

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Juni 2011 (30.06.2011)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2011/076401 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/06 (2006.01) A61K 31/19 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/007863

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Dezember 2010 (22.12.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
09015978.1 23. Dezember 2009 (23.12.2009) EP

(72) Erfinder; und

(71) Anmelder : SCHANKIN, Holger [DE/DE]; Maastrichter Strasse 47, 41464 Neuss (DE).

(74) Anwälte: BROSCHE, Oliver et al.; Kutzenberger & Wolff, Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Köln (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

(54) Title: SUBSTANTIALLY WATER-FREE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING ACETYLSALICYLIC ACID

(54) Bezeichnung : ACETYLSALICYLSÄURE-HALTIGE, IM WESENTLICHEN WASSERFREIE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to a substantially water-free pharmaceutical composition comprising a combination of the components acetylsalicylic acid, or a physiologically acceptable salt, or a physiologically acceptable ester thereof (component (A)), at least one C₂₋₄-aliphatic, monohydric alcohol (component (B)), at least one at least dihydric alcohol (component (C)), at least one compound selected from the group consisting of sugar substitutes and sugar substituents (component (D)), and optionally one or more further physiologically acceptable auxiliary agents as further component(s).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine im Wesentlichen wasserfreie pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine Kombination der Komponenten Acetylsalicylsäure oder ein physiologisch verträgliches Salz oder einen physiologisch verträglichen Ester davon (Komponente (A)), wenigstens einen C₂₋₄-aliphatischen, einwertigen Alkohol (Komponente (B)), wenigstens einen zumindest zweiwertigen Alkohol (Komponente (C)), wenigstens eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Zuckersatzstoffen und Zuckeraustauschstoffen (Komponente (D)), und ggf. einen oder mehrere weitere physiologisch verträgliche Hilfsstoffe als weitere Komponente(n).



WO 2011/076401 A1

Acetylsalicylsäure-haltige, im Wesentlichen wasserfreie pharmazeutische Zusammensetzungen

Die vorliegende Erfindung betrifft eine im Wesentlichen wasserfreie pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine Kombination der Komponenten Acetylsalicylsäure oder ein physiologisch verträgliches Salz oder einen physiologisch verträglichen Ester davon (Komponente (A)), wenigstens einen C₂₋₄-aliphatischen, einwertigen Alkohol (Komponente (B)), wenigstens einen zumindest zweiwertigen Alkohol (Komponente (C)), wenigstens eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Zuckersubstituten und Zuckeraustauschstoffen (Komponente (D)), und ggf. einen oder mehrere weitere physiologisch verträgliche Hilfsstoffe als weitere Komponente(n).

Acetylsalicylsäure (ASS) ist unter dem Namen "Aspirin" bekannt und wird seit langem als Wirkstoff gegen unterschiedliche medizinische Indikationen eingesetzt. ASS wird beispielsweise als Analgetikum, Antipyretikum, Antiphlogistikum eingesetzt. Zudem eignet sich ASS zur Herzinfarktprophylaxe, zur Behandlung von Angina pectoris und zur Prävention ischämischer Schlaganfälle.

Acetylsalicylsäure weist mit ihrer acetylierten Phenol-Funktion eine Ester-Bindung auf, die zwar in trockener Umgebung und in kristalliner Form der ASS stabil, dagegen jedoch in feuchter Umgebung wie z.B. in einer wässrigen Lösung empfindlich gegen Hydrolyse ist.

Wasserhaltige pharmazeutische Zusammensetzungen, die ASS als Wirkstoff enthalten, werden z.B. in WO 01/03774 A2, WO 03/041743 A1, DE 27 21 831 A1 und EP 0 784 975 A1 beschrieben.

In Gegenwart von Wasser kann es jedoch aufgrund der unzureichenden Hydrolyse-Stabilität von ASS zu einer Spaltung von ASS in Salicylsäure und Essigsäure kommen, was einen weitestgehenden Verlust der pharmakologischen Wirksamkeit

von ASS zur Folge hat. Diese Hydrolyse-Reaktion kann zudem durch Wärmeeinwirkung beschleunigt werden.

