

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 208 971 B1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag der Patentschrift: **29.05.91**

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 31/71, A61K 9/30, A61K 47/02**

(21) Anmeldenummer: **86108791.4**

(22) Anmeldetag: **27.06.86**

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

(54) **Feste Arzneimittelformen zur peroralen Anwendung enthaltend 9-Deoxo-11-deoxy-9,11-(imino(2-(2-methoxyethoxy)ethyliden)-oxy)-(9S)-erythromycin und Verfahren zu ihrer Herstellung.**

(30) Priorität: **10.07.85 DE 3524572**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung: **21.01.87 Patentblatt 87/04**

(45) Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung: **29.05.91 Patentblatt 91/22**

(54) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(56) Entgegenhaltungen:

GB-A- 1 520 963	GB-A- 2 132 086
US-A- 3 081 233	US-A- 3 891 755
US-A- 4 000 254	US-A- 4 340 582

(73) Patentinhaber: **Dr. Karl Thomae GmbH**
Postfach 1755
W-7950 Biberach (Riss)(DE)

(72) Erfinder: **Etienne, Alain**
Residence Orient 19 Allée du Pasten
F-33160 St.Medard en Jalles(FR)
Erfinder: **Gruber, Peter, Dr.Dipl.-Chem.**
Friedrich-Ebert-Strasse 70
W-7950 Biberach 1(DE)
Erfinder: **Busch, Ulrich, Dr. Dipl.-Chem.**
Köhlesrain 84/4
W-7950 Biberach 1(DE)

EP 0 208 971 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue orale, feste Arzneimittelformen enthaltend 9-Deoxo-11-deoxy-9,11-[imino[2-(2-methoxyethoxy)-ethyliden]oxy]-(9S)-erythromycin, im Folgenden AS-E 136 genannt, und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der DE-A1-2.515.075 (vgl. auch GB-A-1 520 963) wird AS-E 136 als eine besonders gut antibakteriell wirkende Substanz beschrieben. Eine gute antibakterielle Wirkung wird vor allen Dingen dann erzielt, wenn diese Substanz in gelöster Form unter Umgehung des Magen-Darmtraktes, z.B. intravenös, appliziert wird. AS-E 136 zeigt gegenüber anderen Makrolid-Antibiotika wesentliche Vorteile, da es nur 1-mal pro Tag mit einer Gesamtdosis bis 500 mg appliziert werden muß; es zeichnet sich im Vergleich zu anderen Antibiotika gleichen Strukturtyps, z.B. gegenüber Erythromycin, durch ungewöhnlich hohe und langanhaltende Gewebespiegel aus.

In üblicher Weise hergestellte oral zu applizierende Formen, die die Substanz AS-E 136 enthalten, führen jedoch nach ihrer Applikation nur zu sehr geringen und meistens schwankenden Gewebespiegelwerten, solche Formen haben sich deshalb bisher für die Applikation dieser Wirksubstanz als ungeeignet erwiesen. Es bestand ein dringendes Bedürfnis, oral zu applizierende Arzneimittelformen, die AS-E 136 enthalten, und diese Nachteile nicht besitzen, aufzufinden bzw. zu entwickeln.

AS-E 136 ist charakterisiert durch eine ausgeprägte Empfindlichkeit in sauren Medien, die Wirksubstanz wird, wie für viele Makrolid-Antibiotika, wie Erythromycin, üblich, bei der Einwirkung von Magensaft (pH 1,0 bis 2,0) in kurzer Zeit zerstört. Das Hauptzersetzungsprodukt des AS-E 136 ist Erythromycylamin, das zwar auch eine antibakterielle Aktivität entfaltet, aber bei oraler Applikation am Menschen in einem nur so geringen Ausmaß resorbiert wird, daß mikrobiologisch wirksame Blutspiegel mit dieser Substanz auch bei sehr hohen Dosierungen nicht oder nur unvollständig aufgebaut werden können. Dies läßt sich anhand der erzielten Werte für die die Flächen unter der Plasmaspiegelkurve (AUC - "area under the curve") verdeutlichen.

Tabelle 1 zeigt die AUC-Werte nach Gabe von Erythromycylamin

Tabelle 1

AUC-Werte (gerundet) von Plasmaspiegeln nach peroraler Gabe als Tablette an 7 Probanden.

Proband	AUC bis 24 Stunden post applic. ($\mu\text{g/ml} \times \text{h}$) $\times 1000$
1	700
2	300
3	500
4	500
5	550
6	100
7	250

Selbst bei pH-Werten um 5,5, bei denen Erythromycin für eine Resorption bereits ausreichend lang chemisch stabil ist, hält bei AS-E 136 die Hydrolyseempfindlichkeit noch unverändert an. Erst bei pH-Werten um oder über 7,0 gewinnt AS-E 136 an Stabilität, wie sich auch aus den nachfolgenden Tabellen 2 und 3 ergibt:

Tabelle 2

pH-Wert	% intakte Erythromycin-Base	
	nach 30 Min.	nach 60 Min.
1,3	30	10
4,5	55	50
5,5	100	85

Tabelle 3

pH-Wert	% intakte Substanz AS-E 136	
	nach 30 Minuten	
1,0	10	
6,0	20	
6,5	20	
7,0	50	
7,5	80	
8,0	95	

Man kann AS-E 136, gegebenenfalls mit weiteren Hilfsstoffen, wie Trägerstoffe und Sprengmittel, auch nicht einfach mit einem magensaftresistenten Lack, der den Wirkstoff erst bei pH-Werten über 7,0 freigibt, umhüllen, da ein derartiger pH-Bereich in dem zur Resorption zur Verfügung stehenden Magendarmtrakt nicht vorkommt. Dies ergibt sich bereits aus folgenden Überlegungen: Die durchschnittlichen pH-Werte des menschlichen Darmes liegen zwischen 5,0 und 7,0 und zwar 5,0 im obersten Darmabschnitt (Duodenum) und 7,0 im untersten Abschnitt (Colon). Weiterhin ist bekannt, daß das Ausmaß der Resorption in tieferen Darmabschnitten stark eingeschränkt ist. Dies gilt insbesondere für große Moleküle, wie das Makrolid AS-E 136. Es wäre zum Beispiel für einen magensaftlabilen Wirkstoff wie Erythromycin nicht schwierig, eine zuverlässige Arzneiform zu entwickeln, da der Wirkstoff im obersten Darmabschnitt (pH ca. 5 - 5,5) bereits ausreichend stabil ist. Es gehört in diesem Fall zum Stand des Wissens, den Wirkstoff, zum Beispiel mit geeigneten Hilfsstoffen, zu einer Tablette zu verpressen und diese mit sogenannten magensaftresistenten Lacken, wie Celluloseacetatphthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, zu überziehen. Nach Verlassen des Magens löst sich im Darmsaft dieser Lack ab, der Wirkstoff wird gelöst und resorbiert. Dieses bekannte Prinzip ist im Falle von AS-E 136 nicht anwendbar, weil der Wirkstoff, wie aus der Tabelle 2 ersichtlich, erst im pH-Bereich von 7,5 ausreichende Stabilität aufweist. Dieser pH-Wert wird in der Regel jedoch im Darm nicht erreicht bzw. nur im Bereich des Colon transcendens bzw. descendens. Hier aber ist die Arzneiform in den eingedickten Faeces eingeschlossen und das Resorptionsausmaß nur mehr sehr gering.

Die komplexe Abhängigkeit der AS-E 136 Resorption vom pH-Profil in den einzelnen Darmabschnitten und dem aus anderen Gründen abnehmenden Resorptionsausmaß in tieferen Darmbereichen kann mit AS-E-Formen, die aufgrund des gewählten magensaftresistenten Lackes den Wirkstoff in verschiedenen Darmbereichen abgeben, genau gezeigt werden. (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4

AUC-Werte (gerundet) von Plasmaspiegeln von verschiedenen
Chargen mit Wirkstoff-Freigabe bei unterschiedlichen pH-Wer-
ten

Chargen-Nr.	Freigabe pH-Wert	AUC-Werte 0-24 Stunden ($\mu\text{g/ml} \times \text{h}$) $\times 1000$		
		min.		max.
ZP 234/12	5.0	1.0	-	56.0
ZP 234/13	6.2-6.7	650.0	-	1650.0
ZP 234/14	7.0-7.4	130.0	-	390.0

Die Charge ZP 234/12 besteht aus 23,52% Starterkerne aus 70% Saccharose und 30% Maisstärkepuder, 46,37% Wirkstoff, 15,65% Talk, 5,65% Polyvinylpyrrolidon, 7,05% Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und 1,96% Rizinusöl; die Charge ZP 234/13 aus 24,91% Starterkerne derselben Zusammensetzung, 49,54% Wirksubstanz, 11,52% Talk, 6,05% Polyvinylpyrrolidon, 4,36% Eudragit S®, 1,09% Eudragit L®, 1,64% Rizinusöl, 0,91% Magnesiumstearat; die Charge ZP 234/14 aus 23,5% Starterkerne derselben Zusammensetzung, 46,74% Wirkstoff, 11,60% Talkum, 5,71% Polyvinylpyrrolidon, 7,89% Eudragit S®, 1,03% Eudragit L®, 2,67% Rizinusöl, 0,86% Magnesiumstearat (die Prozente sind als Gewichtsprozente angegeben, Wirkstoff ist AS-E 136).

