

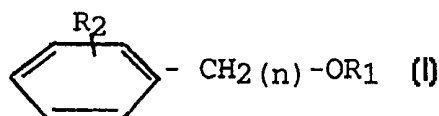
PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/60, 9/00, 9/12, 47/08, 47/10, 47/22, 47/26	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/03474 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. Januar 1999 (28.01.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT98/00173 (22) Internationales Anmeldedatum: 15. Juli 1998 (15.07.98) (30) Prioritätsdaten: A 1206/97 15. Juli 1997 (15.07.97) AT (71)(72) Anmelder und Erfinder: BURGHART, Walter [AT/AT]; Salmgasse 4, A-1030 Wien (AT). BURGHART, Kurt [AT/DE]; Sägeberg 8, D-25548 Rosdorf (DE). (74) Anwalt: HAFFNER, Thomas, M.; Schottengasse 3a, A-1014 Wien (AT).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING STABLE ACETYLSALICYLIC ACID SOLUTIONS**(54) Bezeichnung:** VERFAHREN ZUM HERSTELLEN VON STABILEN ACETYLSALICYLSÄURE-LÖSUNGEN**(57) Abstract**

The invention relates to a method for producing stable acetylsalicylic acid solutions with non-aqueous pharmaceutically acceptable organic solvents such as dimethylisobutyl ether, propylene glycol or diethylene glycol monoethyl

ether, wherein 0.005 – 2 wt. % of a cyclic acidic imide and/or 0.005 – 2 wt. % of a sulphamic acid and preferably 1 – 40 wt. %, in relation to the weight of the solution, of a compound of general formula (I) is added to the solution. In said general formula, R₁ stands for H, CH₃ or C₂H₅, n = 0 or 1 and R₂ is H or one or more low alkyl, low alkyloxy or low alkenyl radicals with 1 to 5 C atoms.

**(57) Zusammenfassung**

In einem Verfahren zum Herstellen von stabilen Acetylsalicylsäure-Lösungen mit nichtwässrigen pharmazeutisch verträglichen organischen Lösungsmitteln wie z.B. Dimethylisobutyl, Propylenglykol oder Diethylenglykolmonoethylether wird der Lösung 0,005 – 2 Gew.-% eines cyclischen Säureimides und/oder 0,005 – 2 Gew.-% einer Sulfaminsäure sowie bevorzugt 1 – 40 Gew.-% bezogen auf das Gewicht der Lösung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zugesetzt. In der allgemeinen Formel bedeutet R₁ H, CH₃ oder C₂H₅, n = 0 oder 1 und R₂ H oder einen oder mehrere Niedrigalkyl-, Niedrigalkyloxy- oder Niedrigalkenylreste mit 1 bis 5 C-Atomen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Verfahren zum Herstellen von stabilen Acetylsalicylsäure-Lösungen

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zum Herstellen
5 von stabilen Acetylsalicylsäure-Lösungen mit pharmazeutisch
geeigneten, nicht wässrigen organischen Lösungsmitteln wie
z.B. Dimethylisosorbid, Propylenglykol oder Diethylenglykol-
monoethylether sowie auf stabile Lösungen von Acetylsalicyl-
säure und eine bevorzugte Verwendung dieser Lösungen zur
10 schnellen dermalen oder sublingualen Wirkstoffresorption.

Die Instabilität von Acetylsalicylsäure in Arzneimittelzubereitungen ist schon seit langer Zeit bekannt. In Abhängigkeit
15 von einer Reihe von Faktoren tritt relativ rasche Hydrolyse
der Acetylsalicylsäure in Salicylsäure und Essigsäure ein. Neben
dem bekannten Hydrolyseprodukt Salicylsäure sind auch
Acetylsalicylsäureanhydrid und Acetylsalicylosalicylsäure als
Verunreinigungen bekannt. Die Zersetzung von Aspirin führt zu
20 einem weitestgehenden Verlust der pharmakologischen Wirksam-
keit insbesondere bei der Indikation Herzinfarktprophylaxe und
führt dazu, daß Acetylsalicylsäure in der Regel nur in Form
von festen Zubereitungen auf den Markt gelangt. Feste Zubereitungen
können wiederum in aller Regel nur oral verabreicht werden,
25 wobei die rasche Zersetzung, insbesondere im sauren
Milieu des Magens, bei der Resorption in der Magenschleimhaut,
sowie durch den first pass in der Leber stattfindet, sodaß nur
etwa die Hälfte der Acetylsalicylsäure in unzersetzter Form in
die Blutbahn gelangt. Der während der Resorption entstehende
30 Metabolit Salicylsäure wird für die Nebenwirkungen, wie z.B.
Magenblutungen verantwortlich gemacht und die aufgrund des
hohen Wirkstoffabbaus während der Resorption erforderliche
Überdosierung führt zu einer bedeutenden Mehrbelastung des Organismus.