Im Stand der Technik bekannte halbfeste oder flüssige Darreichungsformen der Acetylsalicylsäure zeigen daher üblicherweise eine unzureichende Hydrolyse-Stabilität, insbesondere über einen längeren Zeitraum. In EP 0 803 254 A1 werden ASS-haltige alkoholische Lösungen beschrieben. Aus US 4,126,681, US 4,219,548 und EP 1 009 410 B1 sind Lösungen von Acetylsalicylsäure mit wasserfreien organischen Lösungsmitteln bekannt. Aus EP 0 055 635 A1 sind ASS-haltige Gel-Zusammensetzungen bekannt.

ASS wird daher zumeist in fester Form appliziert, z.B. in Form von Tabletten, Retard-Kapseln oder als Granulat zur Einnahme. Solche festen Darreichungsformen wie z.B. Tabletten werden z.B. in EP 0 140 203 A2 beschrieben. Üblicherweise werden solche festen, ASS-haltige Darreichungsformen oral verabreicht.

Jedoch weist auch die orale Applikationsroute die vorstehend angeführten Nachteile auf, da auch oral verabreichte ASS aufgrund ihrer unzureichenden Hydrolyse-Stabilität einer raschen Hydrolyse unterliegt. Die orale Verfügbarkeit von ASS in festen Tabletten-Zusammensetzungen liegt daher bei nur etwa 50%. Zudem kann das freigesetzte Abbauprodukt Salicylsäure zu gastrointestinalen Nebenwirkungen wie z.B. zu schwerwiegenden Magenblutungen führen.

Zudem ist schon seit langem bekannt, dass die galenische Verarbeitung des Wirkstoffs ASS, insbesondere in feste Darreichungsformen, oftmals zu verschiedenen Kondensationsprodukten der Acetylsalicylsäure wie z.B. Acetylsalicylsäureanhydrid führt, was u.a. ebenfalls zu einer Verringerung der pharmakologischen Wirksamkeit von ASS führt.

Es besteht daher ein Bedarf an ASS-haltigen pharmazeutischen Zusammensetzungen, die die vorstehend genannten Nachteile nicht aufweisen.

Eine Aufgabe der Erfindung bestand daher darin, neue pharmazeutische Zusammensetzungen, insbesondere in halbfester oder flüssiger Darreichungsform, insbesondere zur topischen Anwendung, zur Verfügung zu stellen, die ASS als Wirkstoff enthalten und Vorteile gegenüber Zusammensetzungen des Standes der Technik aufweisen. Insbesondere bestand eine Aufgabe der Erfindung darin, ASS-haltige pharmazeutische Zusammensetzungen in Form einer stabilen Lösung oder eines stabilen Gels zur Verfügung zu stellen. Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen sollten sich insbesondere durch eine Langzeitstabilität der darin enthaltenen Acetylsalicylsäure gegenüber Hydrolyse in ihre Abbauprodukte auszeichnen.

Diese Aufgabe wird durch die Bereitstellung der erfindungsgemäßen, im Wesentlichen wasserfreien pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine Kombination der Komponenten (A) bis (D):

- (A) Acetylsalicylsäure oder ein physiologisch verträgliches Salz oder einen physiologisch verträglichen Ester davon,
- (B) wenigstens einen C₂₋₄-aliphatischen, einwertigen Alkohol,
- (C) wenigstens einen zumindest zweiwertigen Alkohol,
- (D) wenigstens eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Zuckerersatzstoffen und Zuckeraustauschstoffen,

und ggf. einen oder mehrere weitere physiologisch verträgliche Hilfsstoffe als weitere Komponente(n),

gelöst.

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher eine im Wesentlichen wasserfreie pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine Kombination der Komponenten (A) bis (D):

- (A) Acetylsalicylsäure oder ein physiologisch verträgliches Salz oder einen physiologisch verträglichen Ester davon,
- (B) wenigstens einen C₂₋₄-aliphatischen, einwertigen Alkohol,

- (C) wenigstens einen zumindest zweiwertigen Alkohol,
- (D) wenigstens eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Zuckerersatzstoffen und Zuckeraustauschstoffen,

und ggf. einen oder mehrere weitere physiologisch verträgliche Hilfsstoffe als weitere Komponente(n)

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass sich die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung, insbesondere in halbfester oder flüssiger Darreichungsform wie in Form einer Lösung oder eines Gels, dadurch auszeichnet, dass die darin enthaltene Komponente (A) über einen längeren Zeitraum von 6 Monaten auch bei Raumtemperatur stabil gegenüber Hydrolyse in ihre Abbauprodukte, d.h. vor allem in Salicylsäure und Essigsäure ist, und es daher zu keiner Verringerung der pharmakologischen Wirksamkeit der pharmazeutischen Zusammensetzung, insbesondere bei topischer Anwendung, auch über einen längeren Zeitraum der Lagerung kommt.