Aus obiger Tabelle ist ersichtlich, daß Pellets, die mit einem Lack überzogen sind, der die Freigabe des Wirkstoffs bei pH 5,0 erlaubt (pH-Bereich im Duodenum am Magenausgang) praktisch keine Blutspiegel an antimikrobieller Wirkung aufweisen. Wählt man einen Überzug für die gleichen Pellets, der eine Freigabe des Wirkstoffs bei einem pH-Wert zwischen 6,2 und 6,7 gestattet (Bereich des unteren Duodenum bis Ileum), so erzielt man damit nur schwankende und niedrige Blutspiegel, überzieht man aber diese Pellets mit einem Film, der die Freigabe des Wirkstoffs erst bei einem pH-Wert von 7,0 bis 7,4 erlaubt, so beobachtet man wiederum ein deutliches Absinken der Blutspiegel. Wird also ein Lack verwendet, der den Wirkstoff in einem Darmbereich mit pH 5,0 freigibt, so tritt praktisch kein Blutspiegel auf, d. h. der Wirkstoff wird rascher zersetzt als resorbiert. Setzt man dagegen den Wirkstoff in einem pH-Bereich frei, in welchem er stabiler ist (pH 7,0 bis 7,4), erzielt man praktisch ebenfalls keinen Blutspiegel, da in diesem Darmbereich (Colon) fast keine Resorption erfolgt. Bei einer Freisetzung des Wirkstoffs durch die Verwendung eines Lacks, der ihn in einem Darmbereich von pH-Werten zwischen 6,2 bis 6,7 freigibt, erreicht man nur sehr mäßige Blutspiegelwerte, da, wie aus der Tabelle 3 ersichtlich ist, die Geschwindigkeit der Wirkstoffzerstörung größer ist als die der Wirkstoffresorption. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß sich bei Einsatz der verfügbaren, verschiedenartigsten magensaftresistenten Lacken keine geeignete feste Arzneiform mit zuverlässiger Resorption für AS-E 136 herstellen läßt.

Es wurde nun gefunden, daß sich feste, oral applizierbare Arzneimittelformen, die AS-E 136 enthalten und hohe und gering streuende Blutspiegelwerte garantieren, dann herstellen lassen, wenn man den feinverteilten Wirkstoff innig mit einem basischen Hilfsstoff in einem Verhältnis von 1 Mol Wirkstoff zu mindestens 2 basischer Hilfsstoff vermischt. Die Mischung kann einmal granuliert und gegebenenfalls nach Hinzufügung weiterer Hilfsstoffe, wie Sprengmittel, Bindemittel, Schmierstoffe, zu Tabletten verpresst werden oder die Mischung wird, gegebenenfalls nach Hinzufügung von Klebstoffen, pelletiert, z.B. durch Auftragen auf Zuckerkügelchen. Außerdem kann die Mischung zur Herstellung von Granulaten, gegebenenfalls nach Hinzufügen weiterer Hilfsstoffe, brikettiert werden, z.B. mittels eines Walzenkompaktors. Weiter kann die Mischung in einer Schmelze von Fetten, wie Stearylalkoholen, oder von Polyethylenglykolen, suspendiert und in einem Kühlturm zu kleinen, gleichmäßigen Teilchen sprüherstartet werden. Die nach diesen Verfahren erhaltenen Formen, wie Tabletten, Pellets, Granulate, werden anschließend mit einem magensaftresistenten Lack, der in dem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 löslich ist bzw. der den Wirkstoff bei einem pH-Wert zwischen 5,5 und 6,8, vorzugsweise 6,0 und 6,4, freigibt, überzogen.

Ein Beispiel für ein erfindungsgemäßes Produkt zeigt Tabelle 5, auf der die AUC-Werte von Plasmaspiegeln nach Gabe einer Mischung von 100 mg AS-E 136 und 100 mg Magnesiumcarbonat gemäß

Beispiel 1 aufgelistet werden.

Tabelle 5

5 AUC-Werte (gerundet) von Plasmaspiegeln nach p.o.-Gabe von
500 mg AS-E 136 als Tablette an 12 Probanden

10	Proband	AUC bis 24 Stunden p.a. ($\mu\text{g/ml} \times \text{h}$) $\times 1000$
	1	2 600
	2	1 900
15	3	3 800
	4	1 900
	5	2 100
20	6	2 800
	7	1 500
	8	1 000
25	9	2 800
	10	2 600
	11	2 600
30	12	3 800

Als basische Hilfsstoffe dienen, für sich oder in Kombination miteinander Oxide, Hydroxide oder Carbonate von Magnesium oder Calcium, wie Magnesiumoxid, Magnesiumhydroxid, Magnesiumcarbonat, 35 Magnesiumhydrogencarbonat, Calciumhydroxid, Calciumcarbonat, Magnesiumaluminiumhydroxid, Magnesiumaluminat, oder Carbonate, Hydrogencarbonate oder Hydroxide von Natrium oder Kalium, wie Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natrium- oder Kaliumhydroxid, aber auch stark basische Alkalisalze, wie Trinatriumphosphat. Bevorzugte basische Hilfsstoffe sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumoxid und Natriumcarbonat.

40 Der Wirkstoff und der basische Hilfsstoff sind in einem Verhältnis von mindestens 1 mol Wirkstoff zu 2 Val basischer Hilfsstoff zu vermischen. Eine obere Mengenbegrenzung des basischen Hilfsstoffes ergibt sich aus der Größe der dabei resultierenden Arzneiformen und/oder aus der physiologischen Verträglichkeit des basischen Hilfsstoffes. Eine volumenmäßig große Arzneimittelform läßt sich schlecht applizieren. Im allgemeinen liegt die obere Grenze des basischen Hilfsstoffes bei 200 Val. Das bevorzugte Verhältnis von 45 Wirkstoff zu basischem Hilfsstoff beträgt 1 mol Wirkstoff zu 15 bis 50 Val basischer Hilfsstoff.

Als magensaftresistente Lacke dienen vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Copolymerisate aus Methacrylsäure und -methylester (Eudragit L^(R) und Eudragit S^(R)), Celluloseacetatphthalat, Gemische dieser Lacke, aber auch sonstige Lacke, die sich im Bereich von pH 5,5 bis 6,8 auflösen. Die Menge des Lackes wird so gewählt, daß die mit dem entsprechenden Lack überzogenen Formen zwischen 30 50 Minuten und 2 Stunden magensaftresistent sind; kleine Teile, z.B. Granulate, Pellets, sollten mindestens 30 Minuten, größere Tabletten aber 2 Stunden magensaftresistent sein. Magensaftresistent bedeutet, diese Formen sollten innerhalb der oben genannten Zeiten praktisch nicht den Wirkstoff bei einem Freigabetest mit künstlichem Magensaft nach außen abgeben.

Der Zusatz eines Sprengmittels bringt vor allem bei volumenmäßig großen Arzneimittelformen eine 55 rasche Freisetzung des mit dem basischen Hilfsmittel versehenen Wirkstoffes und sorgt so für rasch einsetzende Resorption und Wirkung. Das Sprengmittel sorgt z.B. bei Tabletten für den raschen Zerfall in Granulatkörner. Dadurch wird die Oberfläche der Arzneiformmasse vergrößert, der basische Hilfsstoff schützt den säurelabilen Wirkstoff über einen genügenden Zeitraum, innerhalb dessen der Wirkstoff zur

Resorption kommt. Die Menge des Sprengmittels wird in Abhängigkeit von dessen Aktivität so bemessen, daß der Arzneiformkern, z.B. Tablettenkern, innerhalb einer Stunde, bevorzugt innerhalb von 30 Minuten zerfällt. Als Sprengmittel kommen die hierfür üblicherweise verwendeten Hilfsstoffe, wie Stärke, Croscarmellose-Natrium (AC-DT-SOL^(R)), Natrium-Stärkeglycolat oder Crospovidone, allein oder in Kombination miteinander in Frage.

Es ist wichtig für alle erfindungsgemäßen Arzneiformen, daß der bis zu pH-Werten von 7 empfindliche Wirkstoff immer in enger Verbindung mit dem basischen Hilfsstoff vorliegt. Dies wird durch das innige Vermischen beider Substanzen und, beispielsweise, durch das Verpressen dieses Gemisches, gegebenenfalls nach Hinzufügung weiterer Hilfsstoffe, zu Tabletten erreicht. Als weitere Hilfsstoffe sind besonders die oben geschilderten Sprengmittel, aber auch sonst übliche Zusatzstoffe, wie Polyvinylpyrrolidon, oder Schmiermittel, wie Magnesiumstearat gemeint. Das zu tablettierende Gut wird befeuchtet, granuliert und das getrocknete Granulat zu Tabletten verpreßt. Eine solche Tablette wird erfindungsgemäß mit einem oben genannten magensaftresistenten Lack überzogen, beispielsweise durch Besprühen mit einer geeigneten Lacklösung.

Eine andere Möglichkeit besteht darin, das innige Gemisch aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff mit einem Klebstoff, wie Polyvinylpyrrolidon, zu versehen und dieses Gemisch auf Pellet-Starterkerne "aufzukleben". Als Pellet-Starterkerne dienen z.B. ausgerundete Zuckerkügelchen; die Suspension aus Wirkstoff, basischem Hilfsstoff und Klebstoff wird auf diese Pellet-Starterkerne aufgesprüht. Zur Pelletierung des oben genannten innigen Gemisches eignen sich auch viele andere, an sich bekannte Methoden.

Will man dagegen ein Wirkstoffgranulat herstellen, so kann man auch ein inniges Gemisch aus Wirkstoff, basischem Hilfsstoff und weiteren Zusatzstoffen, z.B. Klebstoffen wie Polyvinylpyrrolidon, in angefeuchtem Zustand über einen Walzenkompaktor brikettieren. Die dabei erzeugten groben Teilchen werden aufgebrochen, die geeignete Fraktion wird abgesiebt und der Rest nochmals an den Walzenkompaktor zurückgegeben.

Will man besonders kleine und gleichmäßig große Teilchen erzeugen, z.B. für die Herstellung von Arzneimittelsuspensionen, wobei die Teilchen dann bevorzugt einen Durchmesser von 0,2 bis 0,5 mm aufweisen sollten, so bedient man sich vorteilhafterweise der Sprüherstarrung. In diesem Fall wird der Wirkstoff mit dem basischem Hilfsstoff in einer Schmelze suspendiert und diese Schmelze in einem Kühlturm versprüht. Als Schmelze eignen sich z.B. Fette bzw. Fettalkohole mit einem scharfen Schmelzpunkt, z.B. Stearylalkohol, aber auch andere Materialien mit ähnlichen physikalischen Eigenschaften, z.B. Polyethylenglykole.

Alle nach diesen Verfahren erhaltenen Teilchen werden jeweils anschließend mit einem magensaftresistenten Lack, der sich in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 löst, überzogen.

Nach dem Ablösen des magensaftresistenten Lackes im Darmtrakt bildet sich um den Wirkstoff eine basische Mikrosphäre mit einem gegenüber der Umgebung erhöhten pH-Wert, der den Wirkstoff in diesem Bereich stabilisiert. Die vorliegenden Teilchen mit ihren Mikrosphären bewegen sich bevorzugt entlang der Darmschleimhaut. Aufgrund des dadurch resultierenden kurzen Diffusionsweges wird es ermöglicht, daß der Wirkstoff weitgehend unzersetzt resorbiert wird, wobei dem Wirkstoff zugute kommt, daß er eine verhältnismäßig hohe Resorptionsrate aufweist im Gegensatz zu Erythromycylamin, seinem Zersetzungsprodukt.

Die Zeichnung zeigt das Auflösungsprofil einer gemäß Beispiel 1 hergestellten Tablette in einem künstlichen Darmsaft von pH 6,0 im Vergleich zu einer Tablette ohne basischen Hilfsstoff. Die Tablettenkerne wurden jeweils in eine USPXX-Apparatur gegeben und bei 100 U/min. mit dem Paddle gerührt. In der Figur ist auf der Ordinate das unzersetzte AS-E 136 in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt. Die Kurve A entspricht der gemäß Beispiel 1 hergestellten Tablette, Kurve B der Vergleichstablette ohne Zusatz basischer Hilfsstoffe.

Die nachfolgenden Beispiele sollen das Wesen der Erfindung erläutern:

Beispiel 1

Zusammensetzung einer Tablette:

	AS-E 136	100 mg	(1)
	Magnesiumcarbonat .	100 mg	(2)
5	Polyvinylpyrrolidon,	44,5 mg	(3)
	quervernetzt		
	Polyvinylpyrrolidon	5,0 mg	(4)
10	Magnesiumstearat	1,0 mg	(5)
	Celluloseacetatphthalat	24,8 mg	(6)
	Dibutylphthalat	<u>1,2 mg</u>	(7)
		276,5 mg	

In dem angegebenen Verhältnis werden der Wirkstoff (1), der basische Hilfsstoff (2) und das Sprengmittel (3) gemischt und mit dem Klebstoff (4), gelöst in Isopropanol, befeuchtet, granuliert und getrocknet. Nach Zumischung des Schmiermittels (5) wird das Material zu Tabletten verpreßt, die mit einem Gemisch der Lackkomponenten (6) und (7), gelöst in Äthanol/Methylenchlorid, durch Besprühen überzogen werden.

Die magensaftresistente Tablette wird in einer US P XX-Freigabeapparatur getestet (Paddle-Methode, 100 U/Min., 37 °C). Die gleiche Form wird nacheinander in den einzelnen Medien gerührt.

Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
1 Stunde	künstl. Magensaft	1,2	0
1 Stunde	künstl. Darmsaft	4,5	0
15 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	21,1
30 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	98,4

Beispiel 2

Zusammensetzung einer Tablette:

	AS-E 136	100 mg	(1)
	Magnesiumcarbonat	250 mg	(2)
	Sprengmittel Stärke	44,5 mg	(3)
45	Polyvinylpyrrolidon	8,0 mg	(4)
	Magnesiumstearat	1,0 mg	(5)
	Celluloseacetatphthalat	27,7 mg	(6)
50	Dibutylphthalat	<u>1,4 mg</u>	(7)
		432,6 mg	

Wie unter Beispiel 1 angegeben, werden Tabletten mit dieser Zusammensetzung hergestellt. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
1 Stunde	künstl. Magensaft	1,2	0
1 Stunde	künstl. Darmsaft	4,5	0
15 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	10,9
30 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	99,2

10

Beispiel 3

15

Zusammensetzung einer Tablette:

AS-E 136	100	mg	(1)
Magnesiumoxid	175	mg	(2)
Sprengmittel Stärke	65	mg	(3)
Mikrokristalline Cellulose	110	mg	(4)
Polyvinylpyrrolidon	2	mg	(4)
Magnesiumstearat	2,5	mg	(5)
Celluloseacetatphthalat	31,8	mg	(6)
Dibutylphthalat	1,6	mg	(7)
	482,9	mg	

25

30

35

Wie unter Beispiel 1 angegeben, werden nach dieser Zusammensetzung magensaftresistente Tabletten hergestellt. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
1 Stunde	künstl. Magensaft	1,2	0
1 Stunde	künstl. Darmsaft	4,5	0
15 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	0
20 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	77,9
30 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	99,4

50

Beispiel 4

55

Zusammensetzung einer Tablette:

AS-E 136	125 mg	(1)
Aluminiumhydroxid	20 mg	(2)
Calciumhydroxid	10 mg	(2)
Sprengmittel Stärke	35 mg	(3)
Polyvinylpyrrolidon	6 mg	(4)
Magnesiumstearat	1 mg	(5)
Copolymerisat Methacryl- säure-ester (Eudragit L)	18 mg	(6)
Triacetin	<u>2 mg</u>	(7)
	217 mg	

Wie unter Beispiel 1 angegeben, werden nach dieser Zusammensetzung magensaftresistente Tabletten hergestellt. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
2 Stunden	künstl. Magensaft	1,2	0
15 Min.	künstl. Darmsaft	6,2	32
30 Min.	künstl. Darmsaft	6,2	96,4

Beispiel 5

Zusammensetzung einer Tablette:

AS-E 136	125 mg	(1)
Natriumcarbonat	125 mg	(2)
Sprengmittel Stärke	56 mg	(3)
Polyvinylpyrrolidon	6 mg	(4)
Magnesiumstearat	3 mg	(5)
Celluloseacetatphthalat	30 mg	(6)
Dibutylphthalat	<u>1,6 mg</u>	(7)
	346.6 mg	

Wie unter Beispiel 1 angegeben, werden nach dieser Zusammensetzung magensaftresistente Tabletten hergestellt. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
2 Stunden	künstl. Magensaft	1,2	0
15 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	24,3
30 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	98,2

10

Beispiel 6

15 AS-E 136 enthaltende Pellets:

	AS-E 136	2,8 kg	(1)
20	Calciumhydroxid	4,2 kg	(2)
	Sprengmittel Stärke	1,2 kg	(3)
	Methylcellulose	0,4 kg	(4)
25	Polyäthylenglykol 6000	1,4 kg	(5)
	Hydroxypropylmethyl- cellulosephthalat	0,8 kg	(6)
	Rizinusöl	0,2 kg	(7)
30	Talcum	0,4 kg	(8)

Die Komponenten (1) bis (5) werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die befeuchtete und gesiebte Masse extrudiert man durch ein Sieb von 0,8 mm. Die Stränge werden in einem Merurizer gerundet. Die Komponenten (6) bis (8) werden in Isopropanol/Aceton 6:3/v/v gelöst bzw. suspendiert und die Lösung auf die getrockneten Pellets gesprüht. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
2 Stunden	künstl. Magensaft	1,2	0
15 Min.	künstl. Darmsaft	6,4	47,5
30 Min.	künstl. Darmsaft	6,4	96,9

45

50 Beispiel 7

AS-E 136 Granulat:

55

AS-E 136	2,72 kg	(1)
Magnesiumhydrogencarbonat	2,72 kg	(2)
Sprengmittel Stärke	0,95 kg	(3)
Polyvinylpyrrolidon	0,14 kg	(4)
Celluloseacetatphthalat	3,38 kg	(5)
Dibutylphthalat	0,09 kg	(6)

Die Komponenten (1) bis (4) werden gemischt und mit Hilfe eines Walzenkompaktors brikettiert. Dieses Material wird gebrochen und die Fraktion 0,2-0,45 mm abgesiebt. Feinanteil und Grobanteil wird erneut verdichtet und gebrochen. Die 0,2-0,45 mm großen Teilchen werden mit den Komponenten (5) und (6), gelöst in Äthanol/Methylenchlorid 1:1/v:v, überzogen. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
1 Stunde	künstl. Magensaft	1,2	< 3
15 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	69
30 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	99,3

Suspension aus diesem Granulat:

Die überzogenen Teilchen werden anschließend mit den genannten Zusatzstoffen vermischt und in Wasser suspendiert. Die Suspension enthält pro 20 ml:

magensaftresist. AS-E 136 Granulat	919,2 mg
Zitronensäure	150,0 mg
Saccharose	5000,0 mg
Natrium-Saccharinat	5,0 mg
Orange Aroma	60,0 mg
Xanthan-Gummi	125,0 mg

Beispiel 8

AS-E 136 Pellets:

	AS-E 136	1,8 kg	(1)
	Trinatriumphosphat	1,2 kg	(2)
	Stearylalkohol	6,0 kg	(3)
5	Milchzucker	0,5 kg	(4)
	Copolymerisat Methacryl- säure-ester (Eudragit S)	2,2 kg	(5)
10	Hydroxypropylmethylcellulose- phthalat (HP 55)	0,8 kg	(6)
	Talcum	3,0 kg	(7)

15 Der Stearylalkohol (3) wird bei 75° C geschmolzen, die Komponenten (1), (2) und (4) werden darin kräftig suspendiert. Die Suspension wird über eine Einstoffphase in einem Kühlturm versprüht. Die sprüherstarteten Teilchen (mehr als 80 % zwischen 0,2 und 0,5 mm Durchmesser) werden mit den Lackkomponenten (5), (6) und (7), gelöst bzw. suspendiert in Isopropanol/Aceton (1:1, v:v) vorsichtig versprüht, um ein Zusammenkleben der feinen Teilchen weitgehend zu vermeiden. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
30 Min.	künstl. Magensaft	1,2	< 3
25 15 Min.	künstl. Darmsaft	6,5	74
30 Min.	künstl. Darmsaft	6,5	99,1

30

Ansprüche

35

1. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung, enthaltend 9-Deoxo-11-deoxy-9,11-[imino[2-(2-methoxyethoxy)ethyliden]oxy]-(9S)-erythromycin als Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß dieser Wirkstoff mit einem basischen Hilfsstoff in einem Verhältnis von 1 Mol Wirkstoff zu mindestens 2 Val basischer Hilfsstoff innig vermischt vorliegt und die aus dieser Mischung und, gegebenenfalls, anderen Hilfsstoffen angefertigten festen Arzneimittelformen mit einem magensaftresistenten Lack, der in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 den Wirkstoff freigibt, überzogen sind.
2. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß diese ein Sprengmittel enthalten.
3. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die innige Mischung aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff zusammen mit üblichen Hilfsstoffen zu Tabletten verpreßt ist und die Tabletten mit einem Lack überzogen sind, der in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 den Wirkstoff freigibt.
4. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die innige Mischung aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff zu Pellets geformt vorliegt und die Pellets mit einem Lack überzogen sind, der in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 den Wirkstoff freigibt.
5. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die innige Mischung aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff zu Granulaten geformt vorliegt und die Granulate mit einem Lack überzogen sind, der in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und

55

6,8 den Wirkstoff freigibt.

6. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die innige Mischung aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff in Form von sprüherstarteten sphäroiden Teilchen vorliegt, die mit einem Lack überzogen sind, der in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 den Wirkstoff freigibt.
7. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß diese mit einem Lack überzogen sind, der in einem pH-Bereich zwischen 6,0 und 6,4 den Wirkstoff freigibt.
8. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß als basische Hilfsstoffe Magnesiumoxid, Magnesiumhydroxid, Magnesiumcarbonat, Magnesiumhydrogencarbonat, Calciumhydroxid, Calciumcarbonat, Magnesiumaluminiumhydroxid, Magnesiumaluminat, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Trinatriumphosphat in einem Verhältnis von 1 mol Wirkstoff zu 2 bis 50 Val basischer Hilfsstoff vorliegen, die Formen mit einem Lack aus Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Copolymerisaten aus Methacrylsäure und -methylester, Celluloseacetatphthalat oder Gemischen dieser Verbindungen mengenmäßig so überzogen sind, daß die Überzüge bis zu 2 Stunden magensaftresistent bleiben und die Mischung aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff noch weitere Hilfsmittel enthält.
9. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß als basischer Hilfsstoff eine Mischung verschiedener basischer Hilfsstoffe vorliegt.
10. Verfahren zur Herstellung fester Arzneimittelformen zur oralen Anwendung enthaltend 9-Deoxy-11-deoxy-9,11-[imino[2-(2-methoxyethoxy)ethyliden]oxy]-(9S)-erythromycin als Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß dieser Wirkstoff mit einem basischen Hilfsstoff in einem Verhältnis von 1 Mol Wirkstoff zu mindestens 2 Val basischer Hilfsstoff innig vermischt wird und entweder
 - a) diese innige Mischung nach Zusatz weiterer Hilfsmittel granuliert und zu Tabletten verpreßt oder
 - b) diese innige Mischung mit einem Klebstoff versehen und pelletiert oder
 - c) diese innige Mischung kompaktiert, zu einem Granulat aufgebrochen und hieraus eine Fraktion der gewünschten Granulatgröße ausgesiebt oder
 - d) diese innige Mischung in einer Schmelze suspendiert und die Schmelze in einem Kühlturm zu sphäroiden Teilchen bestimmter Durchmesser versprüht wird und die so erhaltenen Formen anschließend mit einem magensaftresistenten Lacküberzug versehen werden, der den Wirkstoff in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 freigibt, und, gewünschtenfalls, die nach den Verfahrensschritten c) oder d) erhaltenen Teilchen in einem Suspensionsmittel zur Herstellung eines Sirups suspendiert werden.

Claims

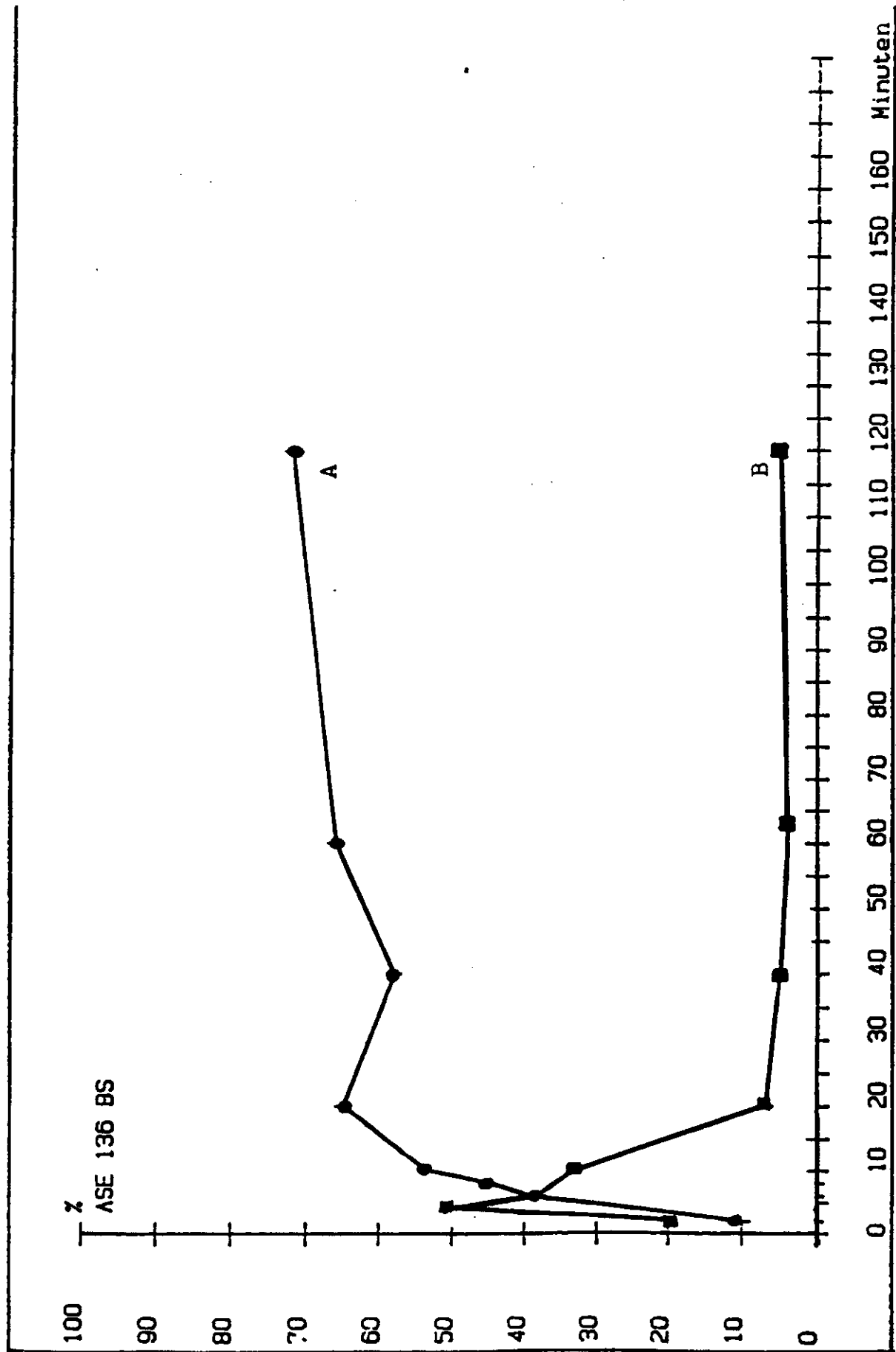
1. Solid pharmaceutical preparations for oral administration, containing 9-deoxy-11-deoxy-9,11-[imino[2-(2-methoxyethoxy)ethylidene]oxy]-(9S)-erythromycin as active substance, characterised in that this active substance is intimately mixed with a basic excipient in a ratio of 1 mol of active substance to at least 2 val of basic excipient and the solid pharmaceutical preparations made from this mixture and optionally other excipients are coated with a gastric juice-resistant lacquer which releases the active substance in a pH range of between 5.5 and 6.8.
2. Solid pharmaceutical preparations for oral administration as claimed in claim 1, characterised in that they contain a disintegrant.
3. Solid pharmaceutical preparations for oral administration as claimed in claims 1 and 2, characterised in that the intimate mixture of active substance and basic excipient is compressed to form tablets together with conventional excipients and the tablets are coated with a lacquer which releases the active substance in a pH range of between 5.5 and 6.8.

4. Solid pharmaceutical preparations for oral administration as claimed in claims 1 and 2, characterised in that the intimate mixture of active substance and basic excipient is present in pellet form and the pellets are coated with a lacquer which releases the active substance in a pH range of between 5.5 and 6.8.
5. Solid pharmaceutical preparations for oral administration as claimed in claims 1 and 2, characterised in that the intimate mixture of active substance and basic excipient is present in granulate form and the granules are coated with a lacquer which releases the active substance in a pH range of between 5.5 and 6.8.
6. Solid pharmaceutical preparations for oral administration as claimed in claims 1 and 2, characterised in that the intimate mixture of active substance and basic excipient is present in the form of spray-hardened spheroid particles which are coated with a lacquer which releases the active substance in a pH range of between 5.5 and 6.8.
7. Solid pharmaceutical preparations for oral administration as claimed in claims 1 to 6, characterised in that they are coated with a lacquer which releases the active substance in a pH range of between 6.0 and 6.4.
8. Solid pharmaceutical preparations for oral administration as claimed in claims 1 to 7, characterised in that the basic excipients used are magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium carbonate, magnesium hydrogen carbonate, calcium hydroxide, calcium carbonate, magnesium aluminium hydroxide, magnesium aluminate, sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate, sodium or potassium hydroxide, trisodium phosphate in a ratio of 1 mole of active substance to 2 to 50 val of basic excipient, the preparations are coated with a lacquer consisting of hydroxypropylmethylcellulose phthalate, copolymers of methacrylic acid and methyl methacrylate, cellulose acetate phthalate or mixtures of these compounds in quantities such that the coatings remain resistant to gastric juices for up to 2 hours and the mixture of active substance and basic excipient also contains additional adjuvants.
9. Solid pharmaceutical preparations for oral administration as claimed in claim 8, characterised in that a mixture of different basic excipients is present as the basic excipient.
10. Process for preparing solid pharmaceutical preparations for oral administration containing 9-deoxy-11-deoxy-9,11-[imino-[2-(2-methoxyethoxy)ethylidene]-oxy]-(9S)-erythromycin as active substance, characterised in that this active substance is intimately mixed with a basic excipient in a ratio of 1 mol of active substance to at least 2 val of basic excipient and either
 - a) this intimate mixture is granulated, after the addition of further excipients, and compressed to form tablets or
 - b) this intimate mixture is combined with an adhesive substance and pelleted or
 - c) this intimate mixture is compacted, broken up into granules and a fraction of the desired granule size is screened out or
 - d) this intimate mixture is suspended in a melt and the melt is sprayed in a cooling tower to produce spheroid particles of a specific diameter and the preparations thus obtained are subsequently given a coating of a gastric juice-resistant lacquer which releases the active substance in a pH range of between 5.5 and 6.8 and, if desired, the particles obtained according to step c) or d) are suspended in a suspension medium in order to prepare a syrup.

Revendications

1. Formes galéniques solides pour l'application orale, contenant de la 9-déoxo-11-déoxy-9,11-[imino-[2-(2-méthoxyéthoxy)éthylidène]-oxy]-(9S)-érythromycine comme matière active, caractérisées en ce que cette matière active se présente mélangée intimement avec un adjuvant basique dans un rapport de 1 mole de matière active à au moins 2 val d'adjuvant basique et en ce que les formes galéniques solides préparées à partir de ce mélange et, éventuellement, d'autres adjuvants sont enrobées d'un vernis résistant au suc gastrique qui libère la matière active dans un domaine de pH compris entre 5,5 et 6,8.

2. Formes galéniques solides pour l'application orale selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent un désagrégant.
3. Formes galéniques solides pour l'application orale selon les revendications 1 et 2, caractérisées en ce que le mélange intime de la matière active et de l'adjuvant basique, ensemble avec des adjuvants usuels, est pressé en comprimés et en ce que les comprimés sont enrobés d'un vernis qui libère la matière active dans un domaine de pH compris entre 5,5 et 6,8.
4. Formes galéniques solides pour l'application orale selon les revendications 1 et 2, caractérisées en ce que le mélange intime de la matière active et de l'adjuvant basique se présente formé en boulettes et en ce que les boulettes sont enrobées d'un vernis qui libère la matière active dans un domaine de pH compris entre 5,5 et 6,8.
5. Formes galéniques solides pour l'application orale selon les revendications 1 et 2, caractérisées en ce que le mélange intime de la matière active et de l'adjuvant basique se présente formé en granulés et en ce que les granulés sont enrobés d'un vernis qui libère la matière active dans un domaine de pH compris entre 5,5 et 6,8.
6. Formes galéniques solides pour l'application orale selon les revendications 1 et 2, caractérisées en ce que le mélange intime de la matière active et de l'adjuvant basique se présente sous forme de particules sphéroïdes durcies par pulvérisation, qui sont enrobées d'un vernis qui libère la matière active dans un domaine de pH compris entre 5,5 et 6,8.
7. Formes galéniques solides pour l'application orale selon les revendications 1 à 6, caractérisées en ce qu'elles sont enrobées d'un vernis qui libère la matière active dans un domaine de pH compris entre 6,0 et 6,4.
8. Formes galéniques solides pour l'application orale selon les revendications 1 à 7, caractérisées en ce que de l'oxyde de magnésium, de l'hydroxyde de magnésium, du carbonate de magnésium, du bicarbonate de magnésium, de l'hydroxyde de calcium, du carbonate de calcium, de l'hydroxyde de sodium, du carbonate de sodium, du bicarbonate de sodium, du carbonate de potassium, du bicarbonate de potassium, de l'hydroxyde de sodium ou de potassium, du phosphate trisodique en tant qu'adjuvants basiques se présentent dans un rapport de 1 mole de matière active à 2 jusqu'à 50 val d'adjuvant basique, en ce que les formes sont enrobées d'un vernis constitué de phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose, de copolymères d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle, d'acétophatalate de cellulose ou de mélanges de ces composés, en des quantités telles que les enrobages restent résistants au suc gastrique jusqu'à 2 heures et en ce que le mélange de la matière active et de l'adjuvant basique contient encore d'autres adjuvants.
9. Formes galéniques solides pour l'application orale selon la revendication 8, caractérisées en ce qu'il y a, en tant qu'adjuvant basique, un mélange de différents adjuvants basiques.
10. Procédé de préparation de formes galéniques solides pour l'application orale contenant de la 9-déoxy-11-déoxy-9,11-[imino-[2-(2-méthoxyéthoxy) éthylidène]oxy]-(9S)-érythromycine comme matière active, caractérisé en ce que cette matière active est mélangée intimement avec un adjuvant basique dans un rapport de 1 mole de matière active à au moins 2 val d'adjuvant basique et soit
 - a) ce mélange intime est granulé et pressé en comprimés, après addition d'autres adjuvants ou
 - b) ce mélange intime est muni d'un agglutinant et transformé en boulettes ou
 - c) ce mélange intime est compacté, brisé en granulés et en ce qu'on en sépare par tamisage une fraction de la taille de granulés souhaitée ou
 - d) ce mélange intime est mis en suspension dans une masse fondue et la masse fondue est pulvérisée dans une tour de refroidissement pour donner des particules sphéroïdes de diamètre déterminé et en ce que les formes ainsi obtenues sont ensuite munies d'un enrobage de vernis résistant au suc gastrique, lequel enrobage libère la matière active dans un domaine de pH compris entre 5,5 et 6,8, et, si on le souhaite, les particules obtenues selon les étapes de procédé c) ou d) sont mises en suspension dans un adjuvant de suspension pour la préparation d'un sirop.



THE PATENTS ACT 1977

IN THE MATTER of

European Patent (UK)

No. 208971

of *Dr Karl Thomae GmbH*

I, JANE ROBERTA MANN, B.A., of Frank B. Dehn & Co., Imperial House, 15-19 Kingsway, London WC2B 6UZ, hereby declare that I am conversant with the *German* and English languages and that to the best of my knowledge and belief the attached document is a true and correct translation made by me of the original text of the granted European Patent (UK) No. 208971 in the name of *Dr Karl Thomae GmbH.*

Signed this 26 day of June 19 91

Jane Mann

50659/002.525

The invention relates to new oral solid pharmaceutical preparations containing 9-deoxo-11-deoxy-9,11-[imino[2-(2-methoxyethoxy)-ethylidene]oxy]-(9S)-erythromycin, hereinafter referred to as AS-E 136, and processes for the preparation thereof.

In DE-A1-2,515,075 (cf. also GB-A-1 520 963) AS-E 136 is described as a substance with a particularly good antibacterial activity. A good antibacterial activity is achieved particularly when this substance is administered in dissolved form circumventing the gastrointestinal tract, e.g. by intravenous route. AS-E 136 has considerable advantages over other macrolide antibiotics since it need only be administered once a day in a total dosage of up to 500 mg; it is distinguished from other antibiotics of the same structural type, e.g. erythromycin, by exceptionally high and long-lasting tissue levels.

However, preparations for oral administration containing the substance AS-E 136 produced in the usual way result in very low and generally fluctuating tissue levels after administration and therefore these preparations have hitherto been found to be unsuitable for the administration of this active substance. There was an urgent need to discover and develop pharmaceutical preparations for oral administration containing AS-E 136 which did not have these disadvantages.

AS-E 136 is characterised by marked sensitivity to acidic media and the active substance is usually destroyed in a short time by the action of gastric juices (pH 1.0 to 2.0), like other many macrolide antibiotics such as erythromycin. The main decomposition product of AS-E 136 is erythromycylamine,

which does indeed develop an antibacterial activity but when administered orally in man is resorbed to such a small degree that microbiologically effective blood levels can only be built up with this substance by administering very high doses or cannot be built up at all. This can be demonstrated by the values obtained for the areas under the plasma level curve (AUC - area under the curve).

Table 1 shows the AUC values after the administration of erythromycylamine

Table 1

AUC values (rounded off) of plasma levels after oral administration in tablet form to 7 subjects.

Subject	AUC up to 24 hours post application ($\mu\text{g/ml} \times \text{h}$) $\times 1000$
1	700
2	300
3	500
4	500
5	550
6	100
7	250

Even at pH values of around 5.5 at which erythromycin is chemically stable long enough to be resorbed, AS-E 136 retains its susceptibility to hydrolysis unchanged. Only at pH values of around or above 7.0 does AS-E 136 gain stability, as shown in the following Tables 2 and 3:

Table 2

pH value	% intact erythromycin base	
	after 30 min.	after 60 min.
1.3	30	10
4.5	55	50
5.5	100	85

Table 3

pH value	% intact substance AS-E 136 after 30 minutes
1.0	10
6.0	20
6.5	20
7.0	50
7.5	80
8.0	95

Nor can AS-E 136, optionally together with other adjuvants such as carriers and disintegrants, simply be coated with a lacquer resistant to gastric juices which releases the active substance only at pH levels above 7.0, since there is no such pH range in the gastrointestinal tract where resorption is supposed to take place. This is clear from the following findings: the average pH levels of the human intestine range between 5.0 and 7.0, namely 5.0 in the uppermost section of the intestine (duodenum) and 7.0 in the lowest section (the colon). It is also known that the extent of resorption in lower sections of the intestine is greatly restricted. This applies particularly to large molecules

such as the macrolide AS-E 136. It would not be difficult, for example, to develop a reliable pharmaceutical form for an active substance such as erythromycin which is susceptible to gastric juices since the active substance is sufficiently stable in the upper section of the intestine (pH about 5 to 5.5). In this case, it is well known to compress the active substance to form a tablet, e.g. with suitable excipients, and coat this tablet with so-called gastric juice-resistant lacquers such as cellulose acetate phthalate or hydroxypropylmethylcellulose-phthalate. After leaving the stomach, this lacquer dissolves in the intestinal juices, the active substance is dissolved and resorbed. This known principle cannot be applied to AS-E 136 since the active substance only acquires adequate stability at a pH of 7.5, as shown in Table 2. However, this pH is not generally attained in the intestines or is only attained in the region of the colon transversum or descendens. At this point, however, the pharmaceutical preparation is enclosed in the thickened faeces and the extent of resorption is only very slight.

The complex dependency of AS-E 136 resorption on the pH profile in the individual sections of the intestine and the extent of resorption in the lower intestinal areas, decreasing for other reasons, can be precisely demonstrated with AS-E preparations which release the active substance in various parts of the intestines as a result of the gastric juice-resistant lacquer used (see Table 4).

Table 4

AUC values (rounded off) of plasma levels of various charges with release of active substance at different pH levels

Charge No.	Release at pH	AUC values 0-24 hours (mcg/ml x h) x 1000		
		min.		max.
ZP 234/12	5.0	1.0	-	56.0
ZP 234/13	6.2-6.7	650.0	-	1650.0
ZP 234/14	7.0-7.4	130.0	-	390.0

The charge ZP 234/12 consists of 23.52% of starter cores consisting of 70% sucrose and 30% powdered corn starch, 46.37% active substance, 15.65% talc, 5.65% polyvinylpyrrolidone, 7.05% hydroxypropyl-methylcellulose phthalate and 1.96% castor oil; the charge ZP 234/13 consists of 24.91% of starter cores having the same composition, 49.54% of active substance, 11.52% of talc, 6.05% of polyvinylpyrrolidone, 4.36% of Eudragit S^R, 1.09% of Eudragit L^R, 1.64% of castor oil, 0.91% of magnesium stearate; the charge ZP 234/14 consists of 23.5% of starter cores having the same composition, 46.74% of active substance, 11.60% of talc, 5.71% of polyvinylpyrrolidone, 7.89% of Eudragit S^R, 1.03% of Eudragit L^R, 2.67% of castor oil, 0.86% of magnesium stearate (the percentages are given as % by weight, the active substance is AS-E 136).

The above Table shows that pellets coated with a lacquer which permits release of the active substance at pH 5.0 (pH range in the duodenum at the exit from the stomach) show virtually no blood levels with an antimicrobial activity. If the same pellets are coated with a coating permitting release of the active substance at a pH of between 6.2 and 6.7 (the pH range in the lower duodenum down to the ileum), only fluctuating and low blood levels are achieved, but if these pellets are coated with a film which allows the active substance to be released only at a pH of 7.0 to 7.4, a significant fall

in the blood levels is again observed. Thus, if a lacquer which releases the active substance in an intestinal range at pH 5.0 is used, virtually no blood levels are achieved, i.e. the active substance is destroyed more quickly than it is absorbed. If, on the other hand, the active substance is released in a pH range in which it is more stable (pH 7.0 to 7.4), once again virtually no blood levels are achieved since there is virtually no resorption in this section of the intestines (the colon). If the active substance is released by the use of a lacquer which releases it in a section of intestines with pH values of between 6.2 and 6.7, only very modest blood level values are achieved since the speed of decomposition of the active substance is greater than the speed of its resorption, as shown in Table 3. To sum up, it can be said that it is impossible to produce suitable solid pharmaceutical preparations of AS-E 136 with reliable resorption using the various gastric juice-resistant lacquers available.

It has now been found that solid pharmaceutical preparations suitable for oral administration which contain AS-E 136 and guarantee high and scarcely fluctuating blood level values can be produced by intimately mixing the finely divided active substance with a basic excipient in a ratio of 1 mol of active substance to at least 2 val of basic excipient. The mixture may even be granulated and compressed to form tablets, optionally after the addition of other excipients such as disintegrants, binders and lubricants, or the mixture may be pelleted, optionally after the addition of adhesives, e.g. by applying it to sugar pellets. Furthermore, the mixture may be compacted into briquettes, e.g. using a roller compactor, in order to prepare granulates, optionally after the addition of further excipients. The mixture may also be suspended in a melt of fats such as stearyl

alcohols or polyethylene glycols and spray-hardened in a cooling tower to form small uniform particles. The preparations such as tablets, pellets and granules obtained by these processes are then coated with a gastric juice-resistant lacquer which is soluble in a pH range of between 5.5 and 6.8 or which releases the active substance at a pH of between 5.5 and 6.8, preferably between 6.0 and 6.4.

An example of a product according to the invention is shown in Table 5 which lists the AUC values of plasma levels after the administration of a mixture of 100 mg of AS-E 136 and 100 mg of magnesium carbonate according to Example 1.

Table 5

AUC values (rounded off) of plasma levels after oral administration of 500 mg of AS-E 136 in tablet form to 12 subjects

Subject	AUC up to 24 hours p.a. ($\mu\text{g/ml} \times \text{h}$) $\times 1000$
1	2 600
2	1 900
3	3 800
4	1 900
5	2 100
6	2 800
7	1 500
8	1 000
9	2 800
10	2 600
11	2 600
12	3 800

The basic excipients used may be, either on their own or combined with one another, oxides, hydroxides or carbonates of magnesium or calcium, such as magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium carbonate, magnesium hydrogen carbonate, calcium hydroxide, calcium carbonate, magnesium aluminium hydroxide, magnesium aluminate or carbonates, hydrogen carbonates or hydroxides of sodium or potassium such as sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate, sodium or potassium hydroxide, but also strongly basic alkali metal salts such as trisodium phosphate. The preferred basic excipients are magnesium carbonate, magnesium oxide and sodium carbonate.

The active substance and the basic excipient are mixed together in a ratio of at least 1 mol of active substance to 2 val of basic excipient. The upper limit of basic excipients will be determined by the size of the resulting pharmaceutical preparations and/or the physiological tolerance to the basic excipient. A pharmaceutical preparation of large volume is difficult to administer. Generally, the upper limit of the basic excipient is 200 val. The preferred ratio of active substance to basic excipient is 1 mol of active substance to 15 to 50 val of basic excipient.

The gastric juice-resistant lacquers used are preferably hydroxypropylmethylcellulose phthalate, copolymers of methacrylic acid and methyl methacrylate (Eudragit L^R and Eudragit S^R), cellulose acetate phthalate, mixtures of these lacquers and also other lacquers which dissolve in a pH range of from 5.5 to 6.8. The quantity of lacquer used is such that the preparations coated with the lacquer in question are resistant to gastric juices for a period of between 30 minutes and 2 hours; small preparations, e.g. granulates and pellets, should be

resistant to gastric juices for at least 30 minutes while larger tablets should be resistant for 2 hours. Resistant to gastric juices means that these preparations should release virtually no active substance within the periods specified when tested in artificial gastric juices.

The addition of a disintegrant will ensure rapid release of the active substance provided with the basic excipient, particularly in large-volume pharmaceutical preparations, and will thus ensure fast resorption and activity. The disintegrant will ensure rapid disintegration into particles, e.g. in the case of tablets. This increases the surface area of the pharmaceutical mass, whilst the basic excipient will protect the acid-susceptible active substance for a sufficient period of time to allow the active substance to be resorbed. The quantity of disintegrant is calculated, as a function of its activity, so that the core of the pharmaceutical preparation, e.g. the tablet core, will disintegrate within 1 hour, preferably within 30 minutes. Suitable disintegrants are the excipients conventionally used such as starch, Croscarmellose sodium (AC-DT-SOL^R), sodium starch glycolate or Crospovidone, on their own or combined with one another.

It is important with all the pharmaceutical preparations according to the invention that the active substance which is susceptible at pH levels of up to 7 is always intimately connected with the basic excipient. This is achieved by intimately mixing the two substances and, for example, compressing the mixture to form tablets, optionally after the addition of further excipients. These further excipients may be, in particular, the disintegrants described above and also other conventional additives such as polyvinylpyrrolidone or lubricants such as magnesium stearate. The material to

be made into tablets is moistened and granulated and the dried granules are compressed into tablets. The resulting tablet is coated according to the invention with one of the above mentioned gastric juice-resistant lacquers, for example by spraying with a suitable lacquer solution.

Another possibility is to provide the intimate mixture of active substance and basic excipient with an adhesive substance such as polyvinylpyrrolidone and to "stick" this mixture onto pellet starter cores. Rounded sugar pellets may be used, for example, as the pellet starter cores; the suspension of active substance, basic excipient and adhesive substance is sprayed onto these pellet starter cores. The intimate mixture mentioned above may also be pelleted by a number of other methods known per se.

If, on the other hand, granules of active substance are to be produced, an intimate mixture of active substance, basic excipient and other additives, e.g. adhesive substances such as polyvinylpyrrolidone, may be made into briquettes in the moistened state using a roller compactor. The coarse particles thus produced are broken up, the suitably sized fraction is screened off and the rest is recycled into the roller compactor.

If particularly small and uniformly large particles are to be produced, e.g. for the preparation of pharmaceutical suspensions, in which the particles should preferably have a diameter of from 0.2 to 0.5 mm, spray hardening is preferably used. In this case, the active substance together with the basic excipient is suspended in a melt and this melt is sprayed in a cooling tower. Suitable melts include, for example, fats or fatty alcohols with a sharp melting point, e.g. stearyl alcohol, and also other materials with similar

physical properties, e.g. polyethyleneglycols.

All the particles obtained by these processes are subsequently coated with a gastric juice-resistant lacquer which dissolves in a pH range of between 5.5 and 6.8.

After the gastric juice-resistant lacquer has dissolved in the intestinal tract, a basic microsphere with a higher pH than its surroundings forms around the active substance and stabilises it in this range. The particles with their microspheres move preferentially along the lining of the intestines. As a result of the consequently short diffusion route, it is possible for the active substance to be resorbed with substantially no decomposition, one point in favour of this active substance being that it has a relatively high resorption rate compared with erythromycylamine, its decomposition product.

The drawing shows the profile of dissolution of a tablet produced according to Example 1 in artificial intestinal juices at pH 6.0 by comparison with a tablet without the basic excipient. The tablet cores are placed in a USPXX apparatus and stirred with the paddle at 100 rpm. In the Figure, the ordinates show the non-decomposed AS-E 136 as a function of time. The curve A corresponds to the tablet produced in Example 1, whilst curve B corresponds to the comparison tablet without the basic excipients added to it.

The following Examples are intended to illustrate the essence of the invention:

Example 1

Composition of a tablet:

AS-E 136	100	mg (1)
Magnesium carbonate	100	mg (2)
Polyvinylpyrrolidone, cross-linked	44.5	mg (3)
Polyvinylpyrrolidone	5.0	mg (4)
Magnesium stearate	1.0	mg (5)
Cellulose acetate phthalate	24.8	mg (6)
Dibutylphthalate	<u>1.2</u>	mg (7)
	276.5	mg

The active substance (1), basic excipient (2) and disintegrant (3) are mixed together in the proportions specified and moistened with the adhesive (4), dissolved in isopropanol, then granulated and dried. After the lubricant (5) has been added the material is compressed to form tablets which are coated by spraying with a mixture of the lacquer component (6) and (7) dissolved in ethanol/methylene chloride.

The gastric juice-resistant tablet is tested in a USPXX release apparatus (paddle method, 100 rpm, 37°C). The same preparation is stirred into the individual media one after another.

Time %	Medium	pH value	release in
1 hour	artif. gastric juice	1.2	0
1 hour	artif. intestinal juice	4.5	0
15 min.	artif. intestinal juice	6.0	21.1
30 min.	artif. intestinal juice	6.0	98.4

Example 2

Composition of a tablet:

AS-E 136	100	mg (1)
Magnesium carbonate	250	mg (2)
Disintegrant starch	44.5	mg (3)
Polyvinylpyrrolidone	8.0	mg (4)
Magnesium stearate	1.0	mg (5)
Cellulose acetate phthalate	27.7	mg (6)
Dibutylphthalate	<u>1.4</u>	mg (7)
	432.6	mg

Tablets of this composition are prepared as described in Example 1. The release values as a function of time and pH are as follows:

Time	Medium	pH value	release -in %
1 hour	artif. gastric juice	1.2	0
1 hour	artif. intestinal juice	4.5	0
15 min.	artif. intestinal juice	6.0	10.9
30 min.	artif. intestinal juice	6.0	99.2

Example 3

Composition of a tablet:

AS-E 136	100	mg (1)
Magnesium oxide	175	mg (2)
Disintegrant starch	65	mg (3)
Microcrystalline cellulose	110	mg (4)
Polyvinylpyrrolidone	2	mg (4)
Magnesium stearate	2.5	mg (5)
Cellulose acetate phthalate	31.8	mg (6)
Dibutylphthalate	<u>1.6</u>	mg (7)
	482.9	mg

Gastric juice-resistant tablets having this composition are prepared as described in Example 1. The release values as a function of time and pH are as follows:

Time	Medium	pH value	release in %
1 hour	artif. gastric juice	1.2	0
1 hour	artif. intestinal juice	4.5	0
15 min.	artif. intestinal juice	6.0	0
20 min.	artif. intestinal juice	6.0	77.9
30 min.	artif. intestinal juice	6.0	99.4

Example 4

Composition of a tablet:

AS-E 136	125 mg (1)
Aluminium hydroxide	20 mg (2)
Calcium hydroxide	10 mg (2)
Disintegrant starch	35 mg (3)
Polyvinylpyrrolidone	6 mg (4)
Magnesium stearate	1 mg (5)
Copolymer of methacrylate ester (Eudragit L)	18 mg (6)
Triacetin	<u>2 mg (7)</u>
	217 mg

Gastric juice-resistant tablets having this composition are prepared as described in Example 1. The release values as a function of time and pH are as follows:

Time	Medium	pH value	release in %
2 hours	artif. gastric juice	1.2	0
15 min.	artif. intestinal juice	6.2	32

30 min. artif. intestinal juice 6.2 96.4

Example 5

Composition of a tablet:

AS-E 136	125	mg (1)
Sodium carbonate	125	mg (2)
Disintegrant starch	56	mg (3)
Polyvinylpyrrolidone	6	mg (4)
Magnesium stearate	3	mg (5)
Cellulose acetate phthalate	30	mg (6)
Dibutylphthalate	<u>1.6</u>	<u>mg (7)</u>
	346.6	mg

Gastric juice-resistant tablets having this composition are prepared as described in Example 1. The release values as a function of time and pH are as follows:-

Time	Medium	pH value	release in %
2 hours	artif. gastric juice	1.2	0
15 min.	artif. intestinal juice	6.0	24.3
30 min.	artif. intestinal juice	6.0	98.2

Example 6

Pellets containing AS-E 136:

AS-E 136	2.8	kg (1)
Calcium hydroxide	4.2	kg (2)
Disintegrant starch	1.2	kg (3)
Methylcellulose	0.4	kg (4)
Polyethylene glycol 6000	1.4	kg (5)
Hydroxypropylmethyl-cellulose phthalate	0.8	kg (6)
Castor oil	0.2	kg (7)
Talc	0.4	kg (8)

Components (1) to (5) are mixed together and moistened with water. The moistened screened mass is extruded through a screen with a mesh size of 0.8 mm. The extruded strips are rounded in a Merumerizer.

Components (6) to (8) are dissolved or suspended in isopropanol/acetone 6:3/v:v and the solution is sprayed onto the dried pellets. The release values as a function of time and pH are as follows:

Time	Medium	pH value	release in %
2 hours	artif. gastric juice	1.2	0
15 min.	artif. intestinal juice	6.4	47.5
30 min.	artif. intestinal juice	6.4	96.9

Example 7

AS-E 136 granulate:

AS-E 136	2.72 kg (1)
Magnesium hydroxide carbonate	2.72 kg (2)
Disintegrant starch	0.95 kg (3)
Polyvinylpyrrolidone	0.14 kg (4)
Cellulose acetate phthalate	3.38 kg (5)
Dibutylphthalate	0.09 kg (6)

Components (1) to (4) are mixed together and made into briquettes by means of a roller compactor. This material is broken up and the fraction measuring 0.2 to 0.45 mm is screened off. The fine fraction and coarse fraction are re-compacted and broken up. Particles measuring 0.2 to 0.45 mm are coated with components (5) and (6), dissolved in ethanol/methylene chloride 1:1/v:v. The release values as a function of time and pH are as follows:

Time	Medium	pH value	release in %
1 hour	artif. gastric juice	1.2	< 3
15 min.	artif. intestinal juice	6.0	69
30 min.	artif. intestinal juice	6.0	99.3

Suspension from this granulate:

The coated particles are then mixed with the additives specified and suspended in water. The suspension contains, per 20 ml:

Gastric juice-resistant AS-E 136 granulate	919.2 mg
Citric acid	150.0 mg
Sucrose	5000.0 mg
Sodium saccharinate	5.0 mg
Orange flavouring	60.0 mg
Xanthan gum	125.0 mg

Example 8

AS-E 136 pellets:

AS-E 136	1.8 kg (1)
Trisodium phosphate	1.2 kg (2)
Stearyl alcohol	6.0 kg (3)
Lactose	0.5 kg (4)
Copolymer of methacrylate ester (Eudragit S)	2.2 kg (5)
Hydroxypropylmethyl-cellulose phthalate (HP 55)	0.8 kg (6)
Talc	3.0 kg (7)

The stearyl alcohol (3) is melted at 75°C and components (1), (2) and (4) are vigorously suspended therein. The

suspension is sprayed in a cooling tower via a single substance phase. The spray-hardened particles (more than 80% measuring between 0.2 and 0.5 mm in diameter) are carefully sprayed with lacquer components (5), (6) and (7), dissolved or suspended in isopropanol/acetone (1:1,v:v), in order to prevent the fine particles from sticking together as far as possible. The release values as a function of time and pH are as follows:

Time	Medium	pH value	release in %
30 min.	artif. gastric juice	1.2	< 3
15 min.	artif. intestinal juice	6.5	74
30 min.	artif. intestinal juice	6.5	99.1

Patent Claims

1. Solid pharmaceutical preparations for oral administration, containing 9-deoxo-11-deoxy-9,11-[imino[2-(2-methoxyethoxy)ethylidene]-oxy]-(9S)-erythromycin as active substance, characterised in that this active substance is intimately mixed with a basic excipient in a ratio of 1 mol of active substance to at least 2 val of basic excipient and the solid pharmaceutical preparations made from this mixture and optionally other excipients are coated with a gastric juice-resistant lacquer which releases the active substance in a pH range of between 5.5 and 6.8.
2. Solid pharmaceutical preparations for oral administration as claimed in claim 1, characterised in that they contain a disintegrant.
3. Solid pharmaceutical preparations for oral administration as claimed in claims 1 and 2, characterised in that the intimate mixture of active substance and basic excipient is compressed to form tablets together with conventional excipients and the tablets are coated with a lacquer which releases the active substance in a pH range of between 5.5 and 6.8.
4. Solid pharmaceutical preparations for oral administration as claimed in claims 1 and 2, characterised in that the intimate mixture of active substance and basic excipient is present in pellet form and the pellets are coated with a lacquer which releases the active substance in a pH range of between 5.5 and 6.8.
5. Solid pharmaceutical preparations for oral administration as claimed in claims 1 and 2, characterised in that the intimate mixture of active substance

and basic excipient is present in granulate form and the granules are coated with a lacquer which releases the active substance in a pH range of between 5.5 and 6.8.

6. Solid pharmaceutical preparations for oral administration as claimed in claims 1 and 2, characterised in that the intimate mixture of active substance and basic excipient is present in the form of spray-hardened spheroid particles which are coated with a lacquer which releases the active substance in a pH range of between 5.5 and 6.8.

7. Solid pharmaceutical preparations for oral administration as claimed in claims 1 to 6, characterised in that they are coated with a lacquer which releases the active substance in a pH range of between 6.0 and 6.4.

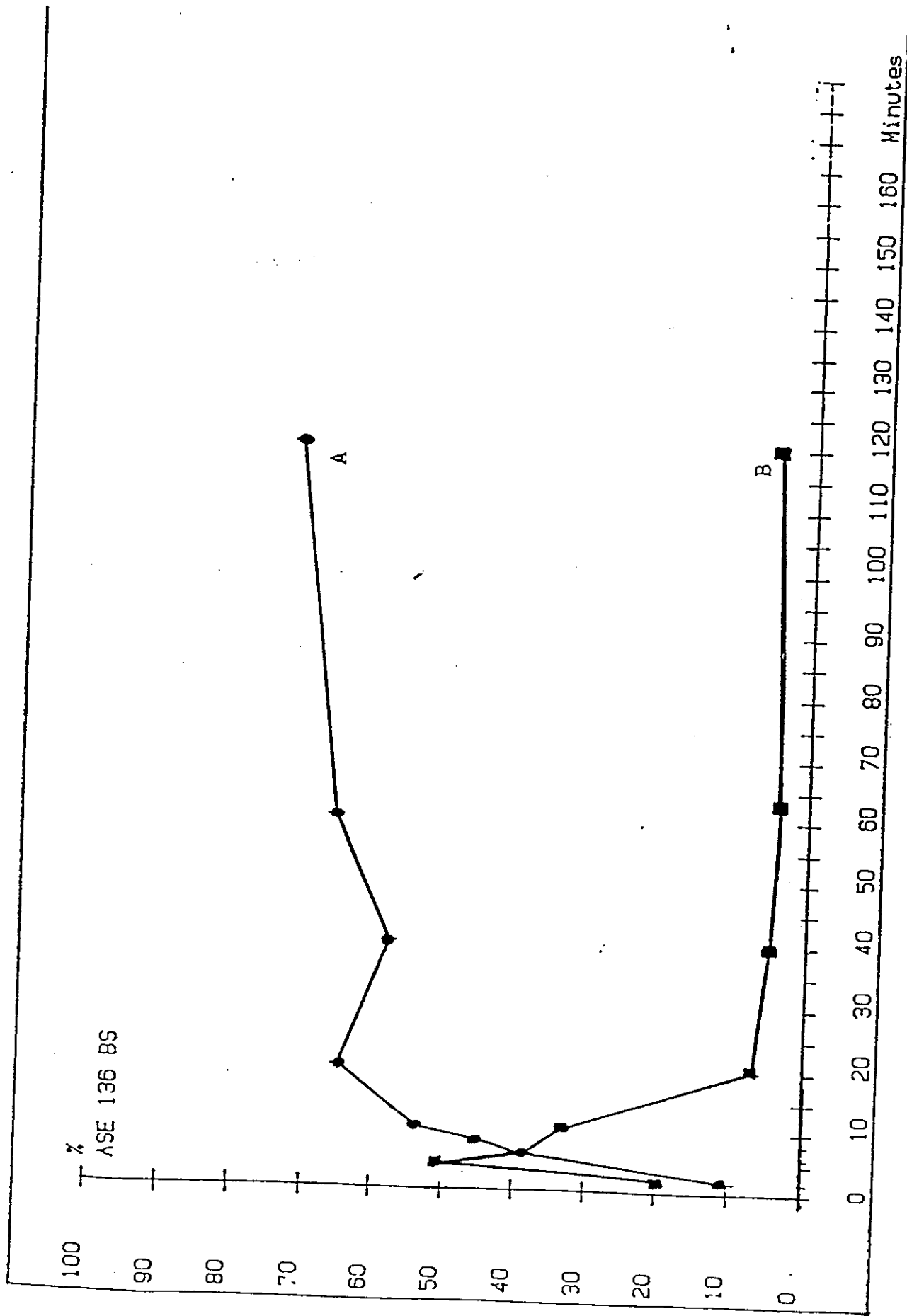
8. Solid pharmaceutical preparations for oral administration as claimed in claims 1 to 7, characterised in that the basic excipients used are magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium carbonate, magnesium hydrogen carbonate, calcium hydroxide, calcium carbonate, magnesium aluminium hydroxide, magnesium aluminate, sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate, sodium or potassium hydroxide, trisodium phosphate in a ratio of 1 mole of active substance to 2 to 50 val of basic excipient, the preparations are coated with a lacquer consisting of hydroxypropylmethylcellulose phthalate, copolymers of methacrylic acid and methyl methacrylate, cellulose acetate phthalate or mixtures of these compounds in quantities such that the coatings remain resistant to gastric juices for up to 2 hours and the mixture of active substance and basic excipient also contains additional adjuvants.

9. Solid pharmaceutical preparations for oral administration as claimed in claim 8, characterised in that a mixture of different basic excipients is present as the basic excipient.

10. Process for preparing solid pharmaceutical preparations for oral administration containing 9-deoxo-11-deoxy-9,11-[imino-[2-(2-methoxyethoxy)ethylidene]-oxy]-(9S)-erythromycin as active substance, characterised in that this active substance is intimately mixed with a basic excipient in a ratio of 1 mol of active substance to at least 2 val of basic excipient and either

- a) this intimate mixture is granulated, after the addition of further excipients, and compressed to form tablets or
- b) this intimate mixture is combined with an adhesive substance and pelleted or
- c) this intimate mixture is compacted, broken up into granules and a fraction of the desired granule size is screened out or
- d) this intimate mixture is suspended in a melt and the melt is sprayed in a cooling tower to produce spheroid particles of a specific diameter

and the preparations thus obtained are subsequently given a coating of a gastric juice-resistant lacquer which releases the active substance in a pH range of between 5.5 and 6.8 and, if desired, the particles obtained according to step c) or d) are suspended in a suspension medium in order to prepare a syrup.



REGISTER ENTRY FOR EP0208971

European Application No EP86108791.4 filing date 27.06.1986

Application in German

Priority claimed:

10.07.1985 in Federal Republic of Germany - doc: 3524572

Designated States BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE AT

Title SOLID GALENICAL FORMS FOR ORAL APPLICATION CONTAINING
9-DEOXO-11-DEOXY-9,11-(IMINO(2-(2-METHOXYETHOXY)ETHYLIDEN)-OXY)-(9S)-ERYTH
ROMYCIN, AND PROCESS FOR THEIR

Applicant/Proprietor

DR. KARL THOMAE GMBH, Postfach 1755, D-7950 Biberach (Riss), Federal
Republic of Germany [ADP No. 50148337002]

Inventors

ALAIN ETIENNE, Residence Orient 19 Allée du Pasten, F-33160 St. Medard en
Jalles, France [ADP No. 54564810001]

DR. DIPL.-CHEM. PETER GRUBER, Friedrich-Ebert-Strasse 70, D-7950 Biberach
1, Federal Republic of Germany [ADP No. 54564828001]

DR. DIPL.-CHEM. ULRICH BUSCH, Köhlesrain 84/4, D-7950 Biberach 1, Federal
Republic of Germany [ADP No. 54564836001]

Classified to

A5B U1S

A61K

Address for Service

FRANK B DEHN & CO, Imperial House, 15-19 Kingsway, London, WC2B 6UZ,
United Kingdom [ADP No. 00000166001]

Publication No EP0208971 dated 21.01.1987 and granted by EPO 29.05.1991.

Publication in German

Examination requested 27.06.1986

Patent Granted with effect from 29.05.1991 (Section 25(1)) with title SOLID
GALENICAL FORMS FOR ORAL APPLICATION CONTAINING
9-DEOXO-11-DEOXY-9,11-(IMINO(2-(2-METHOXYETHOXY)ETHYLIDEN)-OXY)-(9S)-ERYTH
ROMYCIN, AND PROCESS FOR THEIR. Translation filed 26.06.1991

22.01.1988 EPO: Search report published on 27.01.1988

Entry Type 25.11 Staff ID.

Auth ID. EPT

29.04.1991 Title truncated for publication date 29.05.1991 by UK Patent

Office. See below for full title. (Solid galenical forms for oral
application containing

9-deoxo-11-deoxy-9,11-(imino(2-(2-methoxyethoxy)ethyliden)-oxy)-(9S
)-erythromycin, and process for their preparation.)

Entry Type 25.18 Staff ID.

Auth ID. EPT

REGISTER ENTRY FOR EP0208971 (Cont.) TIMED: 15/08/91 08:56:02
PAGE: 2
29.04.1991 Notification from EPO of change of Applicant/Proprietor details

from
DR. KARL THOMAE GMBH, Postfach 1755, D-7950 Biberach (Riss),
Federal Republic of Germany [ADP No. 50148337002]

✓ to
DR. KARL THOMAE GMBH, Postfach 1755, W-7950 Biberach (Riss),
Federal Republic of Germany [ADP No. 50148337002]
Entry Type 25.14 Staff ID. RD06 Auth ID. EPT

30.04.1991 FILE RAISED.

Entry Type 10.1 Staff ID. CA1 Auth ID. AA

04.07.1991 FRANK B DEHN & CO, Imperial House, 15-19 Kingsway, London, WC2B
6UZ, United Kingdom [ADP No. 00000166001]
registered as address for service

Entry Type 8.11 Staff ID. SH1 Auth ID. F54

**** END OF REGISTER ENTRY ****

0A80-01
FG

OPTICS - PATENTS

15/08/91 08:55:39
PAGE: 1

RENEWAL DETAILS

PUBLICATION NUMBER EP0208971

PROPRIETOR(S)

Dr. Karl Thomae GmbH, Postfach 1755, W-7950 Biberach (Riss),
Federal Republic of Germany

DATE GRANTED 29.05.1991

DATE NEXT RENEWAL DUE 27.06.1992

DATE NOT IN FORCE

DATE OF LAST RENEWAL 20.06.1991

YEAR OF LAST RENEWAL 06

STATUS PATENT IN FORCE