35 Neben der antiinflammatorischen, fiebersenkenden und analgetischen
Wirkung von Aspirin wurde Acetylsalicylsäure auch als
Antirheumatikum und zur Infarktprophylaxe eingesetzt, wobei

eine Reihe von Versuchen bereits darauf abzielt, die Zersetzung der pharmazeutischen Zubereitung im Magen hintanzuhalten, um auf die Art und Weise unerwünschte Nebeneffekte zu vermeiden. Vor allem in der Dauertherapie ist es vorteilhaft die
5 Konzentration von Salicylsäure im Organismus möglichst niedrig zu halten. Deshalb wurden stabile Acetylsalicylsäurelösungen entwickelt, die zudem geeignet sind bei dermalen Anwendung den Wirkstoff rasch in die Haut und weiter in die Blutbahn zu transportieren, damit dort eine systemische Wirkung ohne
10 gastrointestinale Nebenwirkungen eintritt. Zur industriellen Vermarktung müssen diese Lösungen langzeitstabil sein.

Die Hydrolyse von Aspirin zu Salicylsäure und Essigsäure folgt einer Kinetik erster Ordnung und wird sowohl von Säuren als
15 auch von Basen katalysiert. Aufgrund der raschen Hydrolyse von Aspirin in wässrigen Medien wurden bisher Versuche unternommen, flüssige Zubereitungen von Aspirin in nicht wässrigen Lösungsmitteln, wie beispielsweise Propylenglykol, Ethylalkohol, Glycerin oder Polyethylenglykol vorzunehmen. Spuren
20 von Feuchtigkeit, Umesterungen od.dgl. können bei all diesen Lösungsmitteln jedoch nicht vermieden werden, sodaß auch hier nur eine unzureichende Stabilität erzielt wird. Bei der Verwendung von Polyethylenglykol und längerer Lagerung wurde
25 auch eine Umesterung in Salicylsäure und acetyliertes Polyethylenglykol beobachtet. Aus diesem Grunde wurden bereits veresterte Polyethylenglykole in flüssigen Zubereitungen vorgeschlagen.

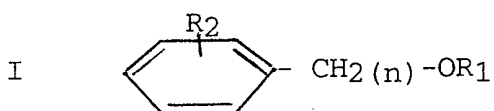
Eine flüssige Zubereitung unter Verwendung von Dimethylisobutid
30 bid ist der US-A 4 228 162 zu entnehmen. Eine derartige flüssige Lösung zeichnet sich zwar durch bedeutend bessere Stabilität als eine Reihe von anderen Lösungen aus. Für eine erfolgreiche Vermarktung und die geforderte Langzeitstabilität sind aber auch derartige Lösungen nicht ausreichend stabil.
35 Zudem findet bei der Anwendung nur eine langsame dermale Resorption statt. Die Haut ist lange mit Flüssigkeit benetzt und es ist daher leicht möglich, daß die Lösung durch

Kleidungsstücke aufgesaugt wird und der Wirkstoff nicht zur Aufnahme in den Körper zur Verfügung steht.

Aus der EP 55 635 A1 ist eine dermale Zubereitung von Acetylsalicylsäure bekanntgeworden, welche in Form eines Gels aufgebracht werden kann. Die dermale Applikation, welche besonders hohe Anforderungen an die Stabilität der Lösung stellt, hat hierbei den Vorteil, daß der unerwünschte First-Pass-Effekt vermieden werden kann und gastrointestinale Irritationen wie Magenblutungen unterbleiben. Voraussetzung für eine entsprechend wirksame Zubereitung ist aber ein hohes Maß an Stabilität, wobei in der EP 55 635 A1 unter anderem Diethylenglykolmonoethylether und Propylenglykol vorgeschlagen wurde. Die hier beschriebene Zubereitung verwendete ein Carboxyvinylpolymer zur Ausbildung eines Gels, wobei zur weiteren Stabilisierung unter anderem Ethylendiamin-tetraessigsäure (EDTA) eingesetzt wurde.

Auch diese bekannte Zubereitung erfüllt nicht die geforderte Langzeitstabilität und rasche Wirkstoffresorption. Die vorliegende Erfindung zielt daher darauf ab, ausgehend von einer Lösung der eingangs genannten Art die Stabilität und Resorption derartiger Lösungen wesentlich zu verbessern.