Unter dem Begriff "stabil" bzw. "Stabilität" versteht man im Sinne dieser Erfindung, dass sich die erfindungsgemäße pharmazeutischen Zusammensetzung dadurch auszeichnet, dass die darin enthaltene Komponente (A) über einen Zeitraum von 6 Monaten stabil gegenüber Hydrolyse in ihre Abbauprodukte ist, d.h. vor allem stabil gegenüber einer Hydrolyse in Salicylsäure und Essigsäure, ist. Vorzugsweise enthält die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung nach einer Dauer von 6 Monaten bei Raumtemperatur noch wenigstens 85%, besonders bevorzugt noch wenigstens 90%, ganz besonders bevorzugt noch wenigstens 95%, insbesondere noch wenigstens 98%, der anfänglich darin enthaltenen Menge der Komponente (A).

Unter dem Begriff "im Wesentlichen wasserfrei" versteht man im Sinne dieser Erfindung, dass die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung einen Wasser-Gehalt von höchstens 5 Gew.-%, vorzugsweise von höchstens 2 Gew.-%, besonders bevorzugt von höchstens 0,5 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von höchstens 0,1 Gew.-%, insbesondere von höchstens 0,05 Gew.-%, insbesondere bevorzugt von wenigstens 0,01 Gew.-% aufweist, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

Die Bestimmung des Wasser-Gehalts kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen, beispielsweise mittels Karl-Fischer-Titration.

Als pharmakologisch wirksame Komponente (A) liegt Acetylsalicylsäure (ASS) oder ein physiologisch verträgliches Salz oder ein physiologisch verträglicher Ester davon in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung vor. Dem Fachmann ist klar, dass es sich bei Acetylsalicylsäure um 2-Acetoxybenzoesäure handelt.

Unter dem Begriff der physiologisch verträglichen Salze der Acetylsalicylsäure versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Physiologisch verträgliche Salze der Acetylsalicylsäure umfassen Salze mit Kationen oder Basen, in denen Acetylsalicylsäure vorzugsweise durch Deprotonierung der Carboxyl-Funktion als Anion mit wenigstens einem anorganischen oder organischen, vorzugsweise anorganischen, Kation, als Gegenion vorliegt. Besonders bevorzugt sind Metallsalze, ganz besonders bevorzugt die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle, d.h. Lithium-, Natrium-, Kalium-, Magnesium- und Calcium-Salze. Insbesondere bevorzugt sind (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze der Acetylsalicylsäure. Physiologisch verträgliche Salze der Acetylsalicylsäure sind vorzugsweise aber auch Salze mit basischen Verbindungen wie mit Ammoniumsalzen $[\text{NH}_n\text{R}_{4-n}]^+$, worin $n = 0, 1, 2, 3$ oder 4 ist und R für einen verzweigten oder unverzweigten C_{1-8} -Alkyl-Rest steht oder Salze mit protonierten oder C_{1-8} -alkylierten Aminosäuren, vorzugsweise Lysin oder Arginin.

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Esters der Acetylsalicylsäure versteht man im Sinne dieser Erfindung vorzugsweise labile, d.h. Hydrolyseempfindliche Ester der Acetylsalicylsäure, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Dabei ist die Carboxyl-Funktion der Acetylsalicylsäure mit einem ggf. mit wenigstens einer NH_2 -Gruppe substituierten C_{1-8} -Alkanol, vorzugsweise mit einem ggf. mit wenigstens einer NH_2 -Gruppe substituierten C_{1-4} -Alkanol verestert. Besonders bevorzugte C_{1-4} -Alkanole sind C_{1-4} -Alkanole ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methanol, Aminomethanol, Ethanol, Aminoethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol, iso-Butanol und tert.-Butanol.

Vorzugsweise liegt Acetylsalicylsäure (ASS) als pharmakologisch wirksame Komponente (A) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung vor.

Vorzugsweise liegt die Komponente (A) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer Menge von 1 bis 10 Gew.-%, bevorzugter von 2 bis 8 Gew.-%, besonders bevorzugt von 3 bis 7 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von 4 bis 6 Gew.-%, insbesondere von 4,5 bis 5,5 Gew.-% vor, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform liegt die Komponente (A) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer Menge von höchstens 10 Gew.-%, vorzugsweise von höchstens 8 Gew.-%, besonders bevorzugt von höchstens 7 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von höchstens 6 Gew.-%, insbesondere von höchstens 5,5 Gew.-% vor, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

Als Komponente (B) liegt wenigstens ein C₂₋₄-aliphatischer, einwertiger Alkohol in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung vor.

