación (Azitromicina/ COMPRITOL/ PLURONIC)* (% en peso)	Velocidad de alimentación (g/min)	Velocidad del disco (rpm)	Temperatura del disco (°C)	Tamaño del lote (g)	Post-tratamiento (°C/%HR; días)
11	50/40/10	130	5500	90	500	47/70; 1
12	50/45/5	140	5500	90	491	47/70; 1
13	50/48/4	140	5500	90	4968	47/75; 5
14	50/47/3 ⁺⁺	180	5500	86	1015	47/75; 5

15	50/48/2	130	5500	90	500	47/70; 1
16	50/50/0	130	5500	90	500	47/70; 1

* COMPRITOL = COMPRITOL 888 ATO; PLURONIC = PLURONIC F127

** 3,45 % en peso de agua añadida a la alimentación de premezcla.

La velocidad de liberación de azitromicina de los multiparticulados de los

5 Ejemplos 11-16 se determinó usando el siguiente procedimiento. Se puso una muestra de los multiparticulados en un matraz disocette de Tipo 2 USP equipado con paletas recubiertas de Teflón que giraban a 50 rpm. Para los Ejemplos 11-13 y 16, se añadieron 1060 mg de multiparticulados al medio de disolución; para el Ejemplo 14, se añadieron 1048 mg; para el Ejemplo 15 se

10 añadieron 1000 mg. El matraz contenía 1000 ml de tampón KH_2PO_4 50 mM, pH 6,8, mantenido a $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Los multiparticulados se prehumedecieron con 10 ml del tampón antes de añadirse al matraz. Después se recogió una muestra de 3 ml del fluido en el matraz a 5, 15, 30, 60, 120 y 180 minutos después de la adición de los multiparticulados al matraz. Las muestras se filtraron usando un

15 filtro de jeringa de $0,45 \mu\text{m}$ antes del análisis por HPLC (columna C_8 de Hewlett Packard 1100, Waters Symmetry, 45:30:25 de acetonitrilo:metanol:tampón KH_2PO_4 25 mM a 1,0 ml/min, absorbancia medida a 210 nm con un espectrofotómetro de serie de diodos). Los resultados de estos ensayos de disolución se presentan en la Tabla 19 y demuestran que se consiguió la

20 liberación controlada de azitromicina.

Tabla 19

Tabla 19 Ejemplo N°	Tiempo (min)	Azitromicina liberada (%)
11	0	0
	5	32
	15	67
	30	90
	60	99
	120	99
	180	100
12	0	0
	15	28
	30	46
	60	69
	120	87
	180	90
13	0	0
	15	25
	30	42
	60	64
	120	88
	180	93
14	0	0

187

	15	14
	30	27
	60	44
	120	68
	180	81
15	0	0
	5	3
	15	11
	30	23
	60	41
	120	66
	180	81
16	0	0
	5	4
	15	10
	30	19
	60	32
	120	50
	180	62

Ejemplos 17-19

Para los Ejemplos 17-19, se fabricaron multiparticulados como en el Ejemplo 11, que comprendían azitromicina dihidrato y COMPRITOL 888 ATO en relaciones variables, indicándose las variables en la Tabla 20

186

Ej N°	Formulación (azitromicina/ COMPRITOL) (% en peso)	Velocidad de alimentación (g/min)	Velocidad del disco (rpm)	Temperatura del disco (°C)	Tamaño del lote (g)	Post- tratamiento (°C/porcentaje HR; días)
17	40/60	130	5000	90	500	47/70; 1
18	30/70	130	4750	90	500	47/70; 1
19	20/80	130	4500	90	500	47/70; 1

Las velocidades de liberación de azitromicina de los multiparticulados de los Ejemplos 17-20 se midieron como en los Ejemplos 11-16, con las siguientes excepciones. Para el Ejemplo 17, el tamaño de la muestra fue de 1342 mg; para el Ejemplo 18, el tamaño de la muestra fue de 1790 mg; y para el Ejemplo 19 el tamaño de la muestra fue de 2680 mg. Los resultados de estos ensayos de disolución se presentan en la Tabla 21 y demuestran que se consiguió la liberación controlada de azitromicina, siendo dependiente la velocidad de liberación de la composición de los multiparticulados.

10

Tabla 21

Ejemplo N°	Tiempo (min)	Azitromicina liberada (%)
17	0	0
	5	1
	15	6
	30	11
	60	19
	120	31

	180	40
18	0	0
	5	2
	15	5
	30	9
	60	15
	120	24
	180	31
19	0	0
	5	3
	15	4
	30	7
	60	11
	120	18
	180	23

Ejemplo 20

Se fabricaron multiparticulados como en el Ejemplo 11, que comprendían azitromicina dihidrato, aceite de semilla de algodón hidrogenado como vehículo (STEROTEX NF de ABTEC Corp. de Columbus, Ohio), y 5 PLURONIC F127 con las variables indicadas en la Tabla 22.

Tabla 22

Ej N°	Formulación (azitromicina/ STEROTEX/ PLURONIC)	Velocidad de alimentación (g/min)	Velocidad del disco (rpm)	Temperatura del disco (°C)	Tamaño del lote (g)	Post- tratamiento (°C/% HR; días)
-------	---	--	---------------------------------	----------------------------------	---------------------------	--

	(% en peso)					
20	50/48/4	140	5500	85	719	40/75; 5

Se midieron las velocidades de liberación de azitromicina de los multiparticulados del Ejemplo 20 como en los Ejemplos 12-18 con un tamaño de muestra de 1060 mg. Los resultados de este ensayo de disolución se presentan en la Tabla 23 y demuestran que se consiguió la liberación controlada de azitromicina, siendo dependiente la velocidad de liberación de la composición del multiparticulado

Tabla 23

Ejemplo N°	Tiempo (min)	Azitromicina liberada (%)
20	0	0
	15	22
	30	36
	60	52
	120	68
	180	74

Ejemplo 21

10 Se fabricaron multiparticulados que comprendían un 50% en peso de azitromicina dihidrato, un 47% en peso de COMPRITOL 888 ATO, y un 3% en peso de PLURONIC F127. En primer lugar, se pesaron 15 kg de azitromicina dihidrato, 14,1 kg de COMPRITOL 888 ATO y 0,9 kg del PLURONIC F127 y se pesaron a través de un molino Quadro 194S Comil en el orden indicado

anteriormente. La velocidad del molino se fijó a 800 rpm. El molino se equipó con un tamiz N° 2C-075-H050/80 (redondo especial), un impulsor de paleta plana N° 2C 1607-049, y un separador de 0,225 pulgadas (0,57 cm) entre el impulsor y el tamiz. La mezcla se combinó usando un mezclador de depósito
5 de acero inoxidable de 100 litros Servo-Lift que giraba a 20 rpm, durante un total de 500 rotaciones, formando una alimentación de premezcla.

La alimentación de premezcla se suministró a un extrusor de doble tornillo de 50 mm Leistritz (Modelo ZSE 50, American Leistritz Extruder Corporation, Somerville, NJ) a una velocidad de 25 kg/h. El extrusor se hizo
10 funcionar en el modo corrotatorio a aproximadamente 300 rpm y se asoció con una unidad de fusión/coagulación por pulverización (MSC). El extrusor tenía 9 zonas de barril segmentadas y una longitud total del extrusor de 36 diámetros del tornillo (1,8 metros). Se inyectó agua en el barril número 4 a una velocidad de 8,3 g/min. La velocidad de extrusión del extrusor se fijó de tal manera que
15 producía una suspensión de alimentación en estado fundido de la azitromicina dihidrato en el COMPRITOL 888 ATO/PLURONIC F127 a una temperatura de aproximadamente 90°C.

La suspensión de alimentación después se suministró al atomizador de disco giratorio del Ejemplo 1, mantenido a 90°C y que giraba a 7600 rpm. El
20 tiempo máximo total durante el cual la azitromicina dihidrato se expuso a la suspensión en estado fundido fue menor de aproximadamente 10 minutos. Las partículas formadas por el atomizador de disco giratorio se enfriaron y coagularon en presencia de aire de refrigeración que circulaba a través de la cámara de recolección del producto. Se determinó que el tamaño medio de
25 partículas era de 188 µm usando un analizador del tamaño de partículas Horiba

LA-910. También se evaluaron muestras de los multiparticulados por PXRD, que demostró que aproximadamente un 99% de la azitromicina en los multiparticulados estaba en forma dihidrato cristalino.

Los multiparticulados del Ejemplo 21 se trataron posteriormente como se indica a continuación. Se pusieron muestras de los multiparticulados en barriles cerrados herméticamente. Los barriles después se pusieron en una cámara de atmósfera controlada a 40°C durante 3 semanas.

La velocidad de liberación de azitromicina de los multiparticulados del Ejemplo 21 se determinó usando el siguiente procedimiento. Se pusieron aproximadamente 4 g de los multiparticulados (que contenían aproximadamente 2000 mgA del fármaco) en un frasco de 125 ml que contenía aproximadamente 21 g de un vehículo de dosificación que constaba de un 93% en peso de sacarosa, un 1,7% en peso de fosfato trisódico, un 1,2% en peso de hidróxido de magnesio, un 0,3% en peso de hidroxipropil celulosa, un 0,3% en peso de goma xantana, un 0,5% en peso de dióxido de silicio coloidal, un 1,9% en peso de dióxido de titanio, un 0,7% en peso de aroma de cerezas y 1,1% en peso de aroma de plátano. A continuación se añadieron 60 ml de agua purificada y el frasco se agitó durante 30 segundos. El contenido se añadió a un matraz dissoette de Tipo 2 USP equipado con paletas recubiertas de Teflón que giraban a 50 rpm. El matraz contenía 840 ml de tampón Na_2HPO_4 100 mM, pH 6,0, mantenido a $37,0 \pm 0,5$ °C. El matraz se aclaró dos veces con 20 ml del tampón del matraz, y el aclarado se devolvió al matraz para obtener un volumen final de 900 ml. Después se recogió una muestra de 3 ml del fluido del matraz 15, 30, 60, 120 y 180 minutos después de la adición de los multiparticulados al matraz. Las muestras se filtraron usando un filtro de jeringa

de 0,45 µm antes del análisis por HPLC (columna C₈ de Hewlett Packard 1100, Waters Symmetry, 45:30:25 de acetonitrilo:metanol:tampón KH₂PO₄ 25 mM a 1,0 ml/min, absorbancia medida a 210 nm con un espectrofotómetro de serie de diodos). Los resultados de este ensayo de disolución se presentan en la

5 Tabla 24 y demuestran que se consiguió la liberación sostenida de la azitromicina.

Tabla 24

Ejemplo N°	Tiempo (min)	Azitromicina liberada (%)
21	0	0
	15	28
	30	48
	60	74
	120	94
	180	98