Zur Lösung dieser Aufgabe besteht das erfindungsgemäße Verfahren zum Herstellen von stabilen Acetylsalicylsäure-Lösungen mit pharmazeutisch unbedenklichen, nicht wässrigen organischen Lösungsmitteln im wesentlichen darin, daß der Lösung 0,005 - 2 Gew.% eines cyclischen Säureimides und/oder 0,005 - 2 Gew.% einer Sulfaminsäure sowie bevorzugt 1 - 40 Gew.% bezogen auf das Gewicht der Lösung einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R_1 H, CH_3 oder C_2H_5 , $n = 0$ oder 1 und R_2 H oder einen oder mehrere Niedrigalkyl-, Niedrigalkyloxy- oder Niedrigalkenylreste mit 1 bis 5 C-Atomen bedeutet, zugesetzt wird.

Die oben aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind oft Bestandteile von ätherischen Ölen oder pflanzlichen Extrakten. So enthält, z.B. Anisöl, mehr als 90 % Anethol oder Fenchelöl 50 bis 60 % Anethol, sodaß auch diese Öle oder
5 Extrakte entsprechend ihrer Konzentration an oben aufgeführten Verbindungen eingesetzt werden können.

Überraschenderweise hat sich nun gezeigt, daß durch Verwendung der genannten Zusätze die Langzeitstabilität der Lösungen
10 wesentlich verbessert werden kann, wobei die zulässige Lagerzeit um einen Faktor von wenigstens zwei erhöht werden konnte. Wesentlich hierbei ist, daß die freie Säure und nicht etwa Na-Salze, wie sie in Süßungsmitteln anzutreffen sind, eingesetzt werden, da die Na-Salze die Lösungen destabilisieren.
15 Der Konzentrationsbereich, in welchem z.B. Saccharin als Süßstoff eingesetzt werden kann, liegt an der Untergrenze der für die Stabilisierung verwendeten Konzentrationen, wobei sich überraschenderweise gezeigt hat, daß Ethanol als Lösungsmittel nicht geeignet ist und ethanolische Lösungen des Wirkstoffes
20 nicht mit Sacharin stabilisiert werden konnten.

Die dünnflüssigen Lösungen ziehen innerhalb von wenigen Minuten vollständig und irreversibel in die Haut ein, sodaß sich keine unerwünschten Einflüsse von außen, wie z.B.: Kleidungsstücke, Verteilung auf andere Gegenstände, ergeben und lassen
25 sich wiederum ausgezeichnet mittels Dosierpumpe auf die exakten Acetylsalicylsäure-Gehalte dosieren. Neben Saccharin und/oder Cyclaminsäure haben sich überraschenderweise Verbindungen der allgemeinen Formel I, zu welchen bevorzugt Anethol oder Benzylalkohol zu zählen ist, als besonders vorteilhaft
30 erwiesen. Der genaue Mechanismus, aufgrund dessen unter Verwendung der erfindungsgemäß vorgeschlagenen Stabilisatoren die Langzeitstabilität wesentlich verlängert wird, konnte nicht definitiv geklärt werden. Der Ersatz von Cyclaminsäure oder
35 Saccharin durch andere organische Säuren wie Sorbinsäure, Benzoessäure oder Nicotinsäure ergab keine entsprechende Langzeitstabilität mehr. Die im Langzeittest jeweils festgestell-

ten Werte für das in der Zeit gebildete Hydrolyseprodukt Salicylsäure lagen jedenfalls durchwegs weit unter der Hälfte der bei bekannten als stabil bezeichneten Lösungen beobachteten Werte.

5

Mit Vorteil wird das erfindungsgemäße Verfahren so durchgeführt, daß als Sulfaminsäure Cyclaminsäure eingesetzt wird. Cyclaminsäure hat ebenso wie Saccharin, welches bevorzugt als cyclisches Säureimid eingesetzt wird, in den genannten Konzentrationen zu wenigstens einer Verdoppelung der Haltbarkeit
10 geführt.

Die Verwendung von Anethol und/oder Benzylalkohol führt insbesondere bei einer dermalen Anwendung zu besonderen Vorteilen, da derartige in der Lösung verwendete Zusätze nach der Applikation schnell wieder eine trockene Haut ergeben, und der Wirkstoff mit dem Lösungsmittel außerordentlich schnell resorbiert wird und damit die transkutane Permeabilität für Acetylsalicylsäure gesteigert werden kann. Um eine Entfettung der
15 Haut bei der Anwendung zu vermeiden, kann der Rezeptur eine geringe Menge Ölsäure zugesetzt werden. Statt Ölsäure können auch andere Öle oder fettende Substanzen zugesetzt werden, wie z.B. Vitamin E (Acetat).