Der Ausdruck "C₂₋₄-aliphatischer, einwertiger Alkohol" umfasst im Sinne dieser Erfindung acyclische, gesättigte, verzweigte oder unverzweigte, C₂₋₄-aliphatische Kohlenwasserstoffreste mit 2 bis 4, d.h. 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, wobei ein Kohlenstoffatom eine OH-Funktion als Alkohol-Gruppe trägt, d.h. einwertige C₂₋₄-Alkanole. Bevorzugt ist der C₂₋₄-aliphatische, einwertige Alkohol aus der Gruppe bestehend aus Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol, iso-Butanol und tert.-Butanol ausgewählt. Ein besonders bevorzugter C₂₋₄-aliphatischer, einwertiger Alkohol ist Ethanol. Ganz besonders bevorzugt ist im Wesentlichen wasserfreies, Ethanol, d.h. reinstes Ethanol mit einem Ethanol-Gehalt von wenigstens 99,5%, vorzugsweise von wenigstens 99,8%.

Vorzugsweise liegt die Komponente (B) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer Menge von 10 bis 40 Gew.-%, bevorzugter von 15 bis 35 Gew.-%, besonders bevorzugt von 18 bis 32 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von

20 bis 30 Gew.-%, insbesondere von 21 bis 28 Gew.-%, vor, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform liegt die Komponente (B) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer Menge von wenigstens 10 Gew.-%, vorzugsweise von wenigstens 15 Gew.-%, besonders bevorzugt von wenigstens 18 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von wenigstens 20 Gew.-%, insbesondere von wenigstens 21 Gew.-%, insbesondere bevorzugt von wenigstens 23 Gew.-% vor.

Als Komponente (C) liegt wenigstens ein zumindest zweiwertiger Alkohol in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung vor.

Der Ausdruck "zumindest zweiwertiger Alkohol" umfasst im Sinne dieser Erfindung acyclische und cyclische, gesättigte Kohlenwasserstoffreste, d.h. aliphatische und cycloaliphatische Reste, wobei zumindest zwei unterschiedliche Kohlenstoffatome dieser Reste jeweils eine OH-Funktion als Alkohol-Gruppe tragen. Gegebenenfalls kann ein Kohlenstoffatom dieser aliphatischen und cycloaliphatischen Reste durch die Gruppierung -O-C(=O)- ersetzt sein. Aliphatische Kohlenwasserstoffreste können verzweigt oder unverzweigt sein. Neben zweiwertigen Alkoholen, d.h. Alkandiolen und Cycloalkandiolen sind aber auch mehrwertige Alkohole (Polyole) mit mehr als zwei OH-Funktionen, d.h. z.B. drei-, vier- oder fünf-wertige Alkohole, in denen drei, vier oder fünf unterschiedliche Kohlenstoffatome jeweils eine OH-Funktion als Alkohol-Gruppe tragen, von diesem Ausdruck umfasst. Cycloaliphatische, zumindest zweiwertige Alkohole weisen vorzugsweise 3 bis 10, d.h. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Kohlenstoffatome als Ringglieder auf, sind also zumindest zweiwertige C₃₋₁₀-cycloaliphatische Alkohole. Beispiele für zumindest zweiwertige C₃₋₁₀-cycloaliphatische Alkohole sind Zuckeralkohole, vorzugsweise Sorbitol oder Inositol. Aliphatische, zumindest zweiwertige Alkohole weisen vorzugsweise 2 bis 24, d.h. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 oder 24 Kohlenstoffatome als Kettenglieder auf, sind also zumindest zweiwertige C₂₋₂₄-aliphatische Alkohole. Bevorzugt sind zumindest zweiwertige C₂₋₈-aliphatische Alkohole mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen als Kettengliedern. Zumindest zweiwertige C₂₋₂₄-aliphatische Alkohole sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Glykol (1,2-Ethandiol), 1,2-Propandiol (Propylenglykol), 1,3-Propandiol, 1,2-

Butandiol, 1,3-Butandiol, 1,4-Butandiol, 2,3-Butandiol, 1,2-Pentandiol und Glycerin (1,2,3-Propantriol). Ist ein zumindest zweiwertiger C₂₋₂₄-aliphatischer Alkohol zumindest einfach mit einer gegebenenfalls mit OH-substituierten Fettsäure wie z.B. Hydroxystearylsäure verestert, so ist formal ein Kohlenstoffatom des resultierenden zumindest zweiwertigen C₂₋₂₄-aliphatischen Alkoholes durch die durch die Esterbindung gebildete Gruppierung O-C(=O) ersetzt, wie z.B. im zumindest zweiwertigen C₂₋₂₄-aliphatischen Alkohol Propylenglykol Hydroxystearat. Bevorzugt sind aliphatische, vorzugsweise C₂₋₈-aliphatische, zumindest zweiwertige Alkohole als Komponente (C) der erfindungsgemäßen Zusammensetzung. Besonders bevorzugt sind aliphatische, vorzugsweise C₂₋₈-aliphatische, zweiwertige Alkohole als Komponente (C) der erfindungsgemäßen Zusammensetzung Ganz besonders bevorzugt sind Glykol, 1,2-Propandiol und 1,3-Propandiol. Insbesondere bevorzugt ist 1,2-Propandiol (Propylenglykol).

Vorzugsweise liegt die Komponente (C) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer Menge von 10 bis 40 Gew.-%, bevorzugter von 15 bis 35 Gew.-%, besonders bevorzugt von 18 bis 32 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von 20 bis 30 Gew.-%, insbesondere von 21 bis 28 Gew.-% vor, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform liegt die Komponente (C) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer Menge von wenigstens 10 Gew.-%, vorzugsweise von wenigstens 15 Gew.-%, besonders bevorzugt von wenigstens 18 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von wenigstens 20 Gew.-%, insbesondere von wenigstens 21 Gew.-%, insbesondere bevorzugt von wenigstens 23 Gew.-% vor.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung liegen die Komponenten (B) und (C) in einem relativen Gewichtsverhältnis von 5:1 bis 1:5, vorzugsweise von 3:1 bis 1:3, besonders bevorzugt von 2:1 bis 1:2, ganz besonders bevorzugt von 1,5:1 bis 1:1,5, insbesondere von 1:1 in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung vor.

Die Komponenten (B) und (C) dienen vorzugsweise als Lösungsmittel für die Komponente (A) der erfindungsgemäßen Zusammensetzung.

Als Komponente (D) liegt wenigstens eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Zuckerersatzstoffen und Zuckeraustauschstoffen, vorzugsweise wenigstens ein Zuckerersatzstoff, in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung vor.

Vorzugsweise bewirkt Komponente (D) eine Stabilisierung der in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung enthaltenen Komponente (A).

Zuckerersatzstoffe weisen eine Süßkraft auf, die wesentlich höher als die Süßkraft von Saccharose ist. Erfindungsgemäß eingesetzte Zuckerersatzstoffe weisen vorzugsweise eine Süßkraft auf, die zumindest achtfach so hoch wie die von Saccharose ist. Zuckeraustauschstoffe weisen dagegen eine Süßkraft auf, die in der Größenordnung von Saccharose oder darunter liegt. Zuckeraustauschstoffe sind z.B. Zuckeralkohole und Fructose.

Vorzugsweise ist der Zuckerersatzstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Saccharin, Aspartam, Cyclamat, Thaumatin, Acesulfam, Dulcin, Miraculin, Suosan, Steviosid (Stevia) und deren physiologisch verträglichen Salze. Besonders bevorzugt ist der Zuckerersatzstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Saccharin, Aspartam, Cyclamat, Thaumatin, Acesulfam, Stevia und deren physiologisch verträglichen Salze.

Vorzugsweise ist der Zuckeraustauschstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Xylit, Lactit, Sorbit, Isosorbit, Mannit, Isomalt, Maltit, Fructose und deren physiologisch verträglichen Salze.

Unter dem Begriff der physiologisch verträglichen Salze der vorstehend genannten Zuckeraustauschstoffe und Zuckerersatzstoffe versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Physiologisch verträgliche Salze der Zuckeraustauschstoffe und Zuckerersatzstoffe umfassen Salze mit Kationen, vorzugsweise anorganischen oder organischen Kationen, oder Basen. Besonders bevorzugt sind Metallsalze und Ammoniumsalze, ganz besonders bevorzugt die

Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle, d.h. Lithium-, Natrium-, Kalium-, Magnesium- und Calcium-Salze.