Ejemplo 21

Se fabricaron multiparticulados que comprendían un 50% en peso de

10 azitromicina dihidrato, un 47% en peso de COMPRITOL 888 ATO y un 3% en peso de LUTROL F127 usando el siguiente procedimiento. En primer lugar, se pesaron 140 kg de azitromicina dihidrato y se pasaron a través de un molino Quadro Comil 196S con una velocidad del molino de 900 rpm. El molino se equipó con un tamiz N° 2C-075-H050/60 (redondo especial, 0,190 cm (0,075

15 pulgadas)), un impulsor N° 2F-1607-254, y un separador de 0,571 cm (0,225 pulgadas) entre el impulsor y el tamiz. A continuación, se pesaron 8,4 kg del

LUTROL y después 131,6 kg del COMPRITOL 888 ATO y se pasaron a través de un molino Quadro 194S Comil. La velocidad del molino se fijó a 650 rpm. El molino se equipó con un tamiz N° 2C-075-R03751 (0,190 cm, (0,075 pulgadas)), un impulsor N° 2C-1601-001 y un separador de 0,571 cm (0,225 5 pulgadas) entre el impulsor y el tamiz. La mezcla se combinó usando un mezclador de depósito de acero inoxidable de 38 pies cúbicos (1,076 m³) Gallay que giraba a 10 rpm durante 40 minutos, durante un total de 400 rotaciones, formando una alimentación de premezcla.

La alimentación de premezcla se suministró a un extrusor de doble 10 tornillo de 50 mm Leistritz (Modelo ZSE 50, American Leistritz Extruder Corporation, Somerville, NJ) a una velocidad de aproximadamente 20 kg/hora. El extrusor se hizo funcionar en el modo corrotatorio a aproximadamente 100 rpm, y se conectó a una unidad de fusión/coagulación por pulverización. El extrusor tenía 5 zonas de barril segmentadas y una longitud total del extrusor 15 de 20 diámetros del tornillo (1,0 metros). Se inyectó agua en el barril número 2 a una velocidad de 6,7 g/min (2% en peso). La velocidad de extrusión del extrusor se ajustó para producir una suspensión de alimentación en estado fundido de la azitromicina dihidrato en el COMPRITOL 888 ATO/LUTROL F127 a una temperatura de aproximadamente 90°C.

20 La suspensión de alimentación se suministró al atomizador de disco giratorio del Ejemplo 1, que giraba a 6400 rpm. El tiempo total máximo durante el cual la azitromicina dihidrato se expuso a la suspensión en estado fundido fue menor de 10 minutos. Las partículas formadas por el atomizador de disco giratorio se enfriaron y se coagularon en presencia de aire de refrigeración que 25 circulaba a través de la cámara de recolección del producto. Se determinó que

el tamaño medio de las partículas era de aproximadamente 200 μm usando un analizador del tamaño de partículas Malvern.

Los multiparticulados formados de esta manera se trataron posteriormente poniendo una muestra en un barril cerrado herméticamente que
5 después se puso en una cámara de atmósfera controlada a 40°C durante 10 días. Se evaluaron muestras de los multiparticulados post-tratados por PXRD, que demostraron que aproximadamente un 99% de la azitromicina en los multiparticulados estaba en la forma dihidrato cristalino.

La velocidad de liberación de la azitromicina a partir de estos
10 multiparticulados se determinó poniendo una muestra de los multiparticulados que contenía aproximadamente 2000 mgA de azitromicina en un frasco de 125 ml, junto con 19,36 g de sacarosa, 352 mg de fosfato trisódico, 250 mg de hidróxido de magnesio, 67 mg de hidroxipropil celulosa, 67 mg de goma xantana, 110 mg de dióxido de silicio coloidal, 400 mg de dióxido de titanio, 140
15 mg de aroma de cerezas y 230 mg de aroma de plátano. A continuación, se añadieron 60 ml de agua purificada y el frasco se agitó durante 30 segundos. El contenido se añadió a un matraz dissoette de Tipo 2 USP equipado con paletas recubiertas de Teflón que giraban a 50 rpm. El matraz contenía 840 ml de una solución de ensayo tamponada que comprendía tampón Na_2HPO_4 100 mM, pH
20 6,0, mantenido a $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. El frasco se aclaró dos veces con 20 ml del tampón del matraz, y el aclarado se devolvió al matraz para constituir un volumen final de 900 ml. Después se recogió una muestra de 3 ml del fluido en el matraz 15, 30, 60, 120 y 180 minutos después de la adición de los multiparticulados al matraz. Las muestras se filtraron usando un filtro de jeringa
25 de 0,45 μm antes del análisis por HPLC (columna C_8 de Hewlett Packard 1100,

Waters Symmetry, 45:30:25 de acetonitrilo:metanol:tampón KH_2PO_4 25 mM a 1,0 ml/min, absorbancia medida a 210 nm con un espectrofotómetro de serie de diodos). Los resultados de estos ensayos de disolución se presentan en la Tabla 25 y demuestran que se consiguió la liberación sostenida de la

5 azitromicina.

Tabla 25

Ejemplo	Medio de ensayo	Tiempo (min)	Azitromicina liberada (mg)	Azitromicina liberada (%)
21	Tampón Na_2HPO_4 100 mM, pH 6,0	0	0	0
		15	720	36
		30	1140	57
		60	1620	81
		120	1900	95
		180	1960	98

Los términos y expresiones que se han empleado en la memoria

10 descriptiva anterior se usan en este documento como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención en el uso de tales términos y expresiones de excluir equivalentes de las características mostradas y descritas o porciones de las mismas, reconociéndose que el alcance de la invención se define y limita únicamente por las reivindicaciones que se presentan a continuación.

Habiendo descrito la invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REVINDICACIONES

5

1. Un procedimiento para la formación de multiparticulados que comprende las etapas de:

- (a) formar en un extrusor una mezcla en estado fundido que comprende azitromicina y un vehículo farmacéuticamente aceptable;
- (b) suministrar dicha mezcla en estado fundido de la etapa (a) a un medio de atomización para formar gotas a partir de dicha mezcla; y
- (c) coagular dichas gotas de la etapa (b) para formar dichos multiparticulados.

2. Un procedimiento para la formación de multiparticulados que comprende las etapas de:

- (a) formar una mezcla en estado fundido que comprende azitromicina y un vehículo farmacéuticamente aceptable;
- (b) suministrar dicha mezcla en estado fundido de la etapa (a) a un medio de atomización para formar gotas a partir de dicha mezcla; y
- (c) coagular dichas gotas de la etapa (b) para formar dichos multiparticulados,

en el que la concentración de ésteres de azitromicina en dichos multiparticulados es menor de aproximadamente un 1% en peso.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, donde dicha mezcla en estado fundido se forma en un extrusor.

4. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que dicha mezcla en estado fundido se forma a una temperatura de procesamiento que es al menos 10°C superior al punto de fusión de dicho vehículo.

10

5. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que dicha mezcla en estado fundido comprende una suspensión de azitromicina dihidrato cristalina en dicho vehículo.

15 6. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que dicha mezcla en estado fundido está a una temperatura de al menos aproximadamente 70°C y menor de aproximadamente 130°C.

20 7. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que dicha mezcla en estado fundido está en estado fundido durante al menos 5 segundos y durante menos de aproximadamente 20 minutos antes de la formación de dichas gotas en la etapa (b).

8. El procedimiento de la reivindicación 2, donde la concentración de ésteres de azitromicina en dichos multiparticulados es menor de aproximadamente un 0,1% en peso.
- 5 9. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que dichos multiparticulados comprenden de aproximadamente un 20 a aproximadamente un 75% en peso de dicha azitromicina y de aproximadamente un 25 a aproximadamente un 80% en peso de dicho vehículo.
- 10 10. El procedimiento de la reivindicación 9, donde dicho vehículo se selecciona entre el grupo compuesto por ceras, glicéridos y mezclas de los mismos.
11. El procedimiento de la reivindicación 10, que comprende además un
15 potenciador de la disolución, comprendiendo dicho potenciador de la disolución de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 30% en peso de dicho multiparticulado.
12. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, donde dichos
20 multiparticulados comprenden de aproximadamente un 35 a aproximadamente un 55% en peso de dicha azitromicina.
13. El procedimiento de la reivindicación 12, donde dichos multiparticulados comprenden de aproximadamente un 40 a aproximadamente un 65% en peso

de dicho vehículo y dicho vehículo se selecciona entre el grupo compuesto por ceras, glicéridos y mezclas de los mismos.

14. El procedimiento de la reivindicación 13, donde dicho vehículo se
5 selecciona entre el grupo compuesto por cera sintética, cera microcristalina, cera de parafina, cera de carnauba, cera de abejas, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, derivados de aceite de ricino polietoxilados, aceites vegetales hidrogenados, mono-, di- o tribehenatos de glicerilo, triestearato de glicerilo, tripalmitato de glicerilo y mezclas de los
10 mismos.

15. El procedimiento de la reivindicación 14, donde dicho vehículo comprende además de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 15% en peso de un potenciador de la disolución.

15

16. El procedimiento de la reivindicación 15, donde dicho potenciador de la disolución se selecciona entre el grupo compuesto por poloxámeros, polioxietileno alquil éteres, polietilenglicol, polisorbatos, polioxietileno alquil ésteres, lauril sulfato sódico, monoésteres de sorbitano, alcohol estearílico,
20 alcohol cetílico, polietilenglicol, glucosa, sacarosa, xilitol, sorbitol, maltitol, cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro de litio, cloruro cálcico, cloruro de magnesio, sulfato sódico, sulfato potásico, carbonato sódico, sulfato de magnesio, fosfato potásico, alanina, glicina y mezclas de los mismos.

RESUMEN

Se forman multiparticulados de azitromicina que contienen concentraciones aceptablemente bajas de ésteres de azitromicina por un procedimiento de coagulación en estado fundido.

5



203

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
WOOD, David J.
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich,
Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña

Sello de de la Oficina de Patentes Europea Pharma 11 de noviembre de 2005

Fecha de expedición: 09.11.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25015A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/003839
Fecha de presentación internacional: 22.11.2004
Fecha de prioridad: 04.12.2003
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39.1) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

607

204

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea -
D-80298 - Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Ruiz Fernandez, J

Tel: + 49 89 2399-7960

202

205

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25015A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/003839
Fecha de presentación internacional: 22.11.2004
Fecha de prioridad: 04.12.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: A61K 9/16, A61K 31/00.
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 8 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

☒	Recuadro I	Base de este informe
☐	Recuadro II	Prioridad
☐	Recuadro III	Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
☐	Recuadro IV	Falta de unidad de Invención
☒	Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
☐	Recuadro VI	Ciertos documentos citados
☒	Recuadro VII	Defectos en la Solicitud Internacional
☒	Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 24.01.2005

Fecha de elaboración de este reporte: 09.11.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

D-80298 - Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Luangkhot, N

Tel: + 49 89 2399-

- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones
	No: Reivindicaciones 1-16
Nivel Inventivo (NI)	Si: Reivindicaciones
	No: Reivindicaciones 1-16
Aplicación Industrial (AI)	Si: Reivindicaciones 1-16
	No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VII Defectos en la solicitud internacional

Se han comprobado los siguientes defectos, respecto de la forma o del contenido de la solicitud internacional.

Ver hoja adjunta

Recuadro No. VII Clertos defectos en la solicitud internacional

Los siguientes defectos en la forma o contexto de la solicitud internacional han sido anotados:

Ver hoja adjunta.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/003839

Ítem I

1. La formulación en la reivindicación 2 la cual sostiene “en donde la concentración de ésteres de azitromicina en dichos multiparticulados es menos del 1% por peso aproximadamente” no delimita el alcance de la protección buscada y en vez de debe considerarse como un intento de definir el invento mediante un resultado que se espera lograrse; en particular solo logran reivindicar el problema técnico subyacente. Tal definición solo es permitida bajo las condiciones elaboradas en las Directrices C-III, 4.7. Sin embargo, en este caso tal formulación no es permitida puesto que parece posible definir la materia en términos más concretos, es decir en términos de cómo el efecto ha de ser logrado al incorporar por ejemplo el tipo y cantidad de excipientes usados, un paso procesal específico ...

Por lo tanto, se llama la atención del solicitante al hecho de que dicha formulación en la reivindicación 2 no es reconocida como característica técnica que pueda conferir novedad a la solicitud, pero como un resultado a ser logrado y por ende sería ignorada.

Ítem V

2. Los documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional (ISR) fueron enumerados de manera respectiva de D1 a D10; esta numeración proviene del orden de referencia en el Reporte de Búsqueda Internacional (ISR) y será usado para el procedimiento. A menos que se especifique de lo contrario, los pasajes citados de cada documento en el Reporte de Búsqueda Internacional (ISR) serán tomado en consideración.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 02/064121 A (ASTRAZENECA AB; JUPPO, ANNE) 22 de agosto de 2002

D2: US 2003/180352 A1 (PATEL MAHESH V ET AL) 25 de septiembre de 2003

D3: WO 03/063833 A (PFIZER PRODUCTS INC; PERLMAN, MICHAEL, ELLIS; SHANKER, RAVI, MYSORE; B) 7 de agosto de 2003

D4: SAVOLAINEN MARJA ET AL: “Evaluación de micropartículas poliméricas lípido- hidrofílicas polares” INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICALS. 27 de agosto de 2003, vol. 262, no. 1- 2, 27 de agosto de 2003, páginas 47- 62, XP002325412 ISSN: 0378- 5173

D5: US- A- 6 068 859 (CURATOLO ET AL) 30 de mayo de 2000

D6: WO 03/063832 A (PFIZER PRODUCTS INC; CURATOLO, WILLIAM, JOHN; GUMKOWSKI, MICHAEL, JON;) 7 de agosto de 2003

D7: WO 94/27557 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; PALEPU, NAGESWARA, R; VENKATESH, GOPAD) 8 de diciembre de 1994

D8: US- A- 5 824 342 (CHERUKURI ET AL) 20 de octubre de 1998

D9: US- A- 4 086 346 (BOCKER ET AL) 25 de abril de 1978

D10: US- A- 6 139 872 (WALSH ET AL) 31 de octubre de 2000

3. Novedad y Nivel Inventivo según el Artículo 33(2) y 33(3) del PCT

3.1. D1- D2, D4 describen un proceso de fusión- rociado- congelamiento, pero les falta manifestar que la mezcla fundida es preparada en un extrusor.

D5 menciona un proceso en donde la azitromicina es extrudida con un derivado de celulosa, y luego esferonizado (ver columna 7, L.47- 57, Ejemplos). Menciona gránulos de cera (ver columna 7 L.58- 60), pero no menciona cómo dichos gránulos son preparados.

D7 enseña sobre el uso de una cera con un bajo punto de fusión tal como el behenato de glicerilo para la producción de multipartículas de compuestos sensibles al calor usando un proceso de fusión- congelamiento.

D3 (páginas 19- 23) describe un proceso para la preparación de multipartículas de fármacos con una alta y baja solubilidad (ver página 22, L. 8, L. 23) en un polímero que mejora la concentración tal como un poloxámero (ver las reivindicaciones 3 y 4) y un material lipofílico formador de microfase tal como un derivado de un glicérido (ver página 13, L. 23 – página 16 L. 5), el cual comprende los siguientes pasos:

- formar en un extrusor una mezcla fundida que comprenda un fármaco lábil y un vehículo (ver la página 22 L. 36 – página 22 L. 33)
- entregar dicha mezcla fundida a un medio atomizador como por ejemplo un disco giratorio (ver la página 23 L. 14) para formar gotitas de dicha mezcla fundida
- congelar dichas gotitas para formar multiparticulados (ver la página 23 L. 15- 16).

D3 además enseña que con el fin de reducir la degradación, se seleccionan excipientes adecuados y un adecuado diseño del extrusor con el fin de reducir la temperatura de procesamiento y la exposición del fármaco a condiciones ásperas (ver la página 21 L. 36 – página 22 L. 2, página 22 L. 2, página 22 L. 29- 33, página 27 L. 10- 12).

D3 menciona la azitromicina en un listado (ver la página 38 L. 8).

D6 contiene una divulgación similar a la de D3 (ver la página 6 L.9- 15, página 149 L.21- 27, página 151 L.6- 18, página 152 L.1- 10, página 152 L.22- 36, página 153 L.7- 22, página 153 L.29, página 154 L.9, página 154 L.24- 35, página 155 L.11- 18, reivindicaciones 6- 13, Ejemplos 54- 55, Ejemplos 57- 64).

De manera particular, D6 divulga que para reducir la degradación, usualmente es preferible reducir el tiempo en que la mezcla permanece a una elevada temperatura, a seleccionar excipientes adecuados con el fin de reducir el punto de fusión etc. ... (ver la página 151 L.7- 17, página 152 L.27- 36).

D8 divulga multiparticulados que consisten de una suspensión sólida de un sustrato sólido no graso con un ingrediente activo asociado a él, el sustrato no graso y el ingrediente activo están dispersados de manera no uniforme en un vehículo graso sólido como lo es un derivado de glicérido (ver la columna 8, líneas 8- 10).

Los multiparticulados pueden estar hechos mediante un proceso de "corte flash" (*flash shear*) o "flujo frío" (*cold flow*) que comprende (columna 17, línea 62 – columna 19, línea 46):

- la mezcla fue extrudida (ver la columna 18, líneas 15- 42)
- el material extrudido fue eyectado a través de un atomizador
- los multiparticulados grasos obtenidos se solidificaron a temperatura ambiente

D8 manifiesta que dicho proceso es particularmente adecuado para sustancias sensibles al calor puesto que el tiempo de residencia a alta temperaturas es reducido (ver la columna 3, líneas 22- 33).

D8 enseña que para evitar una larga exposición a temperaturas excesivas, la velocidad del extrusor debe ser incrementada para así acelerar el paso del material extrudido y por lo tanto reducir el tiempo de residencia (columna 18, líneas 22- 25).

D9 divulga un método para la manufactura de multiparticulados del fármaco termosensible fenacetina (columna 4, líneas 20- 25), dicho método comprende (ver por ejemplo el Ejemplo 1):

- derretir fenacetina utilizando un extrusor de doble husillo (ver la columna 4, línea 26 – columna 5, línea 10)
- atomizar el material extrudido
- solidificación de los multiparticulados usando un gas o un líquido (ver la columna 5, líneas 11- 25).

D10 divulga un proceso de extrusión para la fabricación de multiparticulados, dicho proceso comprende (ver la columna 8, líneas 4- 25, columna 9, líneas 52- 67, Ejemplo 6, Reivindicaciones 1- 2):

- formar un material extrudido
- atomizar con una boquilla atomizadora para obtener partículas
- enfriar con nitrógeno líquido por ejemplo

En vista de la divulgación de D3, D6, D8, D9 ó D10, la materia de la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes 2- 16 no es novedosa, ni posee altura inventiva a la luz de D3, D6, D8, D9 ó D10 cada uno por sí solo o combinado con D1- D10.

No existe una razón de pensar que el proceso descrito en D3, D6, D8, D9 ó D10 no pueda ser aplicado a la azotromicina específica.

3.2. Si solicitante vuelve la materia de las reivindicaciones independientes 1 ó 2 novedosas al resaltar la relevancia de una característica técnica, o al introducir en dichas reivindicaciones el uso de una sustancia activa específica o un proceso específico o cualquier parecido, se reconocería un nivel inventivo solo si demuestra que la característica técnica introducida proporciona un efecto sorprendente o sinérgico que alguien capacitado en el estado de la técnica no pudiera haber deducido del mismo. Si faltase un efecto sorprendente, no se podría reconocer un nivel inventivo puesto que la característica técnica introducida sería considerada como una alternativa obvia que aquella persona capacitada en el estado de la técnica haría de manera rutinaria con el fin de diferenciarlo del estado de la técnica anterior.

3.3. Cualquier información relacionada a la materia del invento que el solicitante quisiera presentar, como por ejemplo detalles adicionales de sus ventajas o del problema que resuelve, y para lo cual no existe base en la solicitud tal como se presentó, debe plasmarse y enmarcarse en el oficio de respuesta y no incorporarse dentro de la solicitud.

Ítem VII

212

4. Contrario a los requisitos de la Regla 5.1(a)(ii) del PCT, parece ser que el estado de la técnica anterior divulgado en los documentos D1- D7 no se menciona en la descripción, ni tampoco se identifican estos documentos en la misma.

Ítem VIII

5. Se llama la atención del solicitante al hecho de que la solicitud no puede modificarse de tal manera que contenga materia adicional al contenido de la solicitud tal cual se presentó originalmente.

Con el fin de facilitar la evaluación de la solicitud modificada en conformidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34(2)(b) el PCT, se pide que el solicitante claramente identifique las modificaciones realizadas, sin importar si son modificaciones por adición, sustitución o remoción, y que indique los pasajes de la solicitud original sobre los cuales estas modificaciones están basadas (ver también la Regla 66.8(a) del PCT). Preferiblemente, estas indicaciones deben ser presentadas a mano sobre una copia de las partes relevantes de la solicitud tal cual se presentó originalmente.

6. Se solicita muy respetuosamente al solicitante que tome en cuenta las anteriores objeciones y que presente argumentos convincentes.

210

PATENT COOPERATION TREATY

213

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

WOOD, David, J.
Pfizer Research and Development
Ramegate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT

11 NOV 2005

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

09.11.2005

Applicant's or agent's file reference
PC25015A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2004/003839

International filing date (day/month/year)
22.11.2004

Priority date (day/month/year)
04.12.2003

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability 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/IB/301).

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 report on patentability. 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 invention 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.

FILING	☒
DEBIT NOTE	☐
RENEWALS	☐
RECORDABLE	☐

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:

European Patent Office
D-80289 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4485

Authorized Officer

Rulz Fernandez, J
Tel. +49 89 2399-7880

211

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC25015A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/B2004/003838	International filing date (day/month/year) 22.11.2004	Priority date (day/month/year) 04.12.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K9/16, A61K31/00		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC.		
1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 38. 2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 85(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 24.01.2005	Date of completion of this report 09.11.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80286 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Luangkhot, N Telephone No. +49 89 2399- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/003839

Box No. 1 Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on (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):

Description, Pages

1-70 as originally filed

Claims, Numbers

1-16 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

26

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/003839

Box No. 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	
	No: Claims	1-16
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-16
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-16
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the International application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

214

Re Item I.

- 1 The formulation in claim 2 such as "wherein the concentration of azithromycin esters in said multiparticulates is less than about 1% w/w" does not delimit the scope of the protection to be sought and are rather to be construed as an attempt to define the invention by a result to be achieved, in particular they only amount to claiming the underlying technical problem.

Such definition is only allowable under the conditions elaborated in the Guidelines C-III, 4.7. In this instance, however, such formulation is not allowable because it appears possible to define the subject-matter in more concrete terms, viz. in terms of how the effect is to be achieved by incorporating for example the type and amount of excipients used, a specific process step...

Hence applicant's attention is drawn with the fact such formulation in claim 2 is not recognized as a technical feature that can confer novelty to the application, but as a result to be achieved and therefore would be ignored.

Re Item V.

- 2 The documents cited in the International Search Report (ISR) were numbered respectively from D1-D10; this numbering results from the citation order in the ISR and will be used for the procedure. Unless otherwise specified, the cited passages of each document in the ISR will be considered.

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 02/084121 A (ASTRAZENECA AB; JUPPO, ANNE) 22 August 2002 (2002-08-22)
D2: US 2003/180352 A1 (PATEL MAHESH V ET AL) 25 September 2003 (2003-09-25)
D3: WO 03/083833 A (PFIZER PRODUCTS INC; PERLMAN, MICHAEL, ELLIS; SHANKER, RAVI, MYSORE; B) 7 August 2003 (2003-08-07)
D4: SAVOLAINEN MARJA ET AL: "Evaluation of polar lipid-hydrophilic polymer microparticles." INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS. 27 AUG 2003, vol. 262, no. 1-2, 27 August 2003 (2003-08-27), pages 47-62,

XP002325412 ISSN: 0378-5173

- D5: US-A-6 068 859 (CURATOLO ET AL) 30 May 2000 (2000-05-30)
D6: WO 03/063832 A (PFIZER PRODUCTS INC; CURATOLO, WILLIAM, JOHN;
GUMKOWSKI, MICHAEL, JON;) 7 August 2003 (2003-08-07)
D7: WO 94/27557 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; PALEPU,
NAGESWARA, R; VENKATESH, GOPAD) 8 December 1994 (1994-12-08)
D8: US-A-5 824 342 (CHERUKURI ET AL) 20 October 1998 (1998-10-20)
D9: US-A-4 086 346 (BOCKER ET AL) 25 April 1978 (1978-04-25)
D10: US-A-6 139 872 (WALSH ET AL) 31 October 2000 (2000-10-31)

3 Novelty and inventive step according to Art. 33(2) and 33(3) PCT

- 3.1 D1-D2,D4 describe a melt-spray-congeal process, but fails to say that the molten mixture is prepared in an extruder.

D5 mentions a process wherein azithromycin is extruded with a cellulose derivative cellulose, then spheronized (see col.7 L.47-57, Examples). It mentions wax granules (see col.7 L.58-60), but fails to mention how the said granules are prepared.

D7 teaches the use of a wax with low melting point such as glyceryl behenate for manufacturing multiparticulates of heat sensitive compounds using a melt-congealing process.

D3 (p.19-23) describes a process for preparing multiparticulates of drugs having a high and low solubility (see p.22 L.8, L.23) in a concentration-enhancing polymer such as poloxamer (see claims 3 and 14) and a lipophilic microphase-forming material such as a glyceride derivative (see p.13 L.23-p.16 L.5), which comprises the following steps:

- forming in an extruder a molten mixture comprising a labile drug and a carrier (see p.21 L.36-p.22 L.33)
- delivering said molten mixture to an atomizing means such as a rotating disc (see p.23 L.14) to form droplets of said molten mixture
- congealing said droplets to form multiparticulates (see p.23 L.15-16).

D3 furthermore teaches that in order to reduce degradation, suitable excipients and extruder design are selected in order to reduce the processing temperature and

219

exposure of the drug to harsh conditions (see p.21 L.36-p.22 L.2, p.22 L.29-33, p.27 L.10-12).

D3 mentions azithromycin in a list (see p.38 L.8).

D6 contains similar disclosure as D3 (see p.6 L.9-15, p.149 L.21-27, p.151 L.6-18, p.152 L.1-10, p.152 L.22-36, p.153 L.7-22, p.153 L.29, p.154 L.9, p.154 L.24-35, p.155 L.11-18, claims 6-13, Examples 54-55, Examples 57-64).

In particular D6 teaches that in order to reduce degradation, it is often preferable to reduce the time that the mixture is at elevated temperature, to select suitable excipients in order to reduce the melting point etc... (see p.151 L.7-17, p.152 L.27-36).

D8 discloses multiparticulates consisting of a solid suspension of a solid non-fat substrate having an active ingredient associated therewith, the non-fat substrate and the active being non-uniformly dispersed in a solid fat carrier such as a glyceride derivative (see col.8 L.8-10).

The multiparticulates may be made by a "flash shear" or "cold flow" process comprising (col.17 L.62- col.19 L.46):

- the mixture was extruded (see col.18 L.15-42)
- the extrudate was ejected through an atomizer
- the obtained multiparticulates of fats solidified at room temperature

D8 states that the said process is particularly suitable for heat sensitive substances since the residence time at high temperature is reduced (see col.3 L.22-33).

D8 teaches that in order to avoid long exposition to excessive temperature, the screw speed should be increased in order to accelerate the throughput of the extrudate and consequently reduce the residence time (col.18 L.22-25).

D9 discloses a method for manufacturing multiparticulates of the thermally sensitive drug phenacetin (col.4 L.20-25), said method comprises (see for example Example 1):

- melting phenacetin using a twin screw extruder (see col.4 L.26-col.5 L.10)
- atomizing the extrudate
- solidification of the multiparticulates using a gas or a liquid (see col.5 L.11-25).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2004/003839

D10 discloses an extrusion process for making multiparticulates, said process comprises (see col.8 L.4-25, col.9 L.52-67, Example 6, Claims 1-2):

- forming an extrudate
- atomizing with a spray nozzle in order to obtain particles
- cooling with for example liquid nitrogen

In view of the disclosure of D3, D6, D8, D9 or D10, the subject-matter of claim 1 and its dependent claims 2-16 is not novel, nor does it involve an inventive step in view of D3, D6, D8, D9 or D10 each taken alone or combined with D1-D10.

There is no reason to believe that the process described in D3, D6, D8, D9 or D10, cannot be applied to the specific azothromycin.

- 3.2 Should the applicant renders the subject-matter of independent claims 1 or 2 novel by pointing out the relevance of a technical feature, or introducing into the claims the use of a specific substance active or a specific process or whatever, inventive step would be recognized only if he demonstrates that the introduced technical feature provides a surprising or synergetic effect that the skilled man in the art can not deduct from the prior art.

In the absence of a surprising effect, inventive step cannot be acknowledged because the introduced technical feature would be considered as an obvious alternative that the skilled man in the art would perform routinely in order to distinguish from prior art.

- 3.3 Any information the applicant may wish to submit concerning the subject-matter of the invention, for example further details of its advantages or of the problem it solves, and for which there is no basis in the application as filed, should be confined to the letter of reply and not be incorporated into the application.

Re Item VII.

- 4 Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, it seems that the relevant background art disclosed in the documents D1-D7 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

POT/IB2004/003839

Re Item VIII.

- 5 The attention of the applicant is drawn to the fact that the application may not be amended in such a way that it contains subject-matter which extends beyond the content of the application as filed.**

In order to facilitate the examination of the conformity of the amended application with the requirements of Article 34(2)(b) PCT, the applicant is requested to clearly identify the amendments carried out, no matter whether they concern amendments by addition, replacement or deletion, and to indicate the passages of the application as filed on which these amendments are based (see also Rule 66.8(a) PCT). Preferably these indications should be submitted in handwritten form on a copy of the relevant parts of the application as filed.

- 6 The applicant is kindly requested to take account of the above objections and give convincing argumentations.**



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-053410- -00000-0000
Fec: 2008-08-02 18:44:17 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tia: 11 PATENTE/II
Eve: 370 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 210

222

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-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 se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y 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 se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

23

INTERMISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REGISTRO DE MARCA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-053410- -00000-0000
Exp: 2008-08-02 10:44:17 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTENI
Eve: 370 FASENACIONALES
Act 411 PRESENTACION Folios: 219

**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: Eastern 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: World 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: VER PÁGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

3 **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/003839 **Fecha** Noviembre 22, 2004
Publicación Internacional No. WO 2005/053653 **Fecha** Junio 16, 2005

4 **Título (84)** FORMAS DE DOSIFICACIÓN MULTIPARTÍCULADAS DE AZITROMICINA MEJORADAS OBTENIDAS MEDIANTE PROCEDIMIENTOS DE COAGULACIÓN EN ESTADO FUNDIDO.
Clasificación Internacional (81) A61K 9/16, 31/00

Prioridad SI ☒ N ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>Diciembre 4, 2003</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/527,244</u>
	_____	_____	_____

Habiendo descrito la invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REVINDICACIONES

5

1. Un procedimiento para la formación de multiparticulados que comprende las etapas de:

10

(a) formar en un extrusor una mezcla en estado fundido que comprende azitromicina y un vehículo farmacéuticamente aceptable;

(b) suministrar dicha mezcla en estado fundido de la etapa (a) a un medio de atomización para formar gotas a partir de dicha mezcla; y

15

(c) coagular dichas gotas de la etapa (b) para formar dichos multiparticulados.

2. Un procedimiento para la formación de multiparticulados que comprende las etapas de:

20

(a) formar una mezcla en estado fundido que comprende azitromicina y un vehículo farmacéuticamente aceptable;

(b) suministrar dicha mezcla en estado fundido de la etapa (a) a un medio de atomización para formar gotas a partir de dicha mezcla; y

25

(c) coagular dichas gotas de la etapa (b) para formar dichos multiparticulados,

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

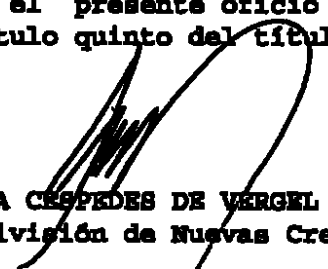
REFERENCIA	Radicación No.	6 53410
	Solicitud internacional	IB2004/003839
	Fecha inicio fase nacional	04/07/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	10173

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CRESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior, requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 10-8-SET. 2006
adpall