25 Eine besonders bevorzugte stabile Lösung von Acetylsalicylsäure ist hiebei dadurch gekennzeichnet, daß sie 5 - 15 Gew.% Acetylsalicylsäure, 10 - 40 Gew.% Propylenglykol, 0 - 40 Gew.% Dimethylisosorbid, 0 - 70 Gew.% Diethylenglykolmonoethylether und 0,005 bis 2 Gew.% Saccharin und/oder Cyclaminsäure,
30 und/oder 1 bis 40 Gew.% Anethol enthält, wobei die Lösung bevorzugt 12,5 Gew.% Acetylsalicylsäure und je 30 Gew.% Propylenglykol und Dimethylisosorbid, die beide ganz oder teilweise durch Benzylalkohol oder Anethol, bzw. einer Mischung aus den beiden Bestandteilen ersetzt werden können,
35 Rest Diethylenglykolmonoethylether sowie 0,1 bis 0,5 Gew.% bezogen auf die Lösung Saccharin und/oder Cyclaminsäure enthält.

Eine weitere besonders bevorzugte Lösung enthält neben Acetylsalicylsäure 20 Gew.% Propylenglykol, 65 Gew.% Diethylenglykolmonoethylether und 0,1 Gew.% Saccharin, Cyclaminsäure und/oder 0,5 bis 5 Gew.% Anethol. Teile von Diethylenglykolmonoethylether können hierbei durch Benzylalkohol oder Anethol oder Mischungen derselben ersetzt werden, wobei statt Saccharin 0,2 bis 0,5 Gew.% Cyclaminsäure bevorzugt eingesetzt werden können.

10 Eine weitere Verbesserung der Stabilität derartiger Lösungen läßt sich naturgemäß dadurch erzielen, daß die Lösungen unter weitestgehendem Luft- und Feuchtigkeitsabschluß aufbewahrt werden. Besonders bevorzugt liegt daher die erfindungsgemäße stabile Lösung als Pumpenspray mit Produktverschluß vor, 15 wodurch sichergestellt wird, daß jeweils nur diejenige Menge Luft und damit Luftfeuchtigkeit zutreten kann, welche für das Verdrängen einer bestimmten dosierbaren Menge des Wirkstoffes in seiner Lösung erforderlich ist, und eine für pharmazeutische Zwecke notwendige exakte Wirkstoff-Dosierung ermöglicht 20 wird.

Eine besonders bevorzugte stabile Lösung ist dadurch gekennzeichnet, daß sie 10 - 24 Gew.% Acetylsalicylsäure, 0,005 - 2 Gew.% Saccharin und/oder Cyclaminsäure, 20 - 80 Gew.% Methoxypropanol, insbesondere 1-Methoxy-2-propanol und ggf. 1 bis 30 Gew.% Benzylalkohol und/oder Anethol, sowie ggf. Propylenglykol und/oder Diethylenglykolmonoethylether und ggf. Ölsäure und Tocopherol (Vitamin E) enthält. Die Verwendung von 1-Methoxy-2-propanol als Lösungsmittel erlaubt eine wesentlich 30 höhere Konzentration von Acetylsalicylsäure in Lösung. Wesentlich ist hier mit Rücksicht auf die rasche dermale Resorption die gelöste Menge und damit die Konzentration von Acetylsalicylsäure in Lösung, wobei bei Verwendung von 1-Methoxy-2-propanol auf höhere Mengen anderer Lösungsmittel 35 oder Lösungsvermittler verzichtet werden kann und einem Austrocknen der Haut durch Zusatz von Ölsäuren und ggf. Vitamin E entgegengewirkt werden kann.

Aufgrund der hohen Langzeitstabilität eignet sich die erfindungsgemäße stabile Lösung insbesondere auch als Pumpenspray bevorzugt zur pharmazeutischen dermalen oder sublingualen Applikation.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen im Vergleich zum Stand der Technik näher erläutert.

10 Beispiel 1

Entsprechend dem Stand der Technik wurde 1 g Acetylsalicylsäure in 7 g Diethylenglykolmonoethylether (Transcutol) und 2 g Propylenglykol gelöst. Die Stabilität der Lösung wurde durch Bestimmung des Hydrolyseproduktes Salicylsäure verfolgt, wobei sich eine durchschnittliche Bildung von 0,076 Gew.% Salicylsäure pro Tag ergab (Lagerung bei 25° C). Ein Resorptionsversuch mit dem in der EP 55 635 A1 beschriebenen Gel bei transdermaler Applikation ergab relativ ungünstige Werte, da nach 60 min erst etwa die Hälfte des aufgetragenen Wirkstoffes resorbiert wurde.

Beispiel 2

25 Der Lösung nach Beispiel 1 wurde 0,005 g Saccharin zugesetzt. Die in gleicher Weise bestimmte Menge des über die Zeit gebildeten Hydrolyseproduktes Salicylsäure ergab eine durchschnittliche Bildung von 0,0377 Gew.% pro Tag, woraus sich eine Verdoppelung der Haltbarkeit und entsprechende Verlängerung der Stabilität ergibt.

Beispiel 3

Der Lösung nach Beispiel 1 wurden 0,01 g Saccharin zugesetzt. 35 Die im Schnitt pro Tag gebildete Salicylsäuremenge sank hierbei auf 0,031 Gew.% ab, woraus eine weitere Erhöhung der Stabilität resultiert.

Beispiel 4

Die Menge an Saccharin wurde ausgehend von der Lösung nach
5 Beispiel 1 auf 0,05 g erhöht. Die über die Zeit gemittelte
Zunahme des Hydrolyseproduktes wurde mit 0,025 Gew.% pro Tag
gemittelt.

Beispiel 5

10

Ausgehend von der Lösung nach Beispiel 1 wurde Saccharin in
einer Menge von 0,1 g zugesetzt. Die im Mittel gebildete Menge
an Salicylsäure pro Tag sank auf 0,0247 Gew.%.

15 Beispiel 6

Zu Vergleichszwecken wurde eine Lösung aus 1 g Acetylsalicyl-
säure, 3 g Diethylenglykolmonoethylether, 3 g Dimethylisoso-
bid und 3 g Propylenglykol hergestellt. Die bei einer Lager-
20 temperatur von 25° C über die Zeit bestimmte Bildung von
Hydrolyseprodukten wurde mit 0,046 Gew.% pro Tag bestimmt.

Beispiel 7

25 Ausgehend von einer Lösung nach Beispiel 6 wurden 0,02 g
Cyclaminsäure zugesetzt. Die durchschnittliche Bildung von
Salicylsäure sank auf einen Wert von 0,024 Gew.% pro Tag,
woraus sich wiederum eine Verdoppelung der Haltbarkeit ergab.

30 Beispiel 8

Ausgehend von einer Lösung nach Beispiel 6 wurden 0,1 g
Cyclaminsäure zugesetzt. Die pro Tag gebildete Menge von Sali-
cylsäure stieg auf 0,032 Gew.% an. Dieser Wert war aber immer
35 noch deutlich besser als der Wert ohne Zusatz von Cyclamin-
säure.

Beispiel 9

Es wurde eine stabile Lösung aus 1 g Acetylsalicylsäure, 3 g Dimethylisosorbid, 3 g Diethylenglykolmonoethylether, 3 g Propylenglykol und 0,2 g Saccharin hergestellt. Die täglich gebildete Menge an Salicylsäure sank auf 0,0183 Gew.% ab, wodurch eine besonders stabile Lösung hergestellt werden konnte.

Die Resorptionsversuche bei dermalen Applikation ergaben, daß bereits nach 30 min mehr als die Hälfte des aufgetragenen Wirkstoffes resorbiert wurde.

Beispiel 10

Es wurde eine stabile Lösung aus 1 g Acetylsalicylsäure, 3 g Benzylalkohol, 3 g Diethylenglykolmonoethylether, 3 g Propylenglykol und 0,05 g Saccharin hergestellt.

Mit dieser Lösung wurde ein Resorptionsversuch durchgeführt, wobei innerhalb von 15 min mehr als die Hälfte (57 %) und innerhalb von 30 min nahezu drei Viertel (73 %) des Wirkstoffes dermal resorbiert wurden.

Beispiel 11

Es wurde eine stabile Lösung aus 1 g Acetylsalicylsäure, 3 g Anethol, 3 g Diethylenglykolmonoethylether, 3 g Propylenglykol und 0,05 g Saccharin hergestellt.

Die Resorptionsversuche bei dermalen Applikation ergaben nach 15 min 85 % und nach 30 min 93 % Resorption des Wirkstoffes.

Beispiel 12

Es wurden nachfolgende Lösungen hergestellt:

Menge einzelner Sprühgaben in mg	(A) mg	(B) mg	(C) mg	(D) mg	(E) mg
Acetylsalicylsäure ASS	25,0	25,0	30,0	35,0	35,0
Diethylenglykolmono- ethylether	90,0	--	58,5	33,4	33,4
1-Methoxy-2-propanol	--	90,0	58,5	103,6	133,6
Anethol	20,0	20,0	40,0	20,0	--
Benzylalkohol	20,0	20,0	10,0	10,0	--
Propylenglykol	50,0	50,0	5,0	5,0	5,0
Ölsäure	--	--	2,0	2,0	2,0
Saccharin	1,0	1,0	1,0	1,0	--
	205,1	205,1	204,1	210,0	210,0

5

In der Lösung (B) wurde Diethylenglykolmonoethylether gänzlich durch 1-Methoxy-2-propanol ersetzt. Diese Lösung zeigte unter gleichen Lagerbedingungen eine um den Faktor 1,75 bessere Stabilität als Lösung (A).

10

Von der Lösung (C) wurde ein Hautverträglichkeitstest am Menschen durchgeführt. Nach großflächiger Anwendung am Menschen über einen Zeitraum von 1 Monat und einer Dosierung von 150 mg wurden keine Irritationen festgestellt.

15

Die Lösung (D) stellt eine praxisgerechte, hochkonzentrierte ASS-Lösung dar, da sie in einer Sprühgabe von 210 mg 35 mg ASS dosiert.

20

Aus den Rezepturen (D) und (E) wurden nach 10 Minuten ungefähr 48 % resorbiert.

25

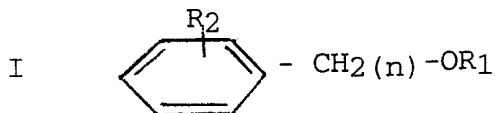
Nach 15 Minuten wurden aus der Lösung (D) 63 %, aus der Lösung (E) 55 % resorbiert. Diese 55 % Resorption nach 15 Minuten ist weitaus höher als vergleichend in der Literatur angegebene

Lösungen und entspricht dem Resorptionverhalten der Lösung in Beispiel Nr. 10, in dem Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthalten sind.

- 5 Vergleichsversuche mit 0,01 g und 0,05 g Benzoesäure ergaben im Vergleich zu den erfindungsgemäßen Stabilisatoren wesentlich höhere Werte für die Salicylsäurebildung. Ähnliche Werte wurden mit 0,05 g Sorbinsäure erzielt. Der Zusatz von 0,01 Nicotinsäure ergab schlechtere Werte als dem Stand der Technik
- 10 entsprechen (0,74 Gew.% Salicylsäure/Tag), wobei die Erhöhung der Nicotinsäuremenge auf 0,05 g zu einer erheblichen Verschlechterung der Stabilität (2,05 Gew.% Salicylsäure/Tag) führte.
- 15 Vergleichende Resorptionsversuche ohne Zusatz der erfindungsgemäß vorgeschlagenen Substanzen ergaben durchwegs schlechtere Werte. Die Lösung in Dimethylisobutylid gemäß der US-A-4 228 162 führte nach 60 min zu einer Resorption von lediglich 21 Gew.% des Wirkstoffes. Auch Propylenglykol oder Transcutol als
- 20 alleinige Lösungsmittel ergaben keine Resorption, welche mit den gemessenen Werten unter Einsatz der erfindungsgemäßen Zusätze vergleichbar waren.
- 25 Anethol und Benzylalkohol zeigten neben einer Verbesserung der Resorption auch eine deutlich wirkstoffstabilisierende Wirkung und können daher als teilweiser Ersatz der organischen Lösungsmittel gemeinsam mit Saccharin oder Cyclaminsäure als Stabilisatoren eingesetzt werden.

Patentansprüche:

1. Verfahren zum Herstellen von stabilen Acetylsalicylsäure-
5 Lösungen mit nichtwässrigen pharmazeutisch verträglichen
organischen Lösungsmitteln wie z.B. Dimethylisosorbid, Propy-
lenglykol oder Diethylenglykolmonoethylether, dadurch gekenn-
zeichnet, daß der Lösung 0,005 - 2 Gew.% eines cyclischen
10 Säureimides und/oder 0,005 - 2 Gew.% einer Sulfaminsäure sowie
bevorzugt 1 - 40 Gew.% bezogen auf das Gewicht der Lösung ei-
ner Verbindung der allgemeinen Formel



- 15 worin R₁ H, CH₃ oder C₂H₅, n = 0 oder 1 und R₂ H oder einen
oder mehrere Niedrigalkyl-, Niedrigalkyloxy- oder Niedrigal-
kenylreste mit 1 bis 5 C-Atomen bedeutet, zugesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als
20 Sulfaminsäure Cyclaminsäure eingesetzt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
daß als cyclisches Säureimid Sulfonsäureimid bzw. Saccharin
eingesetzt wird.

- 25 4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeich-
net, daß als Verbindung der allgemeinen Formel I Anethol
und/oder Benzylalkohol eingesetzt wird.

- 30 5. Stabile Lösung von Acetylsalicylsäure nach einem der An-
sprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie 5 - 15 Gew.%
Acetylsalicylsäure, 10 - 40 Gew.% Propylenglykol, 0 - 40 Gew.%
Dimethylisosorbid, 0 - 70 Gew.% Diethylenglykolmonoethylether
und 0,005 bis 2 Gew.% Saccharin und/oder Cyclaminsäure
35 und/oder 1 bis 40 Gew.% Anethol und/oder Benzylalkohol ent-
hält.

6. Stabile Lösung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung 12,5 Gew.% Acetylsalicylsäure und je 30 Gew.% Propylenglykol und Dimethylisosorbid, die beide ganz oder teilweise durch Benzylalkohol oder Anethol, bzw. einer Mischung aus den beiden Bestandteilen ersetzt werden können, Rest Diethylenglykolmonoethylether sowie 0,1 bis 0,5 Gew.% bezogen auf die Lösung Saccharin und/oder Cyclaminsäure enthält.
7. Stabile Lösung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung 20 Gew.% Propylenglykol, 65 Gew.% Diethylenglykolmonoethylether und 0,1 Gew.% Saccharin und/oder Cyclaminsäure und/oder 0,5 - 5 Gew.% Anethol enthält.
8. Stabile Lösung nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung als Pumpenspray mit Produktverschluß vorliegt.
9. Stabile Lösung nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie 10 - 24 Gew.% Acetylsalicylsäure, 0,005 - 2 Gew.% Saccharin und/oder Cyclaminsäure, 20 - 80 Gew.% Methoxypropanol, insbesondere 1-Methoxy-2-propanol und ggf. 1 - 30 Gew.% Benzylalkohol und/oder Anethol sowie ggf. Ölsäure und Tocopherol (Vitamin E) enthält.
10. Verwendung einer stabilen Acetylsalicylsäure-Lösung nach einem der Ansprüche 5 bis 9 zur dermalen oder sublingualen Applikation.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT 98/00173

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/60 A61K9/00 A61K9/12 A61K47/08 A61K47/10
A61K47/22 A61K47/26

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 3 316 150 A (M. FAEGES) 25 April 1967 see claims see column 2, line 50 - line 51 ---	1-10
Y	FR 2 258 865 A (PROCTER & GAMBLE) 22 August 1975 see claims 1,4,5,7 see page 3, line 25 - line 34 see examples 1,5 ---	1-10
Y	US 4 228 162 A (L.A.LUZZI ET AL.) 14 October 1980 cited in the application see claims 1,4,5 see column 5, line 53 - line 59 --- -/--	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 October 1998

Date of mailing of the international search report

23/10/1998

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT 98/00173

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 18, 3 November 1986 Columbus, Ohio, US; abstract no. 158814, XP002080475 see abstract & CS 227 456 B (V.VALENTA ET AL.) 15 April 1986 ---	1-10
Y	WO 92 07559 A (PROCTER & GAMBLE) 14 May 1992 see claims 2,6 see page 7, line 30 - line 36 see page 8, line 13 - line 22 ---	1-10
Y	WO 93 20815 A (PROCTER & GAMBLE) 28 October 1993 see claims 1,6,8,10 see page 21, line 5 - line 29 ---	1-10
A	EP 0 055 635 A (P.ASTIER) 7 July 1982 cited in the application see the whole document ---	1-10
Y,P	US 5 723 453 A (H.P.PHYKITT) 3 March 1998 see claims 1-3,9,12,13 ---	1-10
Y,P	WO 97 27750 A (ANTHEA) 7 August 1997 see claims 1,10,11,14,16 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/AT 98/00173

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3316150 A	25-04-1967	BE 691134 A DE 1617468 A GB 1147348 A	13-06-1967 20-04-1972
FR 2258865 A	22-08-1975	BE 824782 A DE 2501548 A GB 1489672 A NL 7500834 A	24-07-1975 31-07-1975 26-10-1977 29-07-1975
US 4228162 A	14-10-1980	CA 1142091 A EP 0023772 A IE 50001 B JP 1014205 B JP 1530704 C JP 56032425 A	01-03-1983 11-02-1981 22-01-1986 10-03-1989 15-11-1989 01-04-1981
WO 9207559 A	14-05-1992	AU 663857 B AU 8915891 A CA 2129676 A,C CZ 9300795 A EP 0555411 A FI 931934 A HU 64216 A JP 6502428 T PL 168968 B PT 99380 A SK 42593 A US 5196436 A	26-10-1995 26-05-1992 14-05-1992 19-01-1994 18-08-1993 31-05-1993 28-12-1993 17-03-1994 31-05-1996 30-09-1992 09-09-1993 23-03-1993
WO 9320815 A	28-10-1993	US 5294433 A AU 3930493 A CN 1082400 A MX 9302203 A US 5364616 A	15-03-1994 18-11-1993 23-02-1994 29-04-1994 15-11-1994
EP 55635 A	07-07-1982	FR 2496459 A JP 57128628 A ZA 8108559 A	25-06-1982 10-08-1982 27-10-1982
US 5723453 A	03-03-1998	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/AT 98/00173

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9727750 A	07-08-1997	AU 1839897 A	22-08-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 98/00173

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/60 A61K9/00 A61K9/12 A61K47/08 A61K47/10
A61K47/22 A61K47/26

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 3 316 150 A (M. FAEGES) 25. April 1967 siehe Ansprüche siehe Spalte 2, Zeile 50 - Zeile 51 ---	1-10
Y	FR 2 258 865 A (PROCTER & GAMBLE) 22. August 1975 siehe Ansprüche 1,4,5,7 siehe Seite 3, Zeile 25 - Zeile 34 siehe Beispiele 1,5 ---	1-10
Y	US 4 228 162 A (L.A. LUZZI ET AL.) 14. Oktober 1980 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1,4,5 siehe Spalte 5, Zeile 53 - Zeile 59 --- -/-	1-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. Oktober 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

23/10/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scarponi, U

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ²	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 18, 3. November 1986 Columbus, Ohio, US; abstract no. 158814, XP002080475 siehe Zusammenfassung & CS 227 456 B (V.VALENTA ET AL.) 15. April 1986 ----	1-10
Y	WO 92 07559 A (PROCTER & GAMBLE) 14. Mai 1992 siehe Ansprüche 2,6 siehe Seite 7, Zeile 30 - Zeile 36 siehe Seite 8, Zeile 13 - Zeile 22 ----	1-10
Y	WO 93 20815 A (PROCTER & GAMBLE) 28. Oktober 1993 siehe Ansprüche 1,6,8,10 siehe Seite 21, Zeile 5 - Zeile 29 ----	1-10
A	EP 0 055 635 A (P.ASTIER) 7. Juli 1982 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ----	1-10
Y,P	US 5 723 453 A (H.P.PHYKITT) 3. März 1998 siehe Ansprüche 1-3,9,12,13 ----	1-10
Y,P	WO 97 27750 A (ANTHEA) 7. August 1997 siehe Ansprüche 1,10,11,14,16 -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 98/00173

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 3316150	A	25-04-1967	BE	691134 A	13-06-1967
			DE	1617468 A	20-04-1972
			GB	1147348 A	

FR 2258865	A	22-08-1975	BE	824782 A	24-07-1975
			DE	2501548 A	31-07-1975
			GB	1489672 A	26-10-1977
			NL	7500834 A	29-07-1975

US 4228162	A	14-10-1980	CA	1142091 A	01-03-1983
			EP	0023772 A	11-02-1981
			IE	50001 B	22-01-1986
			JP	1014205 B	10-03-1989
			JP	1530704 C	15-11-1989
			JP	56032425 A	01-04-1981

WO 9207559	A	14-05-1992	AU	663857 B	26-10-1995
			AU	8915891 A	26-05-1992
			CA	2129676 A,C	14-05-1992
			CZ	9300795 A	19-01-1994
			EP	0555411 A	18-08-1993
			FI	931934 A	31-05-1993
			HU	64216 A	28-12-1993
			JP	6502428 T	17-03-1994
			PL	168968 B	31-05-1996
			PT	99380 A	30-09-1992
			SK	42593 A	09-09-1993
			US	5196436 A	23-03-1993

WO 9320815	A	28-10-1993	US	5294433 A	15-03-1994
			AU	3930493 A	18-11-1993
			CN	1082400 A	23-02-1994
			MX	9302203 A	29-04-1994
			US	5364616 A	15-11-1994

EP 55635	A	07-07-1982	FR	2496459 A	25-06-1982
			JP	57128628 A	10-08-1982
			ZA	8108559 A	27-10-1982

US 5723453	A	03-03-1998	KEINE		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 98/00173

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9727750 A	07-08-1997	AU 1839897 A	22-08-1997