Ein besonders bevorzugter Zuckerersatzstoff als Komponente (D) ist Saccharin oder dessen physiologisch verträglichen Salze, insbesondere dessen Natrium-, Kalium-, oder Calcium-Salze. Ein ganz besonders bevorzugter Zuckerersatzstoff als Komponente (D) ist Saccharin, welches nicht in Form eines seiner physiologisch verträglichen Salze vorliegt, d.h. Saccharin in salzfreier Form.

Vorzugsweise liegt die Komponente (D) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer Menge von 0,1 bis 5,5 Gew.-%, bevorzugter von 0,2 bis 5,0 Gew.-%, besonders bevorzugt von 0,5 bis 4,5 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von 0,7 bis 4 Gew.-%, insbesondere von 1 bis 3 Gew.-% vor, jeweils auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform liegt die Komponente (D) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer Menge von höchstens 5,5 Gew.-%, vorzugsweise von höchstens 5,0 Gew.-%, besonders bevorzugt von höchstens 4,5 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von höchstens 4 Gew.-%, insbesondere von höchstens 3 Gew.-%, insbesondere bevorzugt von höchstens 2,5 Gew.-% vor, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

Vorzugsweise liegt Komponente (A) in einer höheren Menge an Gew.-% als die Komponente (D) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung vor, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung liegen die Komponenten (A) und (D) in einem relativen Gewichtsverhältnis von 10:1 bis 1:1, vorzugsweise von 8:1 bis 1:1, besonders bevorzugt von 5:1 bis 1:1, ganz besonders bevorzugt von 2:1 bis 1:1, insbesondere von 1,5:1 bis 1:1 in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung vor.

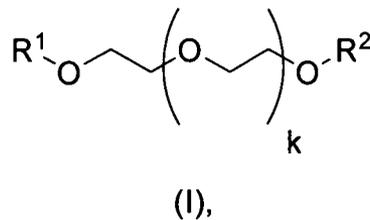
In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die erfindungsgemäße Zusammensetzung eine Kombination der Komponenten (A) bis (D):

- (A) Acetylsalicylsäure oder ein physiologisch verträgliches Salz oder einen physiologisch verträglichen Ester davon, vorzugsweise Acetylsalicylsäure, in einer Menge von 1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise von 2 bis 8 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung,
- (B) wenigstens einen C₂₋₄-aliphatischen, einwertigen Alkohol, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol, iso-Butanol und tert.-Butanol, in einer Menge von 10 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise von 15 bis 35 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung,
- (C) wenigstens einen zumindest zweiwertigen Alkohol, vorzugsweise wenigstens einen zumindest zweiwertigen C₂₋₈-aliphatischen Alkohol ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Glykol (1,2-Ethandiol), 1,2-Propandiol (Propylenglykol), 1,3-Propandiol, 1,2-Butandiol, 1,3-Butandiol, 1,4-Butandiol, 2,3-Butandiol, 1,2-Pentandiol und Glycerin (1,2,3-Propantriol), in einer Menge von 10 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise von 15 bis 35 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung,
- (D) wenigstens eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Zuckersubstituten und Zuckeraustauschstoffen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Saccharin, Aspartam, Cyclamat, Thaumatin, Acesulfam, Dulcin, Miraculin, Suosan, Steviosid (Stevia), Xylit, Lactit, Sorbit, Isosorbit, Mannit, Isomalt, Maltit, Fructose und deren physiologisch verträglichen Salze, besonders bevorzugt wenigstens ein Zuckersubstitut, in einer Menge von 0,1 bis 5,5 Gew.-%, vorzugsweise von 0,2 bis 5,0 Gew.-%, jeweils auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung,

und ggf. einen oder mehrere weitere physiologisch verträgliche Hilfsstoffe als weitere Komponente(n).

Alle Komponenten der erfindungsgemäßen Zusammensetzung addieren sich immer auf 100 Gew.-%. Addieren sich die Komponenten (A) bis (D) der erfindungsgemäßen Zusammensetzung nicht auf 100 Gew.-%, so umfasst die erfindungsgemäße Zusammensetzung einen oder mehrere weitere physiologisch verträgliche Hilfsstoffe als weitere Komponente(n), so dass sich insgesamt alle Komponenten der Zusammensetzung auf 100 Gew.-% addieren.

In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung liegt als ein weiterer physiologisch verträglicher Hