

of



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT

PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-53416

TITULO: FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE MULTIPARTÍCULAS DE
AZITROMICINA POR PROCEDIMIENTOS BASADOS EN LÍQUIDOS.

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.

A 61 K 9/16 ; 3/7048

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

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Junio 1 de 2006

P2006/000099

Cesión
F.N. 04-07-2006

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

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/003911 Fecha Noviembre 29, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/053640 Fecha Junio 16, 2005

6 **Título (54) FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE MULTIPARTÍCULAS DE AZITROMICINA POR PROCEDIMIENTOS BASADOS EN LÍQUIDOS.**

Clasificación Internacional (51) A61K 9/00. 9/16 ; 31/3048

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ N ☐	US	Diciembre 4, 2003	60/527,405

9 **Comprobante de pago No.** 06 - 41,018 **Fecha** Junio 1, 2006

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

☐

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.

JB
3

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2004/003911

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

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

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

44

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-053416-00000-0000
Fec. 2006-06-02 16:50:21 Dep 2020 NUECREACIONES,
Tra 11 PATENTE VII
Evo: 379 FASENACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Folios: 03

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 41,018
FECHA : JUNIO 1 DE 2006

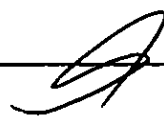
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52332391	31/05/2006	3.738.000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

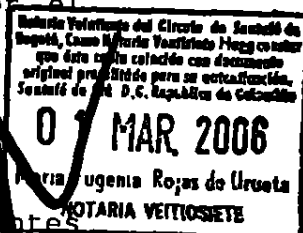
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

15

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 Friieri 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.C.P.C.
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN No. 0138 del 11 de febrero de 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

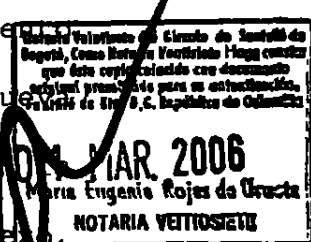
46

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 AMORES ZUÑIGA TORRES
C.C.S. 777
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
RECOPILACION DE OTROS DE FIDELIDAD 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

47

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 de Nueva York

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

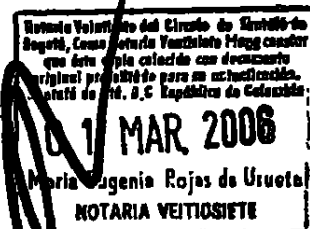
Estado de Nueva York

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
TRANSCRIPTOR PÚBLICO OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
REGISTRADO EN LA OFICINA DE NOTARÍA DEL
DEPARTAMENTO DE JUSTICIA Y DEL D.E. C.R.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

88

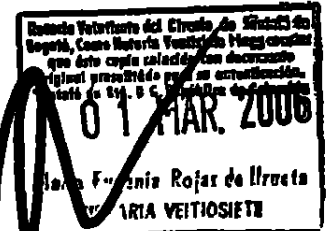
1. Country: **United States of America**

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

A handwritten signature in cursive script, reading "James Bizzarri".

James Bizzarri

Special Deputy Secretary of State

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Zaava Ravid
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Camilo Alvarez
Felipe Mendoza
Camilo Rodríguez
Santiago Pardo

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

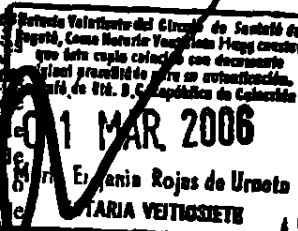
domiciled in

domiciliado en

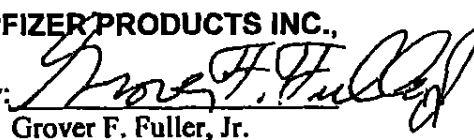
Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

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, Registros de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, 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:

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.:

46751810 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

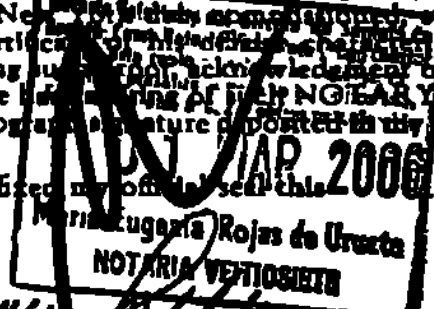
Steven Z Killian

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 sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his office, together with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such affidavit, deposition, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of said 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

FEE PAID \$3.00

APR 22 2005



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

18
11

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies

el Notario Público suscrito certifica

1 That

1. Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

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

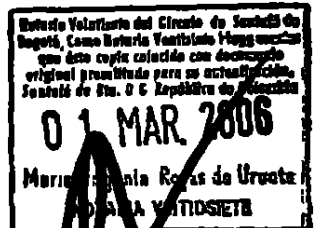
4 Que , con sede principal ubicada en

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 Z. Killian



SUSAN Z. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 01K16116521
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 17 day of Nov. 2005
Susan Z. Killian

PATENT COOPERATION TREATY

WO 2005/053640
PCT/IB2004/003911
SENT VIA
SOLIER
22/06/05

PCT

FILING	✓ From the INTERNATIONAL BUREAU
DEBIT NOTE	To
RENEWALS	
RECORDABLE	

NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

FULLER, Grover, F., Jr.
c/o WOOD, David, J
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT 3 9
ROYAUME-UNI

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT

20 JUN 2005

Date of mailing (day/month/year) 16 June 2005 (16 06 2005)		IMPORTANT NOTICE
Applicant's or agent's file reference PC25018A		
International application No PCT/IB2004/003911	International filing date (day/month/year) 29 November 2004 (29 11 2004)	Priority date (day/month/year) 04 December 2003 (04 12.2003)
Applicant PFIZER PRODUCTS INC.# et al		

The International Bureau transmits herewith the following documents

- ☒ copy of the international application as published by the International Bureau on 16 June 2005 (16 06 2005) under No WO 2005/053640
- ☐ copy of international application as republished by the International Bureau on under No WO
For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48) or (88) (as the case may be) on the front page of the attached document.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Gabriele Bähr
Facsimile No +41 22 740 14 35	Facsimile No +41 22 338 70 60

12
13

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/053640 A2

(51) International Patent Classification: A61K 9/00

Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB) WEST, James,
Blair (US/US), Pfizer Global Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB)

(21) International Application Number:
PCT/GB2004/003911

(74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al, c/o WOOD,
David, J., Pfizer Research and Development, Ramsgate
Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB)

(22) International Filing Date:
29 November 2004 (29.11.2004)

(25) Filing Language: English

(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, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, 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

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/527,405 4 December 2003 (04.12.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. (US/US), Eastern Point Road, Gro-
ton, CT 06340 (US).

(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).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): APPEL, Leah,
Elizabeth (US/US), Pfizer Global Research and De-
velopment, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ
(GB) CREW, Marshall, David (US/US), Pfizer Global
Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ (GB) FRIESEN, Dwayne, Thomas
(US/US), Pfizer Global Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB) LYON,
David, Keith (US/US), Pfizer Global Research and De-
velopment, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB) MCCRAY, Scott, Baldwin (US/US), Pfizer Global
Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ (GB) RAY, Roderick, Jack (US/US),
Pfizer Global Research and Development, Ramsgate

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

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: AZITHROMYCIN MULTIPARTICULATE DOSAGE FORMS BY LIQUID-BASED PROCESSES

(57) Abstract: Liquid-based processes are disclosed for forming azithromycin multiparticulates having minimal amounts of
azithromycin esters

WO 2005/053640 A2

13
14.

AZITHROMYCIN MULTIPARTICULATE DOSAGE FORMS BY LIQUID-BASED PROCESSES

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 Multiparticulates are well known dosage forms that compnse 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, maximize absorption, and minimize side effects. See, for example, *Multiparticulate Oral Drug Delivery* (Marcel Dekker, 1994), and

10 *Pharmaceutical Pelletization Technology* (Marcel Dekker, 1989).

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

15 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. Multiparticulates are a known improved dosage form of azithromycin that permit higher oral dosing with relatively reduced side effects. See commonly owned U.S.

20 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.

 The inventors have discovered that certain processes used to form

25 multiparticulates containing azithromycin and use 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

30 azithromycin esters.

 U.S. Patent No. 6,068,859 discloses several liquid-based processes for forming azithromycin multiparticulates, including extrusion/spheronization, wet granulation, spray-drying, and spray-coating. However, there is no teaching or suggestion as to how to avoid the formation of azithromycin esters likely to form

14/15
during these processes, nor are any guidelines provided for selecting appropriate excipients and processing conditions for forming multiparticulates having minimal concentrations of azithromycin esters.

What is therefore needed are liquid-based processes wherein the excipients and process conditions are chosen so as to dramatically 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 meets such needs by providing certain liquid-based processes for forming multiparticulates comprising azithromycin and a pharmaceutically acceptable carrier. The processes result in the formation of multiparticulates with minimal concentrations of azithromycin esters, and that are suitable for effecting controlled release of azithromycin. The multiparticulates may be used in azithromycin dosage forms and for treating one in need of azithromycin therapy.

In one aspect, the invention provides a liquid-based process for the formation of multiparticulates comprising the steps: (a) forming a mixture comprising azithromycin, a pharmaceutically acceptable carrier, and a liquid having a boiling point of less than about 150°C; (b) forming particles from the mixture of step (a) by a method selected from (i) atomization of the mixture, and (ii) coating seed cores with the mixture; and (c) removing a substantial portion of the a liquid from the particles of step (b) to form multiparticulates wherein the following expression is satisfied:

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

where [A] is the concentration of acid/ester substitution on the carrier in meq/g azithromycin, and x is the weight fraction of the azithromycin in the composition that is crystalline.

The invention also provides methods of treating a patient in need of treatment with azithromycin by administering to the patient a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising azithromycin-containing multiparticulates made by the process of the present invention. The amount of azithromycin which is administered will necessarily be varied according to principles well known in the art, taking into account factors such as the severity of

the disease or condition being treated and the size and age of the patient. In general, the drug is to be administered so that an effective dose is received, with the effective dose being determined from safe and efficacious ranges of administration already known for azithromycin.

5 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
10 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
15 75 mgA/kg, more preferably, about 60 mgA/kg.

 The multiparticulates formed by the process of the present invention are designed for immediate, sustained, or 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
20 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 KH₂PO₄, adjusted to pH 6.8 using KOH, or 50 mM Na₃PO₄, adjusted to pH 6.8 using NaOH, both of which simulate
25 intestinal fluid without enzymes. The inventors have also found that for some formulations, an *in vitro* test solution comprising 100 mM Na₂HPO₄, 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 solutions provide a good indicator of *in vivo* performance
30 and bioavailability. Further details of *in vitro* tests and test solutions are described herein.

Detailed guidelines on selection of processing conditions, carriers and their interrelationships are set forth in the Detailed Description of Preferred

Embodiments below. Also 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.

DETAILED DESCRIPTION OF PREFERRED EMBODIMENTS

According to the present invention it has been found that azithromycin ester formation may be dramatically suppressed in a number of ways: (1) by using azithromycin having a high degree of crystallinity; (2) by selection of a carrier from a particular class of materials which exhibit very low rates of ester formation with the drug; (3) by selection of certain processing parameters when a carrier is selected that has inherently higher rates of ester formation; and (4) by using liquids having low degrees of acid/ester substitution.

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 1 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 0.5 wt%, more preferably less than about 0.2 wt%, and most preferably less than about 0.1 wt%.

Generally speaking, the class of excipients having inherently low rates of ester formation with azithromycin may be described as pharmaceutically acceptable excipients that contain no or relatively few acid and/or ester substituents as chemical substituents. All references to "acid and/or ester substituents" herein are intended to mean (i) carboxylic acid, sulfonic acid, and phosphoric acid substituents; or (ii) carboxylic acid ester, sulfonyl ester, or phosphate ester substituents, respectively.

Conversely, the class of excipients having inherently higher rates of ester formation with azithromycin may be generally described as pharmaceutically acceptable excipients that contain a relatively greater number of acid and/or ester substituents; within limits, processing conditions for this class of excipients may be utilized to suppress the rate of ester formation to an acceptable level.

17
18

In one aspect, at least about 95% of the azithromycin in the multiparticulate is crystalline and the concentration of acid and ester substituents on the carrier is less than about 3.5 meq/g azithromycin. In a second aspect, at least about 90% of the azithromycin in the multiparticulate is crystalline and the

5 concentration of acid and ester substituents on the carrier is less than about 2 meq/g azithromycin. In a third aspect, at least about 80% of the azithromycin in the multiparticulate is crystalline and the concentration of acid and ester substituents on the carrier is less than about 1 meq/g azithromycin.

Azithromycin esters may be formed during the multiparticulate-

10 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-noted values prior to dosing.

15 The compositions formed by the process of the present invention comprise "multiparticulates." The term "multiparticulates" 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 about 50 to

20 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

25 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 inpatient variability.

30 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.

18
19

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

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

Liquid-Based Processes

- In its broadest sense the liquid-based process useful in forming the
- 10 azithromycin multiparticulates of the present invention comprises the steps of (a) forming a mixture comprising azithromycin, a pharmaceutically acceptable carrier, and a liquid; (b) forming particles from the mixture of step (a); and (c) removing a substantial portion of the liquid from the particles of step (b) to form the multiparticulates. Preferably, step (b) is conducted by a method selected from (i)
- 15 atomization of the mixture and (ii) coating seed cores with the mixture.

- In the processes of the present invention, a mixture is formed comprising azithromycin, a carrier, and the liquid. The liquid mixture may comprise a solution of azithromycin and carrier both dissolved in the liquid, a suspension of azithromycin in a solution of carrier dissolved in the liquid, a suspension of carrier in
- 20 a solution of azithromycin dissolved in the liquid, a suspension of both azithromycin and carrier in the liquid, or combinations of these states or any states intermediate such states.

- When the crystalline form is a hydrate crystal form it is preferred to add sufficient water to the process liquid to prevent the loss of water from the
- 25 crystalline drug and thereby keep the azithromycin in its original crystalline form. When the crystalline form is the dihydrate, which is especially preferred, the water concentration should be 30 to 100% of the water solubility in the chosen liquid.

- Preferably, the liquid is chosen such that the amount of azithromycin that remains in the crystalline state is maximized. Generally, azithromycin is less
- 30 reactive when in crystalline form than when dissolved or in amorphous form. In crystalline azithromycin, the 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 crystal 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 the rate of reaction of azithromycin with acid and ester substituents on a carrier is significantly reduced in crystalline azithromycin when compared to mixtures containing amorphous or dissolved azithromycin.

5 The liquid used in liquid-based processes to form azithromycin multiparticulates should be sufficiently non-reactive with azithromycin that less than about 1 wt% azithromycin esters are formed, and be pharmaceutically acceptable. As detailed further below, a convenient way to assess the potential for azithromycin to react with a material to form azithromycin esters is to ascertain the material's
10 concentration of acid and ester substituents. Thus, to prevent formation of azithromycin esters by reaction with the liquid, it is preferred that the liquid's concentration of acid and ester substituents be less than about 0.1 meq/g liquid. The term "liquid" is used in its conventional sense, meaning that the material is a fluid having a viscosity of less than about 300 cp at room temperature. Generally,
15 volatile liquids are preferred, since these are easier to remove from the multiparticulates. By "volatile" liquid is meant that the material has a boiling point of less than about 150°C at ambient pressure, although small amounts of liquids with higher boiling points can be included in mixtures of liquids and still achieve acceptable results.

20 Examples of liquids suitable for formation of multiparticulates using liquid-based processes include water; alcohols, such as methanol, ethanol, various isomers of propanol and various isomers of butanol; ketones, such as acetone, methyl ethyl ketone and methyl isobutyl ketone; hydrocarbons, such as pentane, hexane, heptane, cyclohexane, methylcyclohexane, octane and mineral oil; ethers,
25 such as methyl tert-butyl ether, ethyl ether and ethylene glycol monoethyl ether; chlorocarbons, such as chloroform, methylene dichloride and ethylene dichloride; tetrahydrofuran; dimethylsulfoxide; N-methylpyrrolidinone; N,N-dimethylacetamide; acetonitrile; and mixtures thereof.

 In one embodiment of the present invention, the liquid selected is
30 one in which azithromycin has a relatively low solubility. The solubility of azithromycin in the liquid is preferably measured at ambient temperature. Low solubility of azithromycin in the liquid tends to limit the amount of amorphous azithromycin present in the composition. Amorphous azithromycin is more reactive than crystalline azithromycin and minimizing amorphous azithromycin in turn

20
21

minimizes the formation of azithromycin esters. Preferably, the solubility of crystalline azithromycin (such as the dihydrate) in the liquid is less than about 10 mg/mL. Such a low azithromycin solubility in the liquid will ensure that the amount of amorphous azithromycin in the composition is less than about 20 wt%,
5 depending on the liquid-based process used to form the multiparticulate. More preferably, the solubility of azithromycin in the liquid is less than about 5 mg/mL, and most preferably less than about 1 mg/mL. Because azithromycin is a very hydrophilic compound, it has a low solubility in liquids that tend to be relatively hydrophobic. Examples of suitable liquids in which azithromycin has relatively low
10 solubility include hydrocarbons, such as pentane, hexane, heptane, cyclohexane, methylcyclohexane, octane, mineral oil and the like; and hydrophobic ethers, such as methyl tert-butyl ether. When crystalline azithromycin is combined with such liquids it will form a suspension of azithromycin in the liquid.

Although azithromycin is very hydrophilic, the solubility of
15 azithromycin in water is highly pH-dependent, with solubility decreasing with increasing pH. The solubility of crystalline azithromycin dihydrate in distilled water at pH 6.9 is reported to be 1.1 mg/mL. Thus, a preferred liquid for liquid-based processes is water at a pH of 7 or higher. Water with a higher pH can be generated by dissolving a small amount of a base in the water, or by preparing a buffer
20 solution that will precisely control pH.

Examples of bases that can be added to the water to raise the pH include hydroxides, such as sodium hydroxide, calcium hydroxide, ammonium hydroxide, choline hydroxide and potassium hydroxide; bicarbonates, such as sodium bicarbonate, potassium bicarbonate and ammonium bicarbonate;
25 carbonates, such as ammonium carbonate and sodium carbonate; phosphates, such as sodium phosphate and potassium phosphate; borates, such as sodium borate; amines, such as tris(hydroxymethyl)amino methane, ethanolamine, diethanolamine, N-methyl glucamine, glucosamine, ethylenediamine, cyclohexylamine, cyclopentylamine, diethylamine, isopropylamine and
30 triethylamine; proteins, such as gelatin; and amino acids such as lysine, arginine, guanine, glycine and adenine.

A particularly useful buffer is phosphate buffered saline (PBS) solution, which is an aqueous solution comprising 20 mM Na_2HPO_4 , 466 mM

2x
22

KH₂PO₄, 87 mM NaCl and 0.2 mM KCl, adjusted to pH 7. Mixtures of such basic and buffered water and a solvent such as an alcohol may be used as well.

Once the mixture comprising azithromycin, a carrier and a liquid is formed, it is formed into particles. Preferably, the particles are formed by a method
5 selected from (i) atomization of the mixture and (ii) coating seed cores with the mixture.

In one embodiment, the particles are formed by atomization of the mixture using an appropriate nozzle to form small droplets of the mixture, which are sprayed into a drying chamber where there is a strong driving force for evaporation
10 of the liquid, to produce solid, generally spherical particles. The strong driving force for evaporation of the liquid is generally provided by maintaining the partial pressure of liquid in the drying chamber well below the vapor pressure of the liquid at the temperature of the particles. This is accomplished by (1) maintaining the pressure in the drying chamber at a partial vacuum (e.g., 0.01 to 0.5 atm); or (2) mixing the
15 droplets with a warm drying gas; or (3) both (1) and (2). Spray-drying processes and spray-drying equipment are described generally in *Perry's Chemical Engineers' Handbook*, pages 20-54 to 20-57 (6th Ed. 1984).

For example, a suspension is formed comprising 3 to 15 wt% crystalline azithromycin, 3 to 15 wt% carrier such as hydroxypropyl cellulose, and
20 the balance water with a pH of greater than 7. This solution can then be atomized using a two-fluid nozzle into a spray-drying chamber. Drying gas with an inlet temperature of 150° to 250°C can be used, with the drying gas outlet temperature being 40° to 80°C, resulting in the formation of multiparticulates. The multiparticulates can then be collected and further dried using procedures well
25 known in the art, such as through the use of tray dryers and microwave dryers. During this process, precautions should be taken to prevent loss of any waters of hydration in a crystalline hydrate, such as the crystalline dihydrate, as outlined above.

In another embodiment, the particles are formed by coating the liquid
30 mixture onto seed cores. The seed cores can be made from any suitable material such as starch, microcrystalline cellulose, sugar or wax, by any known method, such as melt- or spray-congealing, extrusion/spheronization, granulation, spray-drying and the like.

22
23

The liquid mixture can be sprayed onto such seed cores using coating equipment known in the pharmaceutical arts, such as pan coaters (e.g., Hi-Coater available from Freund Corp. of Tokyo, Japan, Accela-Cota available from Manesty of Liverpool, U.K.), fluidized bed coaters (e.g., Würster coaters or

5 top-sprayers available from Glatt Air Technologies of Ramsey, New Jersey and from Niro Pharma Systems of Bubendorf, Switzerland) and rotary granulators (e.g., CF-Granulator, available from Freund Corp).

For example, microcrystalline cellulose or sugar seed cores can be coated with a suspension comprising 5 to 15 wt% azithromycin, 2 to 5 wt% carrier,

10 such as hydroxypropyl cellulose, and 93 the balance water with a pH of greater than 7 using a fluidized bed coating apparatus. During the coating process, the conditions are chosen such that the liquid mixture forms a thin coating on the seed cores. While forming this coating, a portion of the liquid is removed from the coating, resulting in formation of a solid coating comprising azithromycin and carrier

15 on the seed core. A subsequent drying process may be used to remove residual liquid from the multiparticulates following the coating step. Sufficient coating solution is applied to the seed cores to result in a multiparticulate containing the desired quantity of azithromycin.

Once the particles are formed, a portion of the liquid is removed,

20 typically in a drying step, thus forming the multiparticulates. Preferably, at least 80% of the liquid is removed from the particles, more preferably at least 90%, and most preferably at least 95% of the liquid is removed from the particle during the drying step. Suitable means for drying include tray dryers, microwave dryers, fluid bed dryers, rotary dryers and spray dryers, all well known in the pharmaceutical

25 arts.

The temperature and humidity used during the drying steps should be selected to minimize the formation of azithromycin esters and to prevent loss in the waters of hydration of crystalline azithromycin. Generally, the drying

30 temperature should not exceed about 50°C in order to minimize the formation of azithromycin esters. At the same time, the relative humidity should be maintained sufficiently high to avoid loss in the waters of hydration.

The humidity level required is that which is equivalent to or greater than the activity of water in the crystalline state. This can be determined experimentally, for example, using a dynamic vapor sorption apparatus. In this test,

22
24

a sample of the crystalline azithromycin is placed in a chamber and equilibrated at a constant temperature and relative humidity. The weight of the sample is then recorded. The weight of the sample is then monitored as the relative humidity of the atmosphere in the chamber is decreased. When the relative humidity in the chamber decreases to below the level equivalent to the activity of water in the crystalline state, the sample will begin to lose weight as waters of hydration are lost. Thus, to maintain the crystalline state of the azithromycin, the humidity level should be maintained at or above the relative humidity at which the azithromycin begins to lose weight. A similar test can be used to determine the appropriate amount of solvent vapor required to maintain a crystalline solvate form of azithromycin.

If higher drying temperatures must be used, e.g., greater than 50°C; carriers with somewhat lower concentrations of acid/ester substituents are preferred, since higher drying temperatures increase the rate at which azithromycin esters form.

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.

24
25

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.

5 Azithromycin form B, a hygroscopic hydrate of azithromycin, is disclosed in U.S. Patent No. 4,474,768.

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.

10 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 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_2H_5OH$ in the single crystal structure and is an
15 azithromycin monohydrate hemi-ethanol solvate. Form F is further characterized as 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
20 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 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 1.5H_2O$ 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
25 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
30 used for crystallization.

Form H azithromycin has the formula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_3H_8O_2$ 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.

Form J azithromycin has the formula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_3H_7OH$ 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.

Form M azithromycin has the formula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_3H_7OH$, 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.

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

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

Form Q is distinct from Families I and II, has the formula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_4H_8O$ and is an azithromycin monohydrate hemi-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 $P2_1 2_1 2_1$ space group with cell dimensions of $a = 8.9 \pm 0.4 \text{ \AA}$, $b = 12.3 \pm 0.5 \text{ \AA}$ and $c = 45.8 \pm 0.5 \text{ \AA}$.

Form D azithromycin has the formula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_6H_{12}$ in its 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.

26
27

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

Form R azithromycin has the formula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_5H_{12}O$ 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 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 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, published August 15, 2002, as well as International Application Publication Nos. WO 01/00640, WO 01/49697, 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 Publication No. 20030139583, 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% of the azithromycin in the 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 azithromycin in the multiparticulates is at least 95%.

The crystallinity of azithromycin in the multiparticulates is 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 Lucite sample cups and the sample surface smoothed using a glass microscope slide to provide a consistently

27
28

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 KCu_{K α} , $\lambda=1.54$ Å) is operated at a voltage of 45 kV and a current of 40 mA. Data for each sample are collected over a period of 20 to 60 minutes in continuous detector scan mode at a scan speed of 12 seconds/step and a step size of 0.02°/step. Diffractograms are collected over the 2θ range of 10° to 16°.

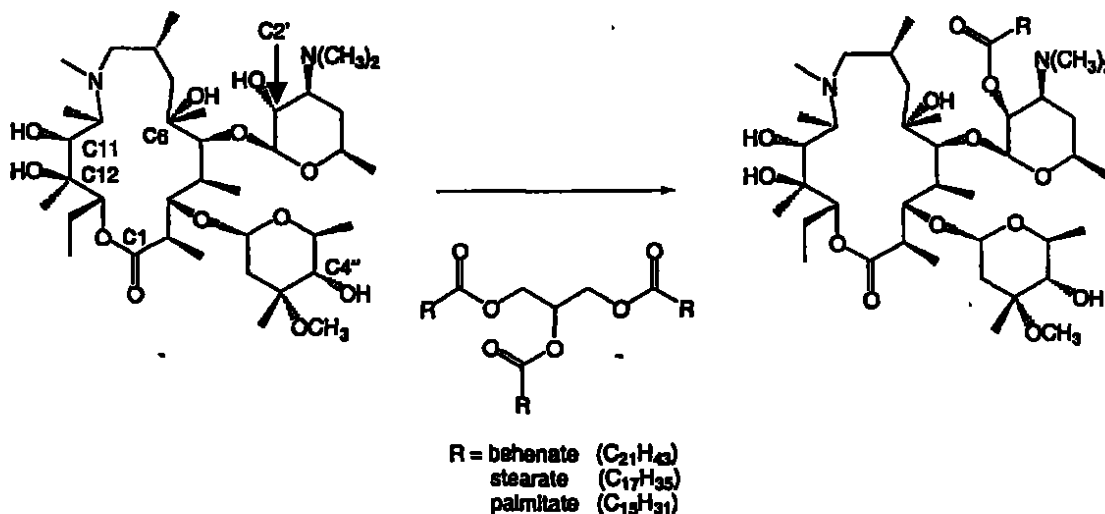
The crystallinity of the test sample is determined by comparison with calibration standards as follows. The calibration standards consist of physical mixtures of 20 wt%/80 wt% azithromycin/carrier, and 80 wt%/20 wt% azithromycin/carrier. Each physical mixture is blended together 15 minutes on a Turbula 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° 2θ 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. 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 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.

Formation of Azithromycin Esters

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 with the hydroxyl groups, transferring, e.g., 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 desosamine ring; however esterification at the hydroxyls attached to the 4" carbon on the cladinose ring (C4") or the hydroxyls attached to the C6, C11, or C12 carbons on the macrolide ring may also occur in azithromycin formulations. An example of a transesterification reaction of azithromycin with a C₁₈ to C₂₂ fatty acid glyceryl triester is shown below.



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 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 weight of azithromycin is 749 g/mole, this means that 0.1 g of azithromycin would

29
30

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 1 wt%. However, it is unlikely that every acid and ester substituent in a composition will react to form azithromycin esters. As noted 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 may be predicted using a zero-order reaction model, according to the following equation:

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

where C_{esters} is the concentration of azithromycin esters formed (wt%), and t is time of contact between azithromycin and the excipient in days at temperature T ($^{\circ}\text{C}$).

A variety of azithromycin esters may be formed by reaction of the excipient with the azithromycin. Unless otherwise stated, C_{esters} refers to the concentration of all azithromycin esters combined.

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 (I) 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 (I) 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

30
31

is by high performance liquid chromatography/mass spectrometer (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 μ m
5 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
10 peak areas based on either an internal or external azithromycin control. Preferably, if authentic standards of the azithromycin 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.

Compositions prepared by the processes of the present invention
15 have less than about 1 wt% total azithromycin esters after storage for 2 years at ambient temperature and humidity or, under ICH guidelines, 25°C and 60% relative humidity (RH). Preferred embodiments of the invention have less than about 0.5 wt% azithromycin esters after such storage, more preferably less than about 0.2 wt%, and most preferably less than about 0.1 wt%.

20 Accelerated storage tests can be performed following International Conference on Harmonization (ICH) guidelines. Under these guidelines, a simulation of two years at ambient temperature is conducted by measuring the ester formation of a sample stored for one year at 30°C/60% relative humidity (RH). More rapid simulations can be conducted by storing the sample for six months at
25 40°C/75% RH.

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

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

30 where T is the temperature in °C.

31
32

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

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

5

To satisfy the more preferred total azithromycin esters content of less than about 0.2 wt%, the rate of total azithromycin esters formation should be

$$R_e \leq 7.2 \times 10^8 \cdot e^{-7070/(T+273)}$$

10

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

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

15

A convenient way to assess the potential for azithromycin to react with an excipient to form azithromycin esters is to ascertain the excipient's 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 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,

20

25



30

has a molecular weight of 358.6 g/mol and one ester substituent per mole. Thus, the ester substituents concentration per gram of excipient is $1 \text{ eq} \div 358.6 \text{ g}$, or 0.0028 eq/g excipient or 2.8 meq/g excipient. If a multiparticulate is formed

32
33

containing 30 wt% azithromycin and 70 wt% glyceryl monostearate, the ester substituent concentration per gram of azithromycin would be

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

5

Calculations like the one above 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 excipients and the manufacturer often provides their Saponification Number. The Saponification Number will not only account for acid and ester substituents present on the excipient itself, but also for 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

33
34

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 milligrams of potassium hydroxide per gram of material is then calculated from the following equation:

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

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 Welcher, *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, D94-00, 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 an excipient should be measured after it has been exposed to the processing conditions 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 an 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 milliequivalents (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 excipient or its acid/ester concentration is

5 $165 \text{ meq/g} \div 56.11 = 2.9 \text{ meq/g excipient.}$

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

10

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

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.

Carriers and excipients 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.

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 excipient can lead to acid or ester impurities. The rate of formation of azithromycin

38
36

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:

- 5 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 carriers and excipients include long-chain alcohols, such as stearyl alcohol, cetyl alcohol, and polyethylene glycol; poloxamers (block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide); ethers, such as polyoxyethylene alkyl ethers; ether-substituted celluloses, such as hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, and ethylcellulose; sugars, such as glucose, sucrose, xylitol, sorbitol and maltitol; and salts, such as sodium chloride, potassium chloride, lithium chloride, calcium chloride, magnesium chloride, sodium sulfate, potassium sulfate, sodium carbonate, magnesium sulfate and potassium phosphate.

- 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 ester, 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 mono-, di-, and tribehenate, glyceryl tristearate, glyceryl tripalmitate and hydrogenated vegetable oils; glycolized fatty acid esters, such as polyethylene glycol stearate and polyethylene glycol distearate; polysorbates; 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

36
37

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, alginic acid, benzoic acid, citric acid, fumaric acid, lactic acid, and maleic acid; short to medium chain fatty-acid esters, such as isopropyl palmitate, isopropyl myristate, triethyl citrate, lecithin, triacetin, and dibutyl sebacate; ester-substituted cellulose, such as cellulose acetate, cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, cellulose acetate trimellitate, and hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS); and acid or ester functionalized polymethacrylates and polyacrylates. Note that the reactivity of the polymeric carriers and excipients listed above will depend on the degree of substitution of any acid and ester substituent on the polymer. For example, Shin Etsu (Japan) makes several grades of HPMCAS. The HPMCAS-HF grade contains about 3.2 meq/g excipient of acetate and succinate substituents, while the HPMCAS-MF grade contains about 8.3 meq/g excipient. Thus, some of these polymers may have a moderate reactivity.

Generally, the acid/ester concentration on highly reactive carriers and excipients (e.g., greater than about 3.5 meq/g) is so high that if these 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 carrier or excipient used in the multiparticulate is low.

To obtain multiparticulates having acceptable concentrations of azithromycin esters of less than about 1 wt% azithromycin esters, the inventors have found there is a trade-off relationship between the crystallinity of azithromycin in the multiparticulate and the concentration of acid and ester substituents on the carrier and optional excipients. Generally speaking, the higher the crystallinity of the azithromycin in the composition, the higher may be the degree of acid/ester substitution on the carrier and optional excipients to obtain multiparticulates with acceptable amounts of azithromycin esters.

The trade-off relationship between azithromycin crystallinity and the degree of acid/ester substitution of the carrier and optional excipients may be quantified by the following mathematical expression:

37
30

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

where [A] is the concentration of acid/ester substitution on the carrier and optional
5 excipients in meq/g azithromycin, and x is the weight fraction of the azithromycin in
the composition that is crystalline. Preferably, the azithromycin and
carrier/excipient will satisfy the following expression:

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

10

More preferably, azithromycin and carrier/excipient will satisfy the
following expression:

$$[A] \leq 0.008/(1-x). \quad (IV)$$

15

Most preferably, the azithromycin and carrier/excipient will satisfy the
following expression:

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

20

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
25 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
30 multiparticulate. The carrier is preferably solid at temperatures of about 40°C. The
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°, more preferably about 60°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.

10

Optional 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.

15

The multiparticulates may optionally include a dissolution enhancer.

Dissolution enhancers increase the rate of dissolution of the drug from the carrier. 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. Generally, the

20

rate of release of azithromycin from the composition increases with increasing amounts of dissolution enhancers present. Such agents generally have a high water solubility and are often surfactants or wetting agents that can promote solubilization of other excipients in the composition. 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 such as sodium chloride, potassium chloride,

30

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.

39
40

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 agents 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. 80/527319 ("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 carrier. 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.

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 tri-basic sodium phosphate, di- and tri-basic calcium phosphate, mono-, di-, and tri-ethanolamine, sodium bicarbonate, sodium citrate dihydrate as well as other oxide, hydroxide, phosphate, carbonate, bicarbonate and citrate salts, including various 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.

58
41.

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
5 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 tribehenates,
10 glyceryl tristearate, glyceryl tripalmitate and mixtures thereof; and about 0.1 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; alcohols, such as stearyl alcohol, cetyl alcohol and polyethylene glycol; sugars,
15 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 thereof.

20 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 particular carrier excipients allows for precise control of the release rate of the
25 azithromycin over a wide range of release rates. Small changes in the relative amounts of the glyceride carrier and the poloxamer dissolution enhancer 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, glyceride and poloxamer. These matrix materials have the further
30 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 December 4, 2003.

37
42

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 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, 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.

Controlled Release

While the azithromycin multiparticulates made by the inventive process are suitable for immediate, sustained, or controlled release of the drug, they are particularly well-suited for controlled release of azithromycin after introduction to a use environment. The multiparticulates can advantageously effect the release of azithromycin at a rate sufficiently slow to ameliorate side effects. The multiparticulates 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 molecular weight of 749 g/mol.

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

42
43

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 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 an patient in a fasted state that achieves a maximum azithromycin blood concentration of at least 0.5 $\mu\text{g/mL}$ in at least 2 hours from dosing and an area under the azithromycin blood concentration versus time curve of at least 10 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ within 96 hours of dosing.

The multiparticulates 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 alkalizing agents to reduce the incidence of side effects. The term "alkalizing 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. Alkalizing 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 alkalizing 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,

43
44.

the alkalizing agent is TRIS, magnesium hydroxide, magnesium oxide, dibasic sodium phosphate, TSP, dibasic potassium phosphate, tribasic potassium phosphate or a combination thereof. More preferably, the alkalizing agent is a combination of TSP and magnesium hydroxide. Alkalizing 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 inventive process may be post-treated to improve drug crystallinity and/or the stability of the multiparticulate. In one embodiment, the multiparticulates comprise azithromycin and a carrier, the carrier having a melting point of T_m °C; the multiparticulates are treated after formation by at least one of (i) heating the multiparticulates to a temperature of at least about 35°C and less than about (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 Application Serial No. 60/527245, ("Multiparticulate Compositions with Improved Stability," Attorney Docket No. PC11900) 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 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.

Example 1

Multiparticulates were made by a spray-drying process using the following procedure. First, 50 g of the HF grade of the carrier hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate having a concentration of acid and ester substituents of 3.2 meq/g carrier (HPMCAS-HF from Shin Etsu) and 4 g of NH_4OH were added to 455 g of distilled water to form a solution with a pH of greater than 8. To this solution was added 50 g of azithromycin dihydrate crystals having a degree of

44
AS

crystallinity of >99% to form a suspension of the azithromycin dihydrate in a solution of the HPMCAS-HF and high pH water. This suspension was stirred for 1 hour. The resulting suspension consisted of 8.94 wt% HPMCAS-HF, 8.94 wt% azithromycin dihydrate, 0.72 wt% NH₄OH, and 81.40 wt% water. The make-up of this suspension is summarized in Table 1 and it was spray-dried using the conditions given in Table 2 by continuously stirring the suspension to prevent settling of the suspended azithromycin dihydrate crystals and feeding it directly to a Niro 2-fluid atomizing nozzle with a 1-mm air gap using a peristaltic pump at a nominal rate of 40 g/min. Nitrogen at a flow rate of 193 g/min and a pressure of 40 psig was used to atomize the solution into a Niro PSD-1 spray-drying chamber. Drying nitrogen at 200°C was introduced to the chamber at a rate of 1700 g/min. Drying gas and evaporated water exited the dryer at a temperature of 62°C. The resulting azithromycin-containing multiparticulates were collected using a cyclone. Analysis showed the multiparticulates to have a mean particle diameter of 26 μm. The multiparticulates comprised about 50 wt% azithromycin dihydrate and 50 wt% HPMCAS-HF. The concentration of acid and ester substituents on the carrier was calculated to be 3.2 meq/g azithromycin.

Example 2

Spray-dried multiparticulates having a mean particulate diameter of 35 μm were formed as in Example 1 with the exceptions noted in Tables 1 and 2. The multiparticulates of Example 2 comprised about 36.7 wt% azithromycin dihydrate and 63.3 wt% HPMCAS-HF. The concentration of acid and ester substituents on the carrier was calculated to be 5.5 meq/g azithromycin.

Table 1

Ex.	Azithromycin Dihydrate (g)	Carrier		Solvent		Additive	
		Type	(g)	Type	(g)	Type	(g)
1	50	HPMCAS-HF	50	Water	455	NH ₄ OH	4
2	40	HPMCAS-HF	69	Water	580	NH ₄ OH	16

Table 2

Ex.	Carrier	Feed Suspension Flow Rate (g/min)	Atomizing Gas Flow Rate (g/min)	Atomization Pressure (psig)	Drying Gas Flow Rate (g/min)	Drying Gas Inlet Temp. (°C)	Drying Gas Outlet Temp. (°C)
1	HPMCAS-HF	40	.193	40	1700	200	62
2	HPMCAS-HF	83	103	17	1860	250	72

- The azithromycin release rate from the multiparticulates of
- 5 Examples 1 and 2 was determined using the following procedure. A 750 mg sample of the multiparticulates was placed into a USP Type 2 dissoette flask equipped with Teflon-coated paddles rotating at 50 rpm. For Example 1 the flask contained 750 mL of 0.1 N HCl (pH 2) simulated gastric buffer held at $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$. For Example 2, the flask contained 750 mL of 0.01 N HCl (pH 2) simulated gastric
- 10 buffer held at $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$. 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 the elapse of 5, 10, 15, 30, 45, 60, and 120 minutes following addition of the multiparticulates to the flask for Example 1; and at 5, 15, 30, and 60 minutes for Example 2. The samples were filtered using a
- 15 0.45 μm syringe filter prior to analysis by 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).

Table 3

Example	Time (min)	Azithromycin Released (%)
1	0	0
	5	62
	10	74
	15	78
	30	83
	45	84
	60	84
	120	85
2	0	0
	5	40
	15	58
	30	60
	60	63

The multiparticulates of Example 2 were then analyzed for the presence of azithromycin esters by LCMS. Samples were prepared by extraction with isopropyl alcohol at a concentration of 1.25 mg azithromycin/mL and sonicated for 15 minutes. The sample solutions were then filtered with a 0.45 μ m nylon syringe filter. The sample solutions were then analyzed by HPLC using a Hypersil 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) as follows: 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. A 75 mL injection volume and a 43°C column temperature were used.

47
48

A Finnigan LCQ Classic mass spectrometer was used for detection. The APCI source was used in positive ion mode with a selective ion-monitoring method. Calculations for the presence of azithromycin esters were made from the MS peak areas based on an external azithromycin standard and revealed the complete absence of azithromycin esters.

Example 3

Multiparticulates were made by a spray-coating process using the following procedure. First, 30 g of the low reactivity carrier hydroxypropyl cellulose containing virtually no acid or ester substituents (KLUCEL EF from Aqualon, Inc. of Wilmington, Delaware) were dissolved into 800 g of distilled water. To this solution was then added 119.6 g of crystalline azithromycin dihydrate having a degree of crystallinity of >99%. The pH of the resulting coating solution was 9, indicating that the amount of azithromycin dihydrate dissolved in the solution was less than 1 mg/mL.

This coating solution was then sprayed onto 500 g of microcrystalline cellulose seed cores in a Glatt GPGC-1 fluidized-bed coating apparatus equipped with a Wurster column. The seed cores had a nominal diameter of 170 μ m. The coating was applied by fluidizing the seed cores with 38 to 42 ft³/min fluidizing nitrogen, heated to an inlet temperature of 52°C to 55°C. The coating solution was sprayed onto the cores at a rate of 8 to 12 g/min using a two-fluid nozzle and an atomization air pressure of 2 bar. After 90 minutes of coating, the coating amounted to 19.2 wt% of the initial core weight. The cores therefore contained 12.8 mgA azithromycin per gram of coated cores.

The rate of release of azithromycin from these spray-coated multiparticulates was determined using the following procedure. A 1000 mg sample of the multiparticulates was placed into a USP Type 2 dissolution flask equipped with Teflon-coated paddles rotating at 50 rpm. The flask contained 750 ml of pH 6.8 phosphate buffer. The multiparticulates were pre-wetted with 10 mL of the phosphate buffer before being added to the flask. A 3 mL sample of the fluid in the flask was then collected at the elapse of 5, 10, 15, 30, 60, and 120 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:25 mM KH₂PO₄ buffer

48
149

at 1.0 ml/min, absorbance measured at 210 nm with a diode array spectrophotometer).

Table 4

Time (min)	Azithromycin Released (%)
0	0
5	92
10	94
15	96
30	98
60	99
120	100

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 which follow.

10

49
50

CLAIMS

We claim:

- 5 1. A liquid-based process for the formation of multiparticulates comprising the steps:
- (a) forming a mixture comprising azithromycin, a pharmaceutically acceptable carrier, and at least one liquid having a boiling point of less than about 150°C;
- 10 (b) forming particles from said mixture of step (a) by a method selected from
- (i) atomization of said mixture, and
- (ii) coating seed cores with said mixture; and
- (c) removing a substantial portion of said liquid from said particles of
- 15 step (b) to form said multiparticulates
- wherein the following expression is satisfied:

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

- 20 where [A] is the concentration of acid/ester substitution on the carrier in meq/g azithromycin, and x is the weight fraction of the azithromycin in said multiparticulates that is crystalline.

2. The process of claim 1 wherein the following expression is satisfied:
- 25 $[A] \leq 0.004/(1-x)$.

3. The process of claim 1 wherein steps (b) and (c) occur substantially simultaneously.

- 30 4. The process of claim 1 wherein water is added during at least one of steps (a), (b) and (c).

5. The process of claim 1 including maintaining a level of humidity during step (c) which is greater than or equal to the activity of water of azithromycin in its crystalline state.
- 5 6. The process of claim 1 wherein steps (b) and (c) are conducted by spray-drying.
7. The process of claim 1 wherein step (b) is conducted by coating seed cores with said mixture to form coated seed cores, and step (c) is conducted by
10 drying said coated seed cores.
8. The process of claim 1 wherein said liquid has a concentration of acid and ester substituents of less than 0.1 meq/g and is selected from the group consisting of water, an alcohol, an ether, a ketone, a hydrocarbon, a
15 chlorocarbon, tetrahydrofuran, dimethylsulfoxide, N-methylpyrrolidinone, N,N-dimethylacetamide, acetonitrile and mixtures thereof.
9. The process of claim 8 wherein said liquid is water and includes a base selected from the group consisting of a hydroxide, a carbonate, a
20 bicarbonate, a borate, an amine, a protein, an amino acid and mixtures thereof.
10. The process of claim 1 wherein said azithromycin has a solubility in said liquid of less than about 10 mg/mL.
25
11. The process of claims 1 wherein said multiparticulates comprise from about 20 to about 75 wt% of said azithromycin, from about 25 to about 80% of said carrier, and from about 0.1 to about 30 wt% of a dissolution enhancer.
- 30 12. The process of claim 1 wherein said multiparticulates comprise from about 45 to about 55 wt% of said azithromycin, and from about 45 to about 55% of said carrier.

81
52

13. The process of claim 11 wherein said carrier is selected from the group consisting of a wax, a glyceride, and mixtures thereof.
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.
15. The process of claim 14 wherein said dissolution enhancer is selected from the group consisting of surfactants, alcohols, sugars, salts, amino acids, and mixtures thereof.
16. The process of claim 15 wherein said dissolution enhancer is a poloxamer.
17. The process of claim 16 wherein said carrier is a mixture of glyceryl mono-, di- or tribehenates.
18. The process of claim 17 wherein said azithromycin is substantially in the form of the crystalline dihydrate.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2004/003911A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K9/16 A61K31/7048

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)
A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
E	WO 2004/108266 A (GLATT GMBH; PRASCH, ARMIN; LUY, BERNHARD; POELLINGER, NORBERT; STRUSCH) 16 December 2004 (2004-12-16) example 1	1, 3, 4, 8, 10, 11
A	US 6 068 859 A (CURATOLO ET AL) 30 May 2000 (2000-05-30) cited in the application column 1, line 61 - column 2, line 31 column 8, line 11 - line 20 column 12, line 22 - line 33 examples claims -/-	1-18

☒ 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 considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 December 2005

Date of mailing of the international search report

23/12/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Epskamp, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2004/003911

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 200134 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 2001-317502 XP002356902 & CN 1 285 192 A (SHIJIAZHUANG PHARM GROUP CO LTD) 28 February 2001 (2001-02-28) abstract -& DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ZHOU, GUIRONG. "Preparation of coated azithromycin micropill" XP002353858 retrieved from STN Database accession no. 135:215988 abstract & CN 1 285 192 CN (SHIJIAZHUANG PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD., PEOP. REP. CHINA) 28 February 2001 (2001-02-28)	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2004/003911

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004108266	A	16-12-2004	DE 10325989 A1	05-01-2005
US 6068859	A	30-05-2000	AP 548 A	30-10-1996
			AT 209497 T	15-12-2001
			AU 680356 B2	24-07-1997
			AU 2113195 A	29-11-1995
			BG 63152 B1	31-05-2001
			BG 100960 A	29-08-1997
			BR 9501929 A	05-03-1996
			CA 2189658 A1	16-11-1995
			CN 1149831 A	14-05-1997
			CZ 9603242 A3	15-04-1998
			DE 69524214 D1	10-01-2002
			DE 69524214 T2	23-05-2002
			DK 758244 T3	11-02-2002
			DZ 1880 A1	17-02-2002
			EP 0758244 A1	19-02-1997
			ES 2163504 T3	01-02-2002
			FI 964452 A	05-11-1996
			HR 950277 A1	31-10-1997
			HU 77530 A2	28-05-1998
			WO 9530422 A1	16-11-1995
			IL 113516 A	30-04-2001
			JP 2977907 B2	15-11-1999
			JP 9505609 T	03-06-1997
			KR 232297 B1	01-12-1999
			LV 11729 A	20-04-1997
			MA 23537 A1	31-12-1995
			NO 964678 A	06-01-1997
			NZ 283160 A	28-07-1998
			OA 10320 A	07-10-1997
			PL 317106 A1	17-03-1997
			PT 758244 T	29-04-2002
			RO 114740 B1	30-07-1999
			RU 2130311 C1	20-05-1999
			SI 9520049 A	31-12-1997
			SK 143296 A3	08-07-1998
			TW 420616 B	01-02-2001
			ZA 9503627 A	05-11-1996
CN 1285192	A	28-02-2001	NONE	
CN 1285192	CN	28-02-2001	NONE	

55
56

PC25018A

-1-

**FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE MULTIPARTÍCULAS DE AZITROMICINA POR
PROCEDIMIENTOS BASADOS EN LÍQUIDOS**

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las multipartículas son formas de dosificación conocidas que comprenden una
5 multiplicidad de partículas cuya totalidad representa la dosis terapéuticamente útil
pretendida de un fármaco. Cuando se toman por vía oral, en general las multipartículas
se dispersan libremente en el tracto gastrointestinal, se maximiza la absorción, y se
minimizan los efectos secundarios. Véase, por ejemplo, *Multiparticulate Oral Drug*
Delivery (Marcel Dekker, 1994), y *Pharmaceutical Pelletization Technology* (Marcel
10 Dekker, 1989).

La azitromicina es el nombre genérico del fármaco 9a-aza-9a-metil-9-desoxo-
9a-homoentromicina A, un compuesto antimicrobiano de amplio espectro derivado de
la entromicina A. De acuerdo con esto, la azitromicina y algunos de sus derivados son
útiles como antibióticos.

15 Se sabe que la dosificación oral de azitromicina puede dar como resultado la
aparición de efectos secundarios adversos tales como calambres, diarrea, náuseas y
vómitos. Dichos efectos secundarios son mayores con dosis mayores que con dosis
menores. Las multipartículas son una forma de dosificación mejorada conocida de la
azitromicina que permite mayor dosificación oral con efectos secundarios relativamente
20 menores. Véase la patente de EE UU de propiedad común nº 6.068 859. Dichas
multipartículas de azitromicina son particularmente adecuadas para administrar dosis
únicas del fármaco puesto que se puede suministrar una cantidad de fármaco
relativamente grande a una velocidad controlada en un periodo de tiempo
relativamente largo.

25 Los autores de la invención han descubierto que algunos procedimientos
usados para formar multipartículas que contienen azitromicina y el uso de algunos
excipientes en dichas multipartículas pueden conducir a la degradación de la
azitromicina durante y después del procedimiento de formación de las multipartículas.
La degradación se produce en virtud de una reacción química de la azitromicina con
30 los componentes de los vehículos o excipientes usados para formar las multipartículas,
que da como resultado la formación de ésteres de azitromicina.

La patente de EE UU nº 6 068 859 describe diversos procedimientos basados
en líquidos para formar multipartículas de azitromicina, incluyendo
extrusión/esferización, granulación en húmedo, secado por atomización y revestimiento
35 por pulverización. Sin embargo, no se enseña o sugiere como evitar la formación de

ésteres de azitromicina que es probable que se formen durante estos procedimientos, ni se proporcionan directrices para seleccionar excipientes y condiciones del procedimiento adecuados para formar multipartículas que tengan concentraciones mínimas de ésteres de azitromicina

- 5 Por lo tanto, lo que se necesita son procedimientos basados en líquidos en los que los excipientes y condiciones del procedimiento se elijan para reducir notablemente la formación de ésteres de azitromicina, dando como resultado un grado mucho mayor de pureza del fármaco en formas de dosificación de multipartículas

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

- 10 La presente invención satisface dichas necesidades proporcionando algunos procedimientos basados en líquidos para formar multipartículas que comprenden azitromicina y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos dan como resultado la formación de multipartículas con concentraciones mínimas de ésteres de azitromicina y que son adecuadas para llevar a cabo liberación controlada de
15 azitromicina. Las multipartículas se pueden usar en formas de dosificación de azitromicina y para tratar a alguien que necesite terapia con azitromicina.

- En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento basado en líquidos para formar multipartículas que comprende las etapas de (a) formar una mezcla que comprende azitromicina, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un líquido que
20 tiene un punto de ebullición menor que aproximadamente 150°C, (b) formar partículas a partir de la mezcla de la etapa (a) por un método seleccionado de (i) atomización de la mezcla, y (ii) revestimiento de núcleos sembrados con la mezcla, y (c) eliminar una parte sustancial del líquido de las partículas de la etapa (b) para formar multipartículas en las que se satisface la siguiente expresión

- 25
$$[A] \leq 0,4/(1-x)$$

donde [A] es la concentración de sustitución de ácido/éster en el vehículo en meq/g de azitromicina, y x es la fracción en peso de la azitromicina que es cristalina en la composición

- La invención también proporciona métodos para tratar a un paciente que
30 necesita tratamiento con azitromicina, administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende multipartículas que contienen azitromicina preparadas por el procedimientos de la presente invención. La cantidad de azitromicina que se administra necesariamente variará de acuerdo con los principios conocidos en la técnica, teniendo en cuenta
35 factores tales como la gravedad de la enfermedad o el estado que se va a tratar y el tamaño y edad del paciente. En general, el fármaco se va a administrar de forma que

- 3 -

se reciba una dosis eficaz, determinándose la dosis eficaz a partir de intervalos de administración seguros y eficaces para la azitromicina que ya son conocidos

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

Las multipartículas formadas por el procedimiento de la presente invención están diseñadas para liberación inmediata, sostenida o controlada de azitromicina después de la introducción en un entorno de uso. Tal como se usa en la presente memoria, un "entorno de uso" puede ser el entorno in vivo del tracto GI de un mamífero, particularmente un ser humano, o el entorno in vitro de una solución de ensayo. Entre las soluciones de ensayo de ejemplo se incluyen soluciones acuosas a 37°C que comprenden (1) HCl 0,1 N, que simula el fluido gástrico sin enzimas; (2) HCl 0,01 N, que simula el fluido gástrico que evita la excesiva degradación de la azitromicina por ácido, y (3) KH_2PO_4 50 mM, ajustado a pH 6,8 usando KOH, o Na_3PO_4 50 mM, ajustado a pH 6,8 usando NaOH, los cuales simulan ambos el fluido intestinal sin enzimas. Los autores de la invención también han encontrado que para algunas formulaciones, una solución de ensayo in vitro que comprende Na_2HPO_4 100 mM, ajustada a pH 6,0 usando NaOH, proporciona un medio discriminatorio para diferenciar entre diferentes formulaciones basándose en el perfil de disolución. Se ha determinado que los ensayos de disolución in vitro en dichas soluciones proporcionan un buen indicador del rendimiento y biodisponibilidad in vivo. En la presente memoria se describen más detalles de ensayos in vitro y soluciones de ensayo

Se dan directrices detalladas de la selección de las condiciones del procedimiento, vehículos y sus interrelaciones en la siguiente Descripción detallada de las realizaciones preferidas. También, de acuerdo con la presente invención, se

pueden calcular las velocidades de reacción para los excipientes, para permitir que el médico haga una selección informada, siguiendo las directrices generales, de que un excipiente que presente una velocidad más lenta sea conveniente, mientras que un excipiente que presente una velocidad más rápida de formación de éster no sea conveniente

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES PREFERIDAS

De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado que la formación del éster de azitromicina se puede suprimir notablemente en una serie de formas: (1) usando azitromicina que tiene un alto grado de cristalinidad, (2) seleccionando un vehículo de una clase particular de materiales que presentan velocidades muy bajas de formación de éster con el fármaco, (3) seleccionando ciertos parámetros del procedimiento cuando se selecciona un vehículo que tiene velocidades de formación del éster inherentemente más altas, y (4) usando líquidos que tienen niveles bajos de sustitución de ácido/éster

Un nivel aceptable de formación de éster de azitromicina es uno que, durante el periodo de tiempo que empieza con la formación de las multipartículas y continua hasta la administración de la dosis, da como resultado la formación de menos de aproximadamente 1% en peso de ésteres de azitromicina, que significa el peso de los ésteres de azitromicina respecto al peso total de azitromicina presente originalmente en las multipartículas, preferiblemente menos de aproximadamente 0,5% en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,2% en peso, y más preferiblemente menos de aproximadamente 0,1% en peso

Hablando en general, la clase de excipientes que tienen velocidades de formación de éster con la azitromicina inherentemente bajas se pueden describir como excipientes farmacéuticamente aceptables que no contienen o contienen relativamente pocos sustituyentes ácido y/o éster como sustituyentes químicos. Todas las referencias a "sustituyentes ácido y/o éster" en la presente memoria, se pretende que signifiquen (i) sustituyentes ácido carboxílico, ácido sulfónico, y ácido fosfórico, o (ii) sustituyentes éster de ácido carboxílico, éster de sulfonilo o éster fosfato, respectivamente.

Inversamente, la clase de excipientes que tienen velocidades de formación de éster con la azitromicina inherentemente más altas, en general se pueden describir como excipientes farmacéuticamente aceptables que contienen un número relativamente mayor de sustituyentes ácido y/o éster, dentro de ciertos límites, se pueden usar las condiciones de procesamiento para esta clase de excipientes para suprimir la velocidad de formación de éster hasta un nivel aceptable

En un aspecto, al menos aproximadamente 95% de la azitromicina en la multipartícula es cristalina, y la concentración de sustituyentes ácido y éster en el vehículo es menor que aproximadamente 3,5 meq/g de azitromicina. En un segundo aspecto, al menos aproximadamente 90% de la azitromicina en la multipartícula es cristalina, y la concentración de sustituyentes ácido y éster en el vehículo es menor que aproximadamente 2 meq/g de azitromicina. En un tercer aspecto, al menos aproximadamente 80% de la azitromicina en la multipartícula es cristalina, y la concentración de sustituyentes ácido y éster en el vehículo es menor que aproximadamente 1 meq/g de azitromicina.

Los ésteres de azitromicina se pueden formar durante el procedimiento de formación de las multipartículas, durante otras etapas del procedimiento necesarias para la fabricación de la forma de dosificación acabada, o durante el almacenamiento después de la fabricación pero antes de la administración de la dosis. Puesto que las formas de dosificación de la azitromicina se pueden almacenar hasta dos años o incluso más antes de la administración de la dosis, se prefiere que la concentración de ésteres de azitromicina en forma de dosificación almacenada no supere los valores antes indicados antes de la administración de la dosis.

Las composiciones formadas por el procedimiento de la presente invención comprenden "multipartículas". El término "multipartículas" se pretende que abarque una forma de dosificación que comprende una multiplicidad de partículas cuya totalidad representa la dosis terapéuticamente útil de azitromicina pretendida. Las partículas en general tienen un diámetro medio de aproximadamente 40 a aproximadamente 3000 μm , preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 μm , y más preferiblemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 μm . Se prefieren las multipartículas porque son susceptibles de usarse en formas de dosificación proporcionales de acuerdo con el peso de un paciente individual que necesite tratamiento, simplemente haciendo proporcional la masa de partículas en la forma de dosificación para concordar con el peso del paciente. Hay ventajas adicionales, puesto que permiten la incorporación de una gran cantidad de fármaco en una sola forma de dosificación tal como un sobre, que se puede formular en una suspensión que se puede consumir fácilmente por vía oral. Las multipartículas también tienen numerosas ventajas terapéuticas frente a otras formas de dosificación, especialmente cuando se toman por vía oral, incluyendo (1) mejor dispersión en el tracto gastrointestinal (GI), (2) tiempo de tránsito en el tracto GI más uniforme, y (3) menor variabilidad entre pacientes y en un paciente.

Aunque las multipartículas pueden tener cualquier forma y textura, se prefiere que sean esféricas, con una textura superficial lisa. Estas características físicas conducen a excelentes propiedades de flujo, mejor "sensación en la boca", facilidad para tragar y facilidad de revestimiento uniforme, si es necesario.

5 Preferiblemente, la azitromicina compone aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 90% en peso del peso total de la multipartícula, más preferiblemente aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 80% en peso, incluso más preferiblemente 30% en peso a aproximadamente 60% en peso del peso total de las multipartículas

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

Procedimientos basados en líquidos

En su sentido más amplio, el procedimiento basado en líquidos útil para formar las multipartículas de azitromicina de la presente invención, comprende las etapas de
15 (a) formar una mezcla que comprende azitromicina, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un líquido, (b) formar partículas a partir de la mezcla de la etapa (a); y (c) eliminar una parte sustancial de líquido de las partículas de la etapa (b) para formar las multipartículas. Preferiblemente, la etapa (b) se lleva a cabo por un método seleccionado de (i) atomización de la mezcla y (ii) revestimientos de núcleos
20 sembrados con la mezcla

En los procedimientos de la presente invención, se forma una mezcla que comprende azitromicina, un vehículo y el líquido. La mezcla líquida puede comprender una solución de azitromicina y vehículo ambos disueltos en el líquido, una suspensión de azitromicina en una solución de vehículo disuelto en el líquido, una suspensión de
25 vehículo en una solución de azitromicina disuelta en el líquido, una suspensión tanto de azitromicina como de vehículo en el líquido, o combinaciones de estos estados o cualesquiera estados intermedios de dichos estados

Cuando la forma cristalina es una forma cristalina de hidrato, se prefiere añadir suficiente agua al líquido del procedimiento para evitar la pérdida de agua del fármaco
30 cristalino, y así mantener la azitromicina en su forma cristalina original. Cuando la forma cristalina es el dihidrato, la cual se prefiere especialmente, la concentración en agua debe ser de 30 a 100% de la solubilidad en agua en el líquido elegido

Preferiblemente, el líquido se elige de modo que se maximice la cantidad de azitromicina que permanece en estado cristalino. En general, la azitromicina es menos
35 reactiva cuando está en forma cristalina que cuando está disuelta o en forma amorfa. En la azitromicina cristalina, las moléculas de azitromicina están encerradas en una

67
62.

- 7 -

estructura tridimensional rígida que está en un estado termodinámico de baja energía. Por lo tanto, la separación de una molécula de azitromicina de esta estructura cristalina, por ejemplo, para reaccionar con un vehículo, requerirá una cantidad de energía considerable. Además, las fuerzas cristalinas reducen la movilidad de las moléculas de azitromicina en la estructura cristalina. El resultado es que la velocidad de reacción de la azitromicina con sustituyentes ácido y éster en un vehículo es significativamente menor en la azitromicina cristalina cuando se compara con mezclas que contienen azitromicina amorfa o disuelta.

El líquido usado en los procedimientos basados en líquidos para formar multipartículas de azitromicina debe ser suficientemente no reactivo con la azitromicina de modo que se forme menos de aproximadamente 1% en peso de ésteres de azitromicina, y debe ser farmacéuticamente aceptable. Como se detalla a continuación, una forma conveniente de evaluar el potencial de la azitromicina para reaccionar con un material para formar ésteres de azitromicina, es calcular la concentración en el material de sustituyentes ácido y éster. Por lo tanto, para evitar la formación de ésteres de azitromicina por reacción con el líquido, se prefiere que la concentración en el líquido de sustituyentes ácido y éster sea menor de aproximadamente 0,1 meq/g de líquido. El término "líquido" se usa en su sentido convencional, que significa que el material es un fluido que tiene una viscosidad menor que aproximadamente 300 cp a temperatura ambiente. En general, se prefieren líquidos volátiles, puesto que son más fáciles de eliminar de las multipartículas. Por líquido "volátil" se entiende que el material tiene un punto de ebullición menor que aproximadamente 150°C a presión ambiente, aunque se pueden incluir pequeñas cantidades de líquidos con puntos de ebullición más altos en mezclas de líquidos y lograr resultados todavía razonables.

Entre los ejemplos de líquidos adecuados para formar multipartículas usando procedimientos basados en líquidos, se incluyen agua, alcoholes, tales como metanol, etanol, diferentes isómeros del propanol y diferentes isómeros del butanol, cetonas, tales como acetona, metil-etil-cetona y metil-isobutil-cetona, hidrocarburos, tales como pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, octano y aceite mineral; éteres, tales como metil-terc-butil-éter, éter dietílico y monoetil-éter del etilenglicol, clorocarbonos, tal como cloroformo, dicloruro de metileno y dicloruro de etileno, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidinona, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, y sus mezclas.

En una realización de la presente invención, el líquido seleccionado es uno en el que la azitromicina tiene una solubilidad relativamente baja. La solubilidad de la azitromicina en el líquido preferiblemente se mide a temperatura ambiente. La baja

solubilidad de la azitromicina en el líquido tiende a limitar la cantidad de azitromicina amorfa presente en la composición. La azitromicina amorfa es más reactiva que la azitromicina cristalina, y minimizar la azitromicina amorfa a su vez minimiza la formación de ésteres de azitromicina. Preferiblemente, la solubilidad de la azitromicina cristalina (tal como el dihidrato) en el líquido, es menor de aproximadamente 10 mg/ml. Dicha baja solubilidad de la azitromicina en el líquido asegurará que la cantidad de azitromicina amorfa en la composición sea menor que aproximadamente 20% en peso, dependiendo del procedimiento basado en líquidos usado para formar la multipartícula. Mas preferiblemente, la solubilidad de la azitromicina en el líquido es menor que aproximadamente 5 mg/ml, y más preferiblemente menor que aproximadamente 1 mg/ml. Debido a que la azitromicina es un compuesto muy hidrófilo, tiene una solubilidad baja en líquidos que tienden a ser relativamente hidrófobos. Entre los ejemplos de líquidos adecuados en los que la azitromicina tiene una solubilidad relativamente baja, se incluyen hidrocarburos, tales como pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, octano, aceite mineral, y similares, y éteres hidrófobos, tal como metil-terc-butil-éter. Cuando la azitromicina cristalina se combina con dichos líquidos, formará una suspensión de azitromicina en el líquido.

Aunque la azitromicina es muy hidrófila, la solubilidad de la azitromicina en agua depende mucho del pH, disminuyendo la solubilidad con el aumento de pH. Está descrito que la solubilidad del dihidrato de azitromicina cristalina en agua destilada a pH 6,9 es 1,1 mg/ml. Por lo tanto, un líquido preferido para procedimientos basados en líquidos es agua a un pH de 7 o superior. Se puede generar agua con un pH mayor, disolviendo una pequeña cantidad de una base en agua, o preparando una solución tampón que controlará el pH de forma precisa.

Entre los ejemplos de bases que se pueden añadir al agua para aumentar el pH se incluyen hidróxidos, tales como hidróxido sódico, hidróxido de calcio, hidróxido amónico, hidróxido de colina e hidróxido potásico, bicarbonatos, tales como bicarbonato sódico, bicarbonato potásico y bicarbonato amónico, carbonatos, tales como carbonato amónico y carbonato sódico, fosfatos, tales como fosfato sódico y fosfato potásico, boratos, tales como borato sódico, aminas, tales como tris(hidroximetil)amino-metano, etanolamina, dietanolamina, N-metilglucamina, glucosamina, etilendiamina, ciclohexilamina, ciclopentilamina, dietilamina, isopropilamina y trietilamina, proteínas, tales como gelatina, y aminoácidos tales como lisina, arginina, guanina, glicina y adenina.

Un tampón particularmente útil es la solución salina tamponada con fosfato (PBS), que es una solución acuosa que comprende Na_2HPO_4 20 mM, KH_2PO_4 466

mM, NaCl 87 mM y KCl 0,2 mM, ajustado a pH 7 También se pueden usar mezclas de dicha agua básica y tamponada y un disolvente tal como un alcohol.

Una vez que se ha formado la mezcla que comprende azitromicina, un vehículo y un líquido, se forman las partículas Preferiblemente, las partículas se forman por un método seleccionado de (i) atomización de la mezcla y (ii) revestimiento de núcleos sembrados con la mezcla

En una realización, las partículas se forman por atomización de la mezcla usando un inyector adecuado para formar pequeñas gotas de la mezcla, que se pulverizan en una cámara de secado donde hay una fuerte fuerza conductora para la evaporación del líquido, para producir partículas sólidas generalmente esféricas La fuerte fuerza conductora para evaporar el líquido generalmente se proporciona manteniendo la presión parcial del líquido en la cámara de secado bastante por debajo de la presión de vapor del líquido a la temperatura de las partículas Esto se lleva a cabo (1) manteniendo la presión en la cámara de secado a una vacío parcial (por ejemplo, 0,01 a 0,5 atm), o (2) mezclando las gotas con un gas de secado caliente; o (3) tanto (1) como (2) Los procedimientos de secado por atomización y el equipo de secado por atomización están descritos en general en *Perry's Chemical Engineers' Handbook*, pages 20-54 to 20-57 (6th Ed 1984)

Por ejemplo, se forma una suspensión que comprende azitromicina cristalina de 3 a 15% en peso, vehículo tal como hidroxipropil-celulosa de 3 a 15% en peso, y el resto agua con un pH mayor que 7 Después esta solución se puede atomizar usando un inyector de dos fluidos en una cámara de secado por atomización Se puede usar un gas de secado con una temperatura de entrada de 150°C a 250°C, siendo la temperatura de salida del gas de secado 40° a 80°C, que da como resultado la formación de multipartículas Después, las multipartículas se pueden recoger y secar más usando procedimientos conocidos en la técnica, tales como mediante el uso de secadores de bandejas y secadores de microondas Durante este procedimiento, se deben tomar precauciones para evitar la pérdida de cualquier agua de hidratación en un hidrato cristalino, tal como el dihidrato cristalino, como se ha señalado antes.

En otra realización, las partículas se forman por revestimiento con mezcla líquida de núcleos sembrados Estos núcleos sembrados se pueden preparar de cualquier material adecuado tal como almidón, celulosa microcristalina, azúcar o cera, por cualquier método conocido, tal como fusión- o atomización-congelación, extrusión/esferonización, granulación, secado por atomización y similares

La mezcla líquida se puede pulverizar sobre dichos núcleos sembrados usando un equipo de revestimiento conocido en la técnica farmacéutica, tal como aparatos de

- 10 -

revestimiento de bandejas (por ejemplo, Hi-Coater, disponible en Freund Corp de Tokio, Japón, Accela-Cota disponible en Manesty de Liverpool, Reino Unido), aparatos de revestimiento en lecho fluidizado (por ejemplo, aparatos de revestimiento Würster o pulverizadores superiores disponibles en Glatt Air Technologies of Ramsay, New Jersey y de Niro Pharma Systems de Bubendorf, Suiza) y granuladores rotatorios (por ejemplo, CF-Granulator, disponible en Freund-Corp)

Por ejemplo, se pueden revestir núcleos sembrados de microcelulosa cristalina o azúcar con una suspensión que comprende 5 a 15% en peso de azitromicina, 2 a 5% en peso de vehículo, tal como hidroxipropil-celulosa, y el resto 93 agua con un pH mayor que 7, usando un aparato de revestimiento en lecho fluidizado. Durante el procedimiento de revestimiento, se eligen las condiciones de forma que la mezcla líquida forme un fino revestimiento en los núcleos sembrados. Mientras se forma este revestimiento, se separa una parte del líquido del revestimiento, dando como resultado la formación de un revestimiento sólido que comprende azitromicina y vehículo sobre el núcleo sembrado. Se puede usar un procedimiento de secado posterior para separar el líquido residual de las multipartículas después de la etapa de revestimiento. Se aplica suficiente solución de revestimiento a los núcleos sembrados para dar como resultado una multipartícula que contiene la cantidad deseada de azitromicina.

Una vez que se han formado las partículas, se elimina una parte del líquido, típicamente en una etapa de secado, formando así las multipartículas. Preferiblemente, se elimina al menos 80% del líquido de las partículas, más preferiblemente al menos 90%, y mas preferiblemente se elimina al menos 95% del líquido de las partículas durante la etapa de secado. Entre los medios adecuados para secar se incluyen secadores de bandejas, secadores de microondas, secadores de lecho fluido, secadores rotatorios y secadores por atomización, todos conocidos en la técnica farmacéutica.

La temperatura y humedad usados durante las etapas de secado se deben seleccionar para minimizar la formación de ésteres de azitromicina y para prevenir la pérdida de agua de hidratación de la azitromicina cristalina. En general, la temperatura de secado no debe superar aproximadamente 50°C con el fin de minimizar la formación de ésteres de azitromicina. Al mismo tiempo, se debe mantener la humedad relativa suficientemente alta para evitar la pérdida del agua de hidratación.

El nivel de humedad requerido es el equivalente o mayor que la actividad del agua en el estado cristalino. Esto se puede determinar experimentalmente, por ejemplo, usando un aparato de absorción de vapor dinámico. En este ensayo, se pone una muestra de la azitromicina cristalina en una cámara y se equilibra a una

66

- 11 -

temperatura y humedad relativa constantes Después se registra el peso de la muestra Después se controla el peso de la muestra a medida que disminuye la humedad relativa de la atmósfera en la cámara Cuando la humedad relativa en la cámara disminuye por debajo del nivel equivalente a la actividad del agua en el estado cristalino, la muestra empezará a perder peso ya que se pierde agua de hidratación Por lo tanto, para mantener el estado cristalino de la azitromicina, el nivel de humedad se debe mantener a o por encima de la humedad relativa a la cual la azitromicina empieza a perder peso Se puede usar un ensayo similar para determinar la cantidad adecuada de vapor de disolvente necesaria para mantener una forma de solvato cristalino de la azitromicina

Si hay que usar temperaturas de secado mayores, por ejemplo, mayores de 50°C, se prefieren vehículos con concentraciones de sustituyentes ácido/éster algo menores, puesto que las temperaturas de secado más altas aumentan la velocidad a la que la azitromicina forma ésteres

Azitromicina

Las multipartículas de la presente invención comprenden azitromicina Preferiblemente, la azitromicina compone hasta aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 90% en peso del peso total de la multipartícula, más preferiblemente de aproximadamente 10% en peso a 80% en peso, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 60% en peso del peso total de las multipartículas

Tal como se usa en la presente memoria, "azitromicina" significa todas las formas de azitromicina amorfas y cristalinas incluyendo polimorfos, isomorfos, seudomorfos, clatratos, sales, solvatos e hidratos de azitromicina, así como azitromicina anhidra La referencia a la azitromicina en términos de cantidades terapéuticas o en velocidades de liberación en las reivindicaciones, se refiere a la azitromicina activa, es decir, la molécula de azalida no hidratada ni en forma de sal, que tiene un peso molecular de 749 g/mol

Preferiblemente, la azitromicina de la presente invención es dihidrato de azitromicina, que se describe en la patente de EE UU nº 6 268 489

En realizaciones alternativas de la presente invención, la azitromicina comprende una azitromicina no dihidrato, una mezcla de azitromicinas no dihidrato, o una mezcla de dihidrato de azitromicina y azitromicinas no dihidrato Entre los ejemplos de azitromicinas no dihidrato adecuadas se incluyen, pero no se limita, formas cristalinas alternativas B, D, E, F, G, H, J, M, N, O, P, Q y R

68
67.

La azitromicina también se encuentra como isomorfos de Familia I y Familia II, que son hidratos y/o solvatos de azitromicina. Las moléculas de disolvente en las cavidades tienen tendencia al intercambio entre el disolvente y el agua en condiciones específicas. Por lo tanto, el contenido de disolvente/agua de los isomorfos puede variar en cierta medida.

La forma B de la azitromicina, un hidrato higroscópico de la azitromicina, se describe en la patente de EE UU nº 4 474 768.

Las formas D, E, F, G, H, J, M, N, O, P, Q, y R de la azitromicina, se describen en la publicación de patente de EE UU perteneciente a varios cesionarios nº 20030162730, publicada el 28 de Agosto, 2003.

Las formas B, F, G, H, J, M, N, O y P pertenecen a la Familia I de la azitromicina y tienen un grupo espacial $P2_1$ monoclinico con dimensiones de la celdilla 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 la azitromicina es un solvato de etanol de azitromicina de fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0,5C_2H_5OH$ en la estructura de monocristal, y es un solvato de hemietanol monohidrato de azitromicina. La forma F se caracteriza además porque contiene 2-5% en peso de agua y 1-4% en peso de etanol, respecto al peso en muestras secas. El monocristal de la forma F 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, en forma de un monohidrato/hemietanolato. Es isomorfo con todas las formas cristalinas de la azitromicina de la Familia I. Los contenidos teóricos de agua y etanol son 2,3 y 2,9% en peso, respectivamente.

La forma G de la azitromicina tiene la fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 1,5H_2O$ en la estructura de monocristal y es un sesquihidrato de azitromicina. La forma G se caracteriza además porque contiene 2,5-6% en peso de agua y <1% en peso de disolvente(s) orgánico(s), respecto al peso en muestras en polvo. La estructura de monocristal de la forma G consiste en dos moléculas de azitromicina y tres moléculas de agua por unidad asimétrica, que corresponde a un sesquihidrato con un contenido teórico de agua de 3,5% en peso. El contenido de agua de muestras en polvo de la forma G está en el intervalo de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 6% en peso. El disolvente orgánico residual total es menor que 1% en peso del correspondiente disolvente usado para cristalizar.

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 se puede caracterizar como un solvato de hemi-1,2-propanodiol monohidrato de

67
68

azitromicina La forma H es un monohidrato/solvato de hemipropilenglicol de la base libre de la 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 de monocristal, y es un solvato de hemi-n-propanol monohidrato de azitromicina La forma J se caracteriza además porque contiene 2-5% en peso de agua y 1-5% en peso de n-propanol respecto al peso en muestras en polvo El contenido de disolvente calculado es aproximadamente 3,8% en peso de n-propanol y aproximadamente 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 monohidrato de la azitromicina La forma M se caracteriza además porque contiene 2-5% en peso de agua y 1-4% en peso de 2-propanol, respecto al peso en muestras en polvo La estructura de monocristal de la forma M sería un monohidrato/hemioisopropanolato

La forma N de la azitromicina es una mezcla de isomorfos de la Familia I La mezcla puede contener porcentajes variables de los isomorfos F, G, H, J, M y otros, y cantidades variables de agua y disolventes orgánicos, tales como etanol, isopropanol, n-propanol, propilenglicol, acetona, acetonitrilo, butanol, pentanol, etc El porcentaje en peso de agua puede estar en el intervalo de 1-5,3% en peso y el porcentaje en peso total de disolventes orgánicos puede ser 2-5% en peso, siendo cada disolvente hasta 0,5-4% en peso

La forma O de la 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 datos estructurales de monocristal

La forma P de la 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 monohidrato de azitromicina

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) monohidrato Contiene aproximadamente 4% en peso y aproximadamente 4,5% en peso de THF

Las formas D, E y R pertenecen a la Familia II de la azitromicina y contienen un grupo espacial $P2_12_12_1$ ortorrómbico con unas dimensiones de la celdilla de $a = 8,9 \pm 0,4$ Å, $b = 12,3 \pm 0,5$ Å y $c = 45,8 \pm 0,5$ Å

La forma D de la azitromicina tiene la fórmula $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_6H_{12}$ en su estructura de monocristal, y es un solvato de monociclohexano monohidrato de azitromicina La forma D se caracteriza además porque contiene 2-6% en peso de agua y 3-12% en peso de ciclohexano, respecto al peso en muestras en polvo A partir

68
69.

de los datos de monocristal, el contenido calculado de agua y ciclohexano de la forma D es 2,1 y 9,9% en peso, respectivamente

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

- 5 La forma R de la 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 monohidrato de azitromicina. La forma R tiene un contenido teórico de agua de 2,1% en peso, y un contenido teórico de metil-terc-butil-éter de 10,3% en peso

- 10 Entre otros ejemplos de azitromicina no dihidrato se incluyen, pero no se limita, un solvato de etanol de azitromicina o un solvato de isopropanol de azitromicina. Se describen ejemplos de dichos solvatos de etanol e isopropanol de azitromicina en las patentes de EE UU nº 6 365 574 y 6 245 903 y publicación de solicitud de patente de EE UU nº 20030162730, publicada el 28 de Agosto, 2003

- 15 Entre otros ejemplos adicionales de azitromicina no dihidratada se incluyen, pero no se limita, monohidrato de azitromicina descrito en las publicaciones de solicitud de patente de EE UU nº 20010047089, publicada el 29 de Noviembre, 2001, y 20020111318, publicada el 15 de Agosto, 2002, así como las publicaciones de solicitud internacional nº WO 01/00640, WO 01/49696, WO 02/10181 y WO 02/42315

- 20 Entre otros ejemplos adicionales de azitromicina no dihidrato se incluyen, pero no se limita, azitromicina anhidra descrita en la publicación de solicitud de patente de EE UU nº 20030139583, publicada el 24 de Julio, 2003, y patente de EE UU nº 6 528 492

- Entre los ejemplos de sales de azitromicina adecuadas se incluyen, pero no se limita, las sales de azitromicina descritas en la patente de EE UU nº 4 474 768

- 25 Preferiblemente, al menos 70% de la azitromicina en las multipartículas es cristalina. El grado de cristalinidad de la azitromicina en las multipartículas puede ser "sustancialmente cristalino", que significa que la cantidad de azitromicina cristalina en las multipartículas es al menos aproximadamente 80%, "casi completamente cristalina", que significa que la cantidad de azitromicina cristalina es al menos aproximadamente 90%, o "esencialmente cristalina", que significa que la cantidad de azitromicina cristalina en las multipartículas es al menos 95%

- 30 La cristalinidad de la azitromicina en las multipartículas se determina usando análisis por difracción de Rayos X de polvo (PXRD). En un procedimiento de ejemplo, el análisis por PXRD se puede llevar a cabo en un difractómetro Bruker AXS D8 Advance. En este análisis, se cargan muestras de aproximadamente 500 mg en vasos de muestra Lucite, y la superficie de la muestra se alisa usando un portaobjetos de

69
70

vidrio de microscopio para proporcionar una superficie de la muestra lisa de forma constante que está al mismo nivel que la parte superior del vaso de la muestra. Las muestras se hacen girar en el plano ϕ a una velocidad de 30 rpm para minimizar los efectos de orientación del cristal. La fuente de rayos X (S/B KCu $_{\alpha}$, $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$) se hace trabajar a un voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA. Los datos para cada muestra se recogen en un periodo de 20 a 60 minutos en un modo de barrido continuo del detector, con una velocidad de barrido de 12 segundos/etapa y un tamaño de paso de 0,02°/paso. Los difractogramas se recogen en el intervalo de 2θ de 10° a 16°.

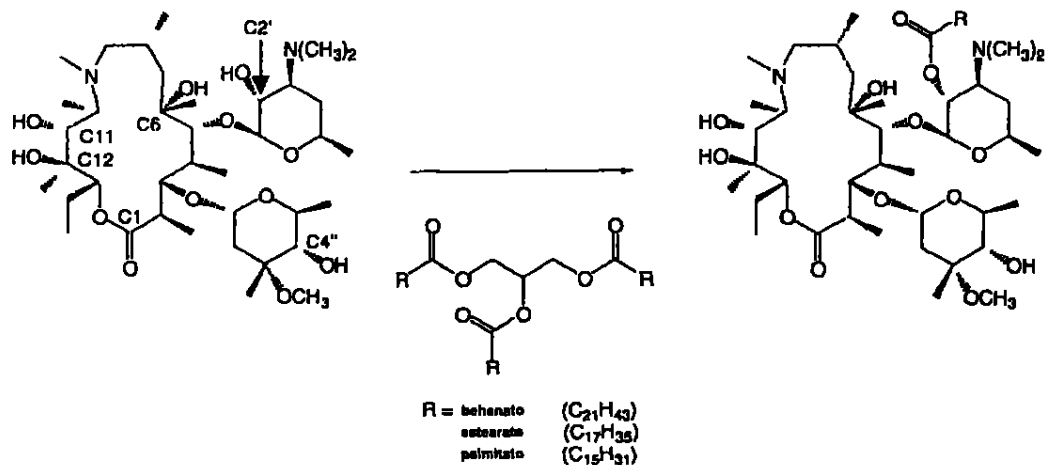
La cristalinidad de la muestra de ensayo se determina por comparación con patrones de calibración como sigue. Los patrones de calibración consisten en mezclas físicas de azitromicina/vehículo al 20% en peso/80% en peso, y azitromicina/vehículo al 80% en peso/20% en peso. Cada mezcla física se mezcla 15 minutos en un mezclador Turbula. Usando el software del instrumento, se integra el área bajo la curva del difractograma en el intervalo de 2θ de 10° a 16° usando un valor inicial lineal. Este intervalo de integración incluye tantos máximos específicos de azitromicina como sea posible mientras que excluye los máximos relacionados con el vehículo. Además, se omite el máximo específico de azitromicina grande a aproximadamente 10° 2θ , debido a la gran variabilidad de un barrido a otro en su área integrada. A partir de los patrones de calibración se genera una curva de calibración lineal del porcentaje de azitromicina cristalina frente al área bajo la curva del difractograma. Después, la cristalinidad de la muestra de ensayo se determina usando estos resultados de calibración y el área bajo la curva para la muestra de ensayo. Los resultados se dan como un porcentaje medio de cristalinidad de la azitromicina (por masa de cristal).

Se prefiere la azitromicina cristalina puesto que es más estable química y físicamente que la forma amorfa. La estabilidad química viene del hecho de que en la forma cristalina, las moléculas de azitromicina están encerradas en una estructura tridimensional rígida que está en un estado termodinámico de baja energía. Por lo tanto, la eliminación de una molécula de azitromicina de su estructura, por ejemplo, para reaccionar con un vehículo, consumirá una cantidad de energía considerable. Además, las fuerzas del cristal reducen la movilidad de las moléculas de azitromicina en la estructura del cristal. El resultado es que la velocidad de reacción de la azitromicina con sustituyentes ácido y éster en un vehículo se reduce significativamente en la azitromicina cristalina cuando se compara con formulaciones que contienen azitromicina amorfa.

Formación de ésteres de azitromicina

70
71

Los ésteres de azitromicina se pueden formar por esterificación directa o por transesterificación de los sustituyentes hidroxilo de la azitromicina. Por esterificación directa significa 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 significa que un excipiente que tiene un sustituyente éster puede reaccionar con los grupos hidroxilo, transfiriendo, por ejemplo, el carboxilato del vehículo a la azitromicina, dando como resultado también un éster de azitromicina. La síntesis intencionada de ésteres de azitromicina ha mostrado que los ésteres típicamente se forman en el grupo hidroxilo unido al carbono 2' (C2') del anillo de desosamina, sin embargo en las formulaciones de azitromicina también se puede producir 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 macrolídico. A continuación se muestra un ejemplo de una reacción de transesterificación de la azitromicina con un triéster de glicerilo y ácidos grasos C₁₈ a C₂₂.



Típicamente en dichas reacciones, un sustituyente ácido o un sustituyente éster en el excipiente puede reaccionar cada uno 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 para reaccionar con la 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 esos sustituyentes ácido o éster reaccionaran con azitromicina para formar ésteres de

7/22

azitromicina monosustituida, entonces se formarían 0,13 meq de ésteres de azitromicina. Puesto que el peso molecular de la azitromicina es 749 g/mol, esto significa que 0,1 g de azitromicina se convertirían en un éster de azitromicina en la composición por cada gramo de azitromicina presente inicialmente en la composición.

5 Por lo tanto, la concentración de ésteres de azitromicina en las multipartículas sería 1% en peso. Sin embargo, no es probable que cada sustituyente ácido y éster en una composición reaccione para formar ésteres de azitromicina. Como se ha indicado antes, cuanto mayor es la cristalinidad de la azitromicina en la multipartícula, mayor puede ser la concentración de sustituyentes ácido y éster en el excipiente, y dar

10 todavía como resultado una composición con cantidades aceptables de ésteres de azitromicina.

La velocidad de formación del éster de azitromicina R_e en % en peso/día para un excipiente dado, se puede predecir usando un modelo de reacción de orden cero, de acuerdo con la siguiente ecuación:

15
$$R_e = C_{esteros} - t$$

en la que $C_{esteros}$ es la concentración de ésteres de azitromicina formados (% en peso), y t es el tiempo de contacto entre la azitromicina y el excipiente en días a la temperatura $T(^{\circ}C)$.

Se puede formar una variedad de ésteres de azitromicina por reacción del excipiente con la azitromicina. Salvo que se indique lo contrario, $C_{esteros}$ se refiere a la

20 concentración de todos los ésteres de azitromicina combinados.

Un procedimiento para determinar la velocidad de reacción para formar ésteres de azitromicina con el excipiente, es como sigue. El excipiente se calienta a una temperatura constante por encima de su punto de fusión y se añade un peso igual de

25 azitromicina al excipiente fundido, formando así una suspensión o solución de azitromicina en el excipiente fundido. Después se extraen periódicamente muestras de la mezcla fundida y se analiza la formación de ésteres de azitromicina usando los procedimientos descritos a continuación. Después, la velocidad de formación del éster se puede determinar usando la ecuación (I) anterior.

30 Alternativamente, se pueden mezclar el excipiente y la azitromicina a una temperatura por debajo de la temperatura de fusión del excipiente, y almacenar la mezcla a una temperatura conveniente, tal como $50^{\circ}C$. Se pueden extraer periódicamente muestras de la mezcla y analizar la formación de ésteres de azitromicina, como se describe a continuación. Después, se puede determinar la

35 velocidad de formación del éster usando la ecuación (I) anterior.

Se puede usar una serie de métodos conocidos en la técnica, para determinar la concentración de ésteres de azitromicina en las multipartículas. Un método de ejemplo es por análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrómetro de masas (LC/MS). En este método, se extrae la azitromicina y cualesquiera ésteres de azitromicina de las multipartículas usando un disolvente adecuado, tal como metanol o alcohol isopropílico. Después el disolvente de extracción se puede filtrar con un filtro de jeringa de nailon de 0,45 µm para separar cualesquiera partículas presentes en el disolvente. Después se pueden separar las diferentes especies presentes en el disolvente de extracción por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando procedimientos conocidos en la técnica. Se usa un espectrómetro de masas para detectar especies, calculándose las concentraciones de azitromicina y ésteres de azitromicina de las áreas de los máximos del espectrómetro de masas basado en un testigo interno o externo de azitromicina. Preferiblemente, si se han sintetizado patrones auténticos de los ésteres de azitromicina, se pueden usar referencias externas para los ésteres de azitromicina. Después el valor del éster de azitromicina se puede describir como un porcentaje de la azitromicina total en la muestra.

Las composiciones preparadas por los procedimientos de la presente invención tienen menos de aproximadamente 1% en peso de ésteres de azitromicina totales después de almacenamiento durante 2 años a temperatura y humedad ambientes, o de acuerdo con las directrices de ICH, 25°C y humedad relativa (HR) de 60%. Las realizaciones preferidas de la invención tienen menos de aproximadamente 0,5% en peso de ésteres de azitromicina después de dicho almacenamiento, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,2% en peso, y más preferiblemente menos de aproximadamente 0,1% en peso.

Los ensayos de almacenamiento acelerado se pueden llevar a cabo siguiendo las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). De acuerdo con estas directrices, se lleva a cabo una simulación de dos años a temperatura ambiente midiendo la formación de éster de una muestra almacenada durante un año a 30°C/60% de humedad relativa (HR). Se pueden llevar a cabo simulaciones más rápidas almacenando la muestra durante 6 meses a 40°C/70% de HR.

Para satisfacer un contenido de ésteres de azitromicina totales menor que aproximadamente 1% en peso, la velocidad de formación de los ésteres de azitromicina totales debe ser

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

donde T es la temperatura en °C

73
74.

Para satisfacer el contenido de ésteres de azitromicina totales menor que aproximadamente 0,5% en peso, la velocidad de formación de los ésteres de azitromicina totales debe ser

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

- 5 Para satisfacer el contenido más preferido de ésteres de azitromicina totales menor que aproximadamente 0,2% en peso, la velocidad de formación de los ésteres de azitromicina totales debe ser

$$R_e \leq 7,2 \times 10^6 \cdot e^{-7070/(T+273)}$$

- 10 Para satisfacer el contenido más preferido de ésteres de azitromicina totales menor que aproximadamente 0,1% en peso, la velocidad de formación de ésteres de azitromicina totales debe ser

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

- Una forma conveniente de evaluar el potencial de la azitromicina para reaccionar con un excipiente para formar ésteres de azitromicina es determinar el grado de sustitución de ácido/éster del excipiente. Esto se puede determinar dividiendo el numero de sustituyentes ácido y éster en cada molécula de excipiente entre el peso molecular de cada molécula de excipiente, que da el número de sustituyentes ácido y éster por gramo de cada molécula de excipiente. Puesto que muchos excipientes adecuados son realmente mezclas de varios tipos específicos de moléculas, en estos cálculos se pueden usar los valores medios de los números de sustituyentes y pesos moleculares. Después, la concentración de sustituyentes ácido y éster por gramo de azitromicina en la composición se puede determinar multiplicando este número por la masa de excipiente en la composición y dividiendo entre 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. Por lo tanto, la concentración de sustituyentes éster por gramo de excipiente es 1 eq + 358,6 g, o 0,0028 eq/g de excipiente o 2,8 meq/g de excipiente. Si se forma una multipartícula que contiene 30% en peso de azitromicina y 70% en peso de monoestearato de glicerilo, la concentración de sustituyente éster por gramo de azitromicina sería

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

Los cálculos como el anterior, se pueden usar para calcular la concentración de sustituyentes éster y ácido en cualquier candidato de excipiente.

- 35 Sin embargo, en la mayoría de los casos, el candidato de excipiente no está disponible en forma pura, y puede constituir una mezcla de varios tipos moleculares principales así como pequeñas cantidades de impurezas o productos de degradación.

74
75

que pueden ser ácidos o ésteres. Además, muchos candidatos de excipiente son productos naturales o se obtienen a partir de productos naturales que pueden contener una amplia variedad de compuestos, haciendo que los cálculos anteriores sean extremadamente difíciles, si no imposibles. Por estas razones, los autores de la invención han encontrado que con frecuencia el grado de sustitución de ácido/éster en dichos materiales se puede calcular más fácilmente usando el índice de saponificación o valor de saponificación del excipiente. El índice de saponificación es el número de miligramos de hidróxido potásico necesarios para neutralizar o hidrolizar cualesquiera sustituyentes ácido o éster presentes en 1 gramo del material. La medición del índice de saponificación es una forma patrón para caracterizar muchos excipientes disponibles en el comercio, y con frecuencia el fabricante proporciona su índice de saponificación. El índice de saponificación no sólo da cuenta de los sustituyentes ácido y éster presentes en el propio excipiente, si no también de cualquiera de dichos sustituyentes debidos a impurezas o productos de degradación en el excipiente. Por lo tanto, con frecuencia el índice de saponificación proporcionará una medición más precisa del grado de sustitución de ácido/éster en el excipiente.

Un procedimiento para determinar el índice de saponificación de un excipiente candidato es como sigue. Se prepara una solución de hidróxido potásico, añadiendo primero 5 a 10 g de hidróxido potásico en un litro de etanol al 95%, e hirviendo la mezcla con un refrigerante de reflujo durante aproximadamente una hora. Después se destila el etanol y se enfría 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 un reactivo alcalino. Después se añade una muestra de 4 a 5 g del excipiente a un matraz equipado con un refrigerante de reflujo. Después 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, aproximadamente una hora. Después, la solución se enfría, y se añade 1 ml de solución de fenolftaleína (al 1% en etanol al 95%) a la mezcla, y la mezcla se valora con HCl 0,5 N, justo hasta que desaparece el color rosa. Después se calcula el índice de saponificación en miligramos de hidróxido potásico por gramo de material a partir de la siguiente ecuación:

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

donde B es el número de ml de HCl necesarios para valorar una muestra blanco (una muestra que no contiene excipiente) y S es el número de ml de HCl necesarios para valorar la muestra. Se dan más detalles de dicho método para determinar el índice de saponificación de un material en *Standard Methods of Chemical Analysis* (1975),

75
76'

Welcher La American Society for Testing and Materials (ASTM) también a establecido varios ensayos para determinar el índice de saponificación para diferentes materiales, tales como ASTM D1387-89, D94-00, y D558-95 Estos métodos también pueden ser adecuados para determinar el índice de saponificación para un potencial excipiente

5 Para algunos excipientes, las condiciones del procedimiento usadas para formar las multipartículas (por ejemplo, alta temperatura) pueden dar como resultado un cambio en la estructura química del excipiente, conduciendo posiblemente a la formación de sustituyentes ácido y/o éster, por ejemplo, por oxidación Por lo tanto, el índice de saponificación de un excipiente se debe medir después de haberlo expuesto a las condiciones del procedimiento previstas para formar las multipartículas De esta forma se pueden explicar los potenciales productos de degradación del excipiente que pueden dar como resultado la formación de ésteres de azitromicina

El grado de sustitución de ácido y éster en un excipiente se puede calcular a partir del índice de saponificación como sigue La división del índice de saponificación entre el peso molecular del hidróxido potásico, 56,11 g/mol, da como resultado el número de milimoles de hidróxido potásico necesarios para neutralizar o hidrolizar cualesquiera sustituyentes ácido o éster presentes en un gramo de excipiente Puesto que un mol de hidróxido potásico neutralizará un equivalente de sustituyentes ácido o éster, la división del índice de saponificación entre el peso molecular del hidróxido potásico, también da como resultado el número de mliequivalentes (meq) de sustituyentes ácido o éster presentes en un gramo de excipiente

Por ejemplo, se puede obtener monoestearato de glicerilo con un índice de saponificación de 165, como especifica el fabricante Por lo tanto, el grado de sustitución de ácido/éster por gramo de excipiente o su concentración de ácido/éster es

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

Usando el ejemplo anterior de una composición con 30% en peso de azitromicina y 70% en peso de monoestearato de glicerilo, la concentración teórica de esterres 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 la multipartícula comprende dos o más excipientes, se deberá usar la concentración total de grupos ácido y éster en todos los excipientes para determinar el grado de sustitución de ácido/éster por gramo de azitromicina en las multipartículas Por ejemplo, si el excipiente A tiene una concentración de sustituyentes ácido/éster [A] de 3,5 meq/g de azitromicina presentes en la composición, y el excipiente B tiene una [A] de 0,5 meq/g de azitromicina, y ambos están presentes en una cantidad de 50% en

78
79

peso de la cantidad total de excipiente en la composición, entonces la mezcla de excipientes tiene una [A] eficaz de $(3,5 + 0,5) - 2$, o 2,0 meq/g de azitromicina. De esta forma se pueden usar en la composición algunos excipientes que tienen grados mucho mayores de sustitución de ácido/éster.

5 Los vehículos y excipientes útiles en la presente invención se pueden clasificar en cuatro categorías generales, (1) no reactivos, (2) de baja reactividad; (3) de reactividad moderada, y (4) muy reactivos, respecto a su tendencia a formar ésteres de azitromicina.

10 Los vehículos y excipiente no reactivos, en general no tienen sustituyentes ácido o éster, y no tienen impurezas que contienen ácidos o ésteres. En general, los materiales no reactivos tendrán una concentración de ácido/éster menor que 0,0001 meq/g de excipiente. Los vehículos y excipientes no reactivos son muy raros, puesto que la mayoría de los materiales contienen pequeñas cantidades de impurezas. Por lo tanto, los vehículos y excipientes no reactivos deben estar muy purificados. Además,
15 los vehículos y excipientes no reactivos con frecuencia son hidrocarburos, puesto que la presencia de otros elementos en el excipiente puede conducir a impurezas de ácido o éster. La velocidad de formación de ésteres de azitromicina para los vehículos y excipientes no reactivos esencialmente es cero, no formándose ésteres de azitromicina en las condiciones descritas antes para determinar la velocidad de reacción de la
20 azitromicina con un excipiente. Entre los ejemplos de vehículos y excipientes no reactivos se incluyen formas muy purificadas de los siguientes hidrocarburos: cera sintética, cera microcristalina, y cera de parafina.

Los vehículos y excipientes de baja reactividad tampoco tienen sustituyentes ácido o éster, pero con frecuencia contienen pequeñas cantidades de impurezas o
25 productos de degradación que contienen sustituyentes ácido o éster. En general, los vehículos y excipientes de baja reactividad tienen una concentración de ácido/éster menor que aproximadamente 0,1 meq/g de excipiente. En general los vehículos y excipientes de baja reactividad tendrán una velocidad de formación de ésteres de azitromicina menor que aproximadamente 0,005% en peso/día cuando se mide a
30 100°C. Entre los ejemplos de vehículos y excipientes de baja reactividad se incluyen alcoholes de cadena larga, tales como alcohol estearílico, alcohol cetílico, y polietilenglicol, poloxámeros (copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); éteres, tales como polioxietilen-alquil-éteres, compuestos de celulosa sustituidos con éter, tales como hidroxipropil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, y
35 etilcelulosa, azúcares, tales como glucosa, sacarosa, xilitol, sorbitol y maltitol, y sales, tales como cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro de litio, cloruro de calcio, cloruro

77
28

magnésico, sulfato sódico, sulfato potásico, carbonato sódico, sulfato magnésico y fosfato potásico

Los vehículos y excipientes de reactividad moderada con frecuencia contienen sustituyentes ácido o éster, pero relativamente pocos comparado con el peso molecular del excipiente. En general, los vehículos y excipientes de reactividad moderada tienen una concentración de ácido/éster de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,5 meq/g de excipiente. Entre los ejemplos se incluyen éster de ácido graso de cadena larga, tal como monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, derivados de aceite de ricino polietoxilado, dibehenato de glicerilo, y mezclas de mono-, di- y trialquil-glicéridos, incluyendo mezclas de mono-, di- y tribehenato, triestearato de glicerilo, tripalmitato de glicerilo, y aceites vegetales hidrogenados, ésteres de ácido graso glicolizados, tales como estearato de polietilenglicol y diestearato de polietilenglicol, polisorbatos, y ceras, tales como cera de carnauba y cera de abeja blanca y amarilla.

Los vehículos y excipientes muy reactivos normalmente tienen varios sustituyentes ácido o éster o pesos moleculares bajos. En general, los vehículos y excipientes muy reactivos tienen una concentración de ácido/éster mayor que aproximadamente 3,5 meq/g de excipiente, y tienen una velocidad de formación de ésteres de azitromicina mayor que aproximadamente 40% en peso/día a 100°C. Entre los ejemplos se incluyen ácidos carboxílicos tales como ácido esteárico, ácido algínico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, y ácido maleico; ésteres de ácidos grasos de cadena corta a media, tales como palmitato de isopropilo, miristato de isopropilo, citrato de trietilo, lecitina, triacetina, y sebazato de dibutilo; compuestos de celulosa sustituidos con éster, tales como acetato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, acetato-trimelitato de celulosa, y acetato-succinato de hidroxipropilmetil-celulosa (HPMCAS), y polimetacrilatos y poliácrilatos funcionalizados con ácido o éster. Obsérvese que la reactividad de los vehículos y excipientes polímeros antes listados dependerá del grado de sustitución de cualquier sustituyente ácido y éster en el polímero. Por ejemplo, Shin Etsu (Japón) hace varios tipos de HPMCAS. La clase HPMCAS-HF contiene aproximadamente 3,2 meq/g de excipiente de sustituyentes acetato y succinato, mientras que la clase HPMCAS-MF contiene aproximadamente 8,3 meq/g de excipiente. Por lo tanto, algunos de estos polímeros pueden tener reactividad moderada.

En general, la concentración de ácido/éster en los vehículos y excipientes muy reactivos (por ejemplo, mayor que aproximadamente 3,5 meq/g) es tan alta que si estos excipientes se ponen en contacto directo con la azitromicina en la formulación,

78
29

se forman concentraciones de ésteres de azitromicina inaceptablemente altas durante el procedimiento o almacenamiento de la composición. Por lo tanto, dichos vehículos y excipientes muy reactivos sólo se usan preferiblemente combinados con un vehículo o excipiente con reactividad más baja, de modo que la cantidad total de grupos ácido y éster en el vehículo o excipiente usado en la multipartícula sea baja

Para obtener multipartículas que tienen concentraciones aceptables de ésteres de azitromicina menores de aproximadamente 1% en peso de ésteres de azitromicina, los autores de la invención han encontrado que hay una relación de compromiso entre la cristalinidad de la azitromicina en la multipartícula y la concentración de dichos sustituyentes ácido y éster en el vehículo y excipientes opcionales. Hablando en general, cuanto mayor es la cristalinidad de la azitromicina en la composición, mayor puede ser el grado de sustitución de ácido/éster en el vehículo y excipientes opcionales para obtener multipartículas con cantidades aceptables de ésteres de azitromicina

La relación de compromiso entre la cristalinidad de la azitromicina y el grado de sustitución de ácido/éster del vehículo y excipientes opcionales, se puede cuantificar con la siguiente expresión matemática

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

en la que [A] es la concentración de sustitución de ácido/éster en el vehículo y excipientes opcionales en meq/g de azitromicina, y x es la fracción en peso de la azitromicina que es cristalina en la composición. Preferiblemente, la azitromicina y el vehículo/excipiente satisfacen la siguiente expresión:

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

Más preferiblemente, la azitromicina y el vehículo/ excipiente satisfacen la siguiente expresión

$$[A] \leq 0,008/(1-x) \quad (IV)$$

Más preferiblemente, la azitromicina y el vehículo/ excipiente satisfacen la siguiente expresión

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

Vehículos

Las multipartículas comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición, y no debe ser perjudicial para su receptor. El vehículo funciona como una matriz para la multipartícula o para afectar a la velocidad de liberación de la azitromicina de la multipartícula, o ambos. En general, los vehículos compondrán hasta aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 95% en peso

de la multipartícula, preferiblemente aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 90% en peso de la multipartícula, y más preferiblemente aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 70% en peso de las multipartículas, basándose en la masa total de la multipartícula. Preferiblemente, el
5 vehículo es sólido a temperaturas de aproximadamente 40°C. Los autores de la invención han encontrado que si el vehículo no es un sólido a 40°C, puede haber cambios en las características físicas de la composición con el tiempo, especialmente cuando se almacena a temperaturas elevadas, tales como de 40°C. Por lo tanto, se prefiere que el vehículo sea un sólido a una temperatura de aproximadamente 50°C,
10 más preferiblemente a aproximadamente 60°C.

Entre los ejemplos de vehículos adecuados para usar en las multipartículas de la presente invención se incluyen ceras, tales como cera sintética, cera microcristalina, cera de parafina, cera de carnauba, y cera de abeja, glicéridos, tales como monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, derivados de
15 aceite de ricino polietoxilados, aceites vegetales hidrogenados, mono-, di- o tribehenatos de glicerilo, triestearato de glicerilo, tripalmitato de glicerilo, alcoholes de cadena larga, tales como alcohol estearílico, alcohol cetílico, y polietilenglicol, y sus mezclas.

Excipientes opcionales

20 Las multipartículas pueden incluir opcionalmente excipientes para ayudar a formar las multipartículas, para afectar a la velocidad de liberación de la azitromicina de las multipartículas, o para otros propósitos conocidos en la técnica.

Las multipartículas pueden incluir opcionalmente un potenciador de la disolución. Los potenciadores de la disolución aumentan la velocidad de disolución del
25 fármaco en el vehículo. En general, los potenciadores de la disolución son compuestos anfífilos y en general son más hidrófilos que el vehículo. Los potenciadores de la disolución en general componen hasta aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% en peso de la masa total de la multipartícula. En general, la velocidad de liberación de la azitromicina de la composición aumenta con cantidades crecientes de potenciadores
30 de la disolución presentes. Dichos agentes en general tienen una alta solubilidad en agua y con frecuencia son tensioactivos o agentes humectantes que promueven la solubilización de otros excipientes en la composición. Entre los ejemplos de potenciadores de la disolución se incluyen alcoholes tales como alcohol estearílico, alcohol cetílico, y polietilenglicol, tensioactivos, tales como poloxámeros (tales como
35 poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338, y poloxámero 407), sales de docusato, polioxietilen-alquil-éteres, derivados de aceite de ricino de polioxietileno,

polisorbatos, ésteres de polioxetilen-alquilo, lauril-sulfato sódico, y monoésteres de sorbitán, azúcares tales como glucosa, sacarosa, xilitol, sorbitol, y maltitol, sales tales como cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro de litio, cloruro cálcico, cloruro magnésico, sulfato sódico, sulfato potásico, carbonato sódico, sulfato magnésico, y
5 fosfato potásico, aminoácidos tales como alanina y glicina, y sus mezclas. Preferiblemente, el potenciador de la disolución al menos es un tensioactivo, y más preferiblemente, el potenciador de la disolución es al menos un poloxámero

Sin querer estar ligado por ninguna teoría o mecanismo particular, se cree que los potenciadores de la disolución presentes en las multipartículas afectan a la
10 velocidad a la que el entorno de uso acuoso penetra en la multipartícula, afectando así a la velocidad a la que se libera la azitromicina. Además, dichos agentes pueden potenciar la velocidad de liberación de la azitromicina, ayudando a la disolución acuosa del propio vehículo, con frecuencia por solubilización del vehículo en micelas. Se describen más detalles de los potenciadores de la disolución y selección de excipientes
15 adecuados para las multipartículas de azitromicina en la solicitud de patente de EE UU cedida a varios cesionarios Serie nº 60/527319 ("Controlled Release Multiparticulates Formed with Dissolution Enhancers", nº de expediente del apoderado PC25016), presentada el 4 de Diciembre, 2003

También se pueden incluir en el vehículo agentes que inhiben o retrasan la
20 liberación de azitromicina de las multipartículas. Dichos agentes de inhibición de disolución en general son hidrófobos. Entre los ejemplos de agentes que inhiben la disolución se incluyen ceras hidrocarbonadas, tales como cera microcristalina y cera de parafina y polietilenglicoles que tienen pesos moleculares mayores que aproximadamente 20 000 daltons

Se pueden añadir otros excipientes para ajustar las características de liberación de las multipartículas o para mejorar el procesamiento, y típicamente compondrán de 0 a 50% en peso de la multipartícula, basándose en la masa total de la multipartícula. Por ejemplo, puesto que la solubilidad de la azitromicina en solución acuosa disminuye cuando aumenta el pH, se puede incluir una base en la composición para disminuir la
30 velocidad a la que se libera la azitromicina en un entorno de uso acuoso. Entre los ejemplos de bases que se pueden incluir en la composición se incluyen fosfato sódico di y tribásico, fosfato cálcico di y tribásico, mono-, di- y trietanolamina, bicarbonato sódico, dihidrato de citrato sódico, así como otras sales de óxido, hidróxido, fosfato, carbonato, bicarbonato y citrato, incluyendo diferentes formas hidratadas y anhidras
35 conocidas en la técnica

87
82

Todavía se pueden añadir otros excipientes para reducir la carga estática en las multipartículas, entre los ejemplos de dichos agentes antiestáticos se incluyen talco, y dióxido de silicio

5 También se pueden añadir aromas, colorantes y otros excipientes en sus cantidades habituales para los propósitos habituales

10 En una realización, la multipartícula comprende aproximadamente 20 a aproximadamente 75% en peso de azitromicina, aproximadamente 25 a aproximadamente 80% en peso de un vehículo, y aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% en peso de un potenciador de la disolución, basándose en la masa total de la multipartícula

15 En una realización más preferida, la multipartícula comprende aproximadamente 35% en peso a aproximadamente 55% en peso de azitromicina; aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 65% en peso de un excipiente seleccionado de ceras, tales como cera sintética, cera microcristalina, cera de parafina, cera de carnauba, y cera de abeja, glicéridos, tales como monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, derivados de aceite de ricino polietoxilado, aceites vegetales hidrogenados, mono-, di- y tribehenatos de glicerilo, triestearato de glicerilo, tripalmitato de glicerilo y sus mezclas, y aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15% en peso de un potenciador de la disolución seleccionado de
20 tensioactivos tales como poloxámeros, polioxietilen-alquil-éteres, polietilenglicol, polisorbatos, ésteres de polioxietilen-alquilo, lauril-sulfato sódico, y monoésteres de sorbitán, alcoholes, tales como alcohol estearílico, alcohol cetílico, y polietilenglicol; azúcares, tales como glucosa, sacarosa, xilitol, sorbitol y maltitol, sales, tales como cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro de litio, cloruro cálcico, cloruro magnésico, sulfato sódico, sulfato potásico, carbonato sódico, sulfato magnésico y fosfato potásico, aminoácidos, tales como alanina y glicina, y sus mezclas

25 En otra realización, las multipartículas preparadas por el procedimiento de la presente invención comprenden (a) azitromicina, (b) un vehículo glicérico que tiene al menos un sustituyente alquilato de 16 o más átomos de carbono, y (c) un poloxámero
30 Al menos el 70% en peso del fármaco en la multipartícula es cristalino. La elección de estos excipientes y vehículos particulares permiten el control exacto de la velocidad de liberación de la azitromicina en un amplio intervalo de velocidades de liberación. Pequeños cambios de las cantidades relativas del vehículo glicérico y del potenciador de la disolución poloxámero, dan como resultado grandes cambios en la velocidad de liberación del fármaco. Esto permite controlar con precisión la velocidad de liberación del fármaco de la multipartícula, seleccionando la relación adecuada de fármaco,

83

glicérido y poloxámero. Estos materiales de la matriz tienen la ventaja adicional de liberar casi todo el fármaco de la multipartícula. Dichas multipartículas se describen con más detalle en la solicitud de patente de EE.UU. cedida a varios cesionarios Serie nº 60/527329 ("Multiparticulate Crystalline Drug Compositions Having Controlled Release Profiles", nº de expediente del apoderado PC25020), presentada el 4 de Diciembre, 2003.

En un aspecto, las multipartículas están en forma de una matriz que no se disgrega. Por "matriz que no se disgrega" se entiende que al menos una parte del vehículo no se disuelve o disgrega después de introducir la multipartícula en un entorno de uso acuoso. En dichos casos, la azitromicina y opcionalmente una parte de los vehículos o excipientes opcionales, por ejemplo, un potenciador de la disolución, son liberados de la multipartícula por disolución. Al menos una parte del vehículo no se disuelve o disgrega y es excretada cuando el entorno de uso es in vivo, o permanece suspendida en una solución de ensayo cuando el entorno de uso es in vitro. En este aspecto, se prefiere que el vehículo tenga una solubilidad baja en el entorno de uso acuoso. Preferiblemente, la solubilidad del vehículo en el entorno de uso acuoso es menor que aproximadamente 1 mg/ml, más preferiblemente menor que aproximadamente 0,1 mg/ml, y más preferiblemente menor que aproximadamente 0,01 mg/ml. Entre los ejemplos de vehículos de baja solubilidad adecuados se incluyen cera sintética, cera microcristalina, cera de parafina, cera de carnauba, y cera de abeja, glicéridos, tales como monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, mono-, di- o tribehenatos de glicerilo, tneestearato de glicerilo, tripalmitato de glicerilo, y sus mezclas.

Liberación controlada

Aunque las multipartículas de azitromicina preparadas por el procedimiento de la invención son adecuadas para la liberación inmediata, sostenida o controlada del fármaco, son particularmente adecuadas para la liberación controlada de la azitromicina después de la introducción en un entorno de uso. Las multipartículas pueden realizar ventajosamente la liberación de la azitromicina a una velocidad suficientemente lenta para mejorar los efectos secundarios. Las multipartículas también pueden liberar la mayor parte de la azitromicina en la parte del tracto GI distal respecto al duodeno. En lo sucesivo, la referencia a "azitromicina" en términos de cantidades terapéuticas o en velocidades de liberación, es a la azitromicina activa, es decir, la molécula de macrólido no hidratada y sin formar sal, que tiene un peso molecular de 749 g/mol.

En un aspecto, las composiciones formadas por el procedimiento de la invención liberan azitromicina de acuerdo con los perfiles de liberación expuestos en la patente de EE UU concedida a varios cesionarios N° 6 068 859

En otro aspecto, las composiciones formadas por el procedimiento de la invención, después de administrar una forma de dosificación que contiene la composición, a un medio de ensayo tamponado que comprende 900 ml de tampón de Na_2HPO_4 pH 6,0, a 37°C, libera azitromicina al medio de ensayo a las siguientes velocidades (i) de aproximadamente 15 a aproximadamente 55% en peso, pero no más de 1,1 gA de la azitromicina en la forma de dosificación en 0,25 horas, (ii) de aproximadamente 30 a aproximadamente 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 en 0,5 horas, y (iii) más de aproximadamente 50% en peso de la azitromicina en la forma de dosificación en 1 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 para un paciente en estado de ayunas, que alcanza una concentración máxima de azitromicina en la sangre de al menos 0,5 $\mu\text{g/ml}$ en al menos 2 horas desde la administración de la dosis, y un área bajo la curva de concentración de azitromicina en la sangre frente al tiempo, de al menos 10 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ en 96 horas desde la administración de dosis.

Las multipartículas se pueden mezclar o combinar con uno o más materiales farmacéuticamente aceptables para formar una forma de dosificación adecuada. Entre las formas de dosificación adecuadas se incluyen comprimidos, cápsulas, sobres, polvos orales para constituir y similares.

Las multipartículas también se pueden administrar con agentes alcalinizantes para reducir la incidencia de efectos secundarios. La expresión "agentes alcalinizantes", tal como se usa en la presente memoria, significa uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que elevarán el pH en una suspensión formada o en el estómago de un paciente, después de administrarla por vía oral a dicho paciente. Entre los agentes alcalinizantes se 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, y (4) tampones, farmacéuticamente aceptables. Entre los agentes alcalinizantes de ejemplos se incluyen, pero no se limitan, sales de aluminio tales como silicato de magnesio y aluminio, sales de magnesio tales como carbonato magnésico, trisilicato magnésico, silicato de magnesio y aluminio, estearato magnésico, sales de calcio tales como carbonato cálcico, bicarbonatos tales como bicarbonato cálcico y bicarbonato

84
85

sódico, fosfatos tales como fosfato de calcio monobásico, fosfato de calcio 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 magnésico, óxidos de metales tales como óxido magnésico, N-metil-glucamina, arginina y sus sales, aminas tales como monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, y tris(hidroximetil)aminometano (TRIS), y sus combinaciones. Preferiblemente, el agente alcalinizante es TRIS, hidróxido magnésico, óxido magnésico, fosfato sódico dibásico, TSP, fosfato potásico dibásico, fosfato potásico tribásico o una de sus combinaciones. Más preferiblemente, el agente alcalinizante es una combinación de TSP e hidróxido magnésico. Se describen agentes alcalinizantes para multipartículas que contienen azitromicina con más detalle en la solicitud de patente de EE UU cedida a varios cesionarios Serie nº 60/527084 ("Azithromycin Dosage Forms With Reduced Side Effects", nº de expediente del apoderado PC25040), presentada el 4 de Diciembre, 2003.

Las multipartículas preparadas por el procedimiento de la invención se pueden tratar posteriormente para mejorar la cristalinidad del fármaco y/o estabilidad de la multipartícula. En una realización, las multipartículas comprenden azitromicina y un vehículo, teniendo el vehículo un punto de fusión de $T_m^{\circ}\text{C}$, las multipartículas se tratan después de la formación por al menos uno de (i) calentamiento de las multipartículas a una temperatura de al menos aproximadamente 35°C y menor que aproximadamente $(T_m^{\circ}\text{C}-10^{\circ}\text{C})$, y (ii) exposición de las multipartículas a un potenciador de la movilidad. Esta etapa de postratamiento da como resultado un aumento de la cristalinidad del fármaco en las multipartículas y típicamente una mejora en uno de los siguientes aspectos: estabilidad química, estabilidad física, y estabilidad de disolución de las multipartículas. Se describen procedimientos de postratamiento con más detalle en la solicitud de patente de EE UU cedida a varios cesionarios Serie nº 60/527245 ("Multiparticulate Compositions with Improved Stability", nº de expediente del apoderado PC11900), presentada el 4 de Diciembre, 2003.

Se cree que sin más elaboración, un experto en la técnica, usando la descripción anterior, puede usar la presente invención en toda su extensión. Por lo tanto, las siguientes realizaciones específicas se deben considerar simplemente como ilustradoras y no restrictivas del alcance de la invención. Los expertos en la técnica entenderán que se pueden usar variaciones conocidas de las condiciones y procedimientos de los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

85
86

Se prepararon multipartículas por un procedimiento de secado por atomización usando el siguiente procedimiento. Primero, se añadieron 50 g del vehículo acetato-succinato de hidroxipropilmetil-celulosa de tipo HF que tenía una concentración de sustituyentes ácido y éster de 3,2 meq/g de vehículo (HPMCAS-HF de Shin Etsu) y 4 g de NH_4OH , a 455 g de agua destilada para formar una solución con un pH mayor que 8. A esta solución se añadieron 50 g de cristales de dihidrato de azitromicina que tenían un grado de cristalinidad >99%, para formar una suspensión del dihidrato de azitromicina en una solución del HPMCAS-HF y agua con pH alto. La suspensión se agitó durante 1 hora. La suspensión resultante consistía en HPMCAS-HF al 8,94% en peso, dihidrato de azitromicina al 8,94% en peso, NH_4OH al 0,72% en peso, y agua al 81,40% en peso. La composición de esta suspensión se resume en la Tabla 1, y se seco por atomización usando las condiciones dadas en la Tabla 2, agitando continuamente la suspensión para prevenir el asentamiento de los cristales de dihidrato de azitromicina suspendidos, y alimentándola directamente a un inyector de atomización de 2 fluidos Niro con un espacio de aire de 1 mm usando una bomba peristáltica a una velocidad nominal de 40 g/min. Se usó nitrógeno con un caudal de 193 g/min y una presión de 2,8 kg/cm² para atomizar la solución en una cámara de secado por atomización Niro PSD-1. Se introdujo nitrógeno de secado a 200°C en la cámara a una velocidad de 1700 g/min. El gas de secado y el agua evaporada salían del secador a una temperatura de 62°C. Las multipartículas que contienen azitromicina resultantes se recogieron usando un ciclón. El análisis mostró que las mutipartículas tenían un diámetro medio de partículas de 26 µm. Las multipartículas comprendían aproximadamente 50% en peso de dihidrato de azitromicina y 50% en peso de HPMCAS-HF. Se calculó que la concentración de sustituyentes ácido y éster en el vehículo era 3,2 meq/g de azitromicina.

Ejemplo 2

Se formaron como en el Ejemplo 1 multipartículas secadas por atomización que tenían un diámetro medio de partículas de 35 µm, con las excepciones indicadas en las Tablas 1 y 2. Las multipartículas el Ejemplo 2 comprendían aproximadamente 36,7% en peso de dihidrato de azitromicina y 63,3% en peso de HPMCAS-HF. Se calculó que la concentración de sustituyentes ácido y éster en el vehículo era 5,5 meq/g de azitromicina.

86
87

Ej	Dihidrato de azitromicina (g)	Vehículo		Disolvente		Aditivo	
		Tipo	(g)	Tipo	(g)	Tipo	(g)
1	50	HPMCAS-HF	50	Agua	455	NH ₄ OH	4
2	40	HPMCAS-HF	69	Agua	580	NH ₄ OH	16

Tabla 2

Ej	Vehículo	Caudal de la suspensión alimentada (g/min)	Caudal del gas de atomiza- ción (g/min)	Presión de atomiza- ción (kg/cm ²)	Caudal del gas de secado (g/min)	Temp de entrada del gas de secado	Temp de salida del gas de secado
1	HPMCAS- HF	40	193	2,8	1700	200	62
2	HPMCAS- HF	83	103	1,19	1860	250	72

- 5 La velocidad de liberación de azitromicina de las multipartículas de los Ejemplos 1 y 2 se determinó usando el siguiente procedimiento. Se puso una muestra de 750 g de las multipartículas en un matraz Dissoette USP de Tipo 2 equipado con palas revestidas de Teflón que giraban a 50 rpm. Para el Ejemplo 1, el matraz contenía 750 ml de tampón gástrico simulado con HCl 0,1 N (pH 2) mantenido a 37,0±0,5°C.
- 10 Para el Ejemplo 2, el matraz contenía 750 ml de tampón gástrico simulado con HCl 0,01 N (pH 2) mantenido a 37,0±0,5°C. Las multipartículas se mojaron previamente con 10 ml de tampón gástrico simulado antes de añadirlas al matraz. Después se recogió una muestra de 3 ml de fluido en el matraz transcurridos 5, 10, 15, 30, 45, 60 y 120 minutos después de la adición de las multipartículas al matraz, para el Ejemplo 1, y 5,
- 15 15, 30 y 60 minutos para el Ejemplo 2. Las muestras se filtraron usando un filtro de jeringa de 0,45 µm antes del análisis por HPLC (Hewlett Packard 1100, columna C₈ Waters Symmetry, acetonitrilo metanol tampón de KH₂PO₄ 25 mM 45:30:25, a 1,0 ml/min, absorbancia medida a 210 nm con un espectrofotómetro de matriz de diodos).

87
88

Tabla 3

Ejemplo	Tiempo (min)	Azitromicina liberada (%)
1	0	0
	5	62
	10	74
	15	78
	30	83
	45	84
	60	84
	120	85
2	0	0
	5	40
	15	58
	30	60
	60	63

Después se analizó en las multipartículas del Ejemplo 2 la presencia de ésteres de azitromicina por LCMS. Las muestras se prepararon por extracción con alcohol isopropílico con una concentración de 1,25 mg de azitromicina/ml y se trató por ultrasonidos durante 15 minutos. Después las soluciones de muestra se filtraron con un filtro de jeringa de nailon de 0,45 µm. Después las soluciones de muestra se analizaron por HPLC usando una columna de HPLC Hypersil BDS C18 4,6 mm x 250 mm (5 µm) en un cromatógrafo de líquidos Hewlett Packard HP1100. La fase móvil usada para la elución de la muestra fue un gradiente de alcohol isopropílico y tampón de acetato amónico 25 mM (pH aproximadamente 7) como sigue: condiciones iniciales de alcohol isopropílico/acetato amónico 50/50 (vol/vol), después el porcentaje de alcohol isopropílico se aumento a 100% en 30 minutos, y se mantuvo a 100% durante 15 minutos adicionales. El caudal era 0,80 ml/min. Se usó un volumen de inyección de 75 µl y una temperatura de la columna de 43°C.

Se usó un espectrómetro de masas Finnigan LCQ Classic para la detección. Se usó la fuente APCI en modo de ion positivo con un método de control de ion selectivo. Los cálculos de la presencia de ésteres de azitromicina se hicieron a partir de las áreas de los máximos del EM, basándose en un patrón de azitromicina externo, y pusieron de manifiesto la ausencia completa de ésteres de azitromicina.

Ejemplo 3

- Se prepararon multipartículas por un procedimiento de revestimiento por pulverización usando el siguiente procedimiento. Primero se disolvieron 30 g del vehículo de baja reactividad hidroxipropil-celulosa que prácticamente no contenía sustituyentes ácido ni éster (KLUCEL EF de Aqualon, Inc., de Wilmington, Delaware) en 800 g de agua destilada. Después, a esta solución se añadieron 119,6 g de dihidrato de azitromicina cristalina que tenía un grado de cristalinidad >99%. El pH de la solución de revestimiento resultante era 9, indicando que la cantidad de dihidrato de azitromicina disuelta en la solución era menor que 1 mg/ml
- Después, esta solución de revestimiento se pulverizó sobre 500 g de núcleos sembrados de celulosa microcristalina en un aparato de revestimiento en lecho fluidizado Glatt GPGC-1 equipado con una columna Wurster. Los núcleos sembrados tenían un diámetro nominal de 170 μm . El revestimiento se aplicó fluidizando los núcleos sembrados con nitrógeno de fluidización a 1,08 a 1,19 m^3/min , calentado a una temperatura de entrada de 52°C a 55°C. La solución de revestimiento se pulverizó sobre los núcleos a una velocidad de 8 a 12 g/min usando un inyector de dos fluidos y una presión de aire de atomización de 2 bar. Después de 90 minutos de revestimiento, el revestimiento equivalía a 19,2% en peso del peso inicial del núcleo. Por lo tanto, los núcleos contenían 12,8 mgA de azitromicina por gramo de núcleos revestidos
- La velocidad de liberación de la azitromicina de estas multipartículas revestidas por pulverización se determinó usando el siguiente procedimiento. Se puso una muestra de 1000 mg de las multipartículas en un matraz Dissoette USP de Tipo 2 equipado con palas revestidas de Teflón que giraban a 50 rpm. El matraz contenía 750 ml de tampón de fosfato a pH 6,8. Las multipartículas se mojaron previamente con 10 ml del tampón de fosfato antes de añadir las al matraz. Después se recogió una muestra de 3 ml de fluido en el matraz transcurridos 5, 10, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la adición de las multipartículas al matraz. Las muestras se filtraron usando un filtro de jeringa de 0,45 μm antes del análisis por HPLC (Hewlett Packard 1100, columna C_8 Waters Symmetry, acetonitrilo metanol:tampón de KH_2PO_4 25 mM 45:30:25, a 1,0 ml/min, absorbancia medida a 210 nm con un espectrofotómetro de matriz de diodos)

89
90

Tabla 4

Tiempo (min)	Azitromicina liberada (%)
0	0
5	92
10	94
15	96
30	98
60	99
120	100

Los términos y expresiones que se han usado en la memoria descriptiva anterior, se usan en ella como términos de descripción y no de limitación, y con el uso
5 de dichos términos y expresiones no se pretenden excluir equivalentes de las características mostradas y descritas o partes de ellas, reconociéndose que el alcance de la invención está definida y limitada sólo por las siguientes reivindicaciones

20
91

REIVINDICACIONES

1 Un procedimiento para formar multipartículas basado en líquidos, que comprende las etapas de

5 (a) formar una mezcla que comprende azitromicina, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y al menos un líquido que tiene un punto de ebullición menor que aproximadamente 150°C,

(b) formar partículas a partir de dicha mezcla de la etapa (a) por un método seleccionado de

10 (i) atomización de dicha mezcla, y

(ii) revestimiento de núcleos sembrados con dicha mezcla, y

(c) eliminar una parte sustancial de dicho líquido de dichas partículas de la etapa (b), para formar dichas multipartículas,

en el que se satisface la siguiente expresión

15 $[A] \leq 0,04/(1-x)$

donde [A] es la concentración de sustitución de ácido/éster en el vehículo, en meq/g de azitromicina, y x es la fracción en peso de la azitromicina que es cristalina en dichas multipartículas

20 2 El procedimiento de la reivindicación 1, en el que se satisface la siguiente expresión

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

25 3 El procedimiento la reivindicación 1, en el que las etapas (b) y (c) se producen sustancialmente simultáneamente

4. El procedimiento la reivindicación 1, en el que se añade agua durante al menos una de las etapas (a), (b) y (c)

30 5 El procedimiento de la reivindicación 1, que incluye mantener un nivel de humedad durante la etapa (c) que es mayor o igual que la actividad del agua de la azitromicina en su estado cristalino

35 6 El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las etapas (b) y (c) se llevan a cabo por secado por pulverización

9247

7 El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa (b) se lleva a cabo por revestimiento de núcleos sembrados con dicha mezcla para formar núcleos sembrados revestidos, y la etapa (c) se lleva a cabo por secado de dichos núcleos sembrados revestidos

5

8 El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho líquido tiene una concentración de sustituyentes ácido y éster menor que 0,1 meq/g, y se selecciona del grupo que consiste en agua, un alcohol, un éter, una cetona, un hidrocarburo, un clorocarbono, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidinona, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo y sus mezclas

10

9 El procedimiento de la reivindicación 8, en el que dicho líquido es agua e incluye una base seleccionada del grupo que consiste en un hidróxido, un carbonato, un bicarbonato, un borato, una amina, una proteína, un aminoácido y sus mezclas

15

10 El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha azitromicina tiene una solubilidad en dicho líquido menor que aproximadamente 10 mg/ml.

11 El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dichas multipartículas comprenden de aproximadamente 20 a aproximadamente 75% en peso de dicha azitromicina, de aproximadamente 25 a aproximadamente 80% de dicho vehículo, y de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% en peso de dicho potenciador de la disolución

20

12 El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dichas multipartículas comprenden de aproximadamente 45 a aproximadamente 55% en peso de dicha azitromicina, y de aproximadamente 45 a aproximadamente 55% de dicho vehículo

25

13 El procedimiento de la reivindicación 11, en el que dicho vehículo se selecciona del grupo que consiste en una cera, un glicérido, y sus mezclas

30

14 El procedimiento de la reivindicación 13, en el que dicho vehículo se selecciona del grupo que consiste en cera sintética, cera microcristalina, cera de parafina, cera de carnauba, cera de abeja, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, derivados de aceite de ricino polietoxilados,

35

92
93

aceites vegetales hidrogenados, mono-, di- y tribehenatos de glicerilo, triestearato de glicerilo, tripalmitato de glicerilo, y sus mezclas

5 15 El procedimiento de la reivindicación 14, en el que dicho potenciador de la disolución se selecciona del grupo que consiste en tensioactivos, alcoholes, azúcares, sales, aminoácido y sus mezclas

10 16 El procedimiento de la reivindicación 15, en el que dicho potenciador de la disolución es un poloxámero

 17 El procedimiento de la reivindicación 16, en el que dicho vehículo es una mezcla de mono-, di- y tribehenatos de glicerilo

15 18 El procedimiento de la reivindicación 17, en el que dicha azitromicina está sustancialmente en forma de dihidrato cristalino

93
94

RESUMEN

Se describen procedimientos basados en líquidos para formar multipartículas de azitromicina que tienen cantidades mínimas de ésteres de azitromicina



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-053416- -00000-0000
Fec: 2006-06-02 16:50:21 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 444 REPRESENTACION

Enlace 02

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION (☒)	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-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:

96

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

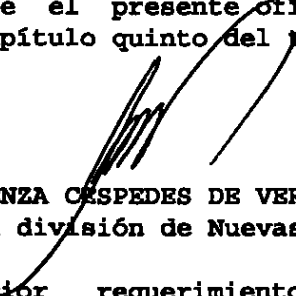
REFERENCIA	Radicación No.	6 53416
	Solicitud internacional	PCT/IB2004/003911
	Fecha inicio fase nacional	04/07/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	9840

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 CASPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 01 SET. 2006
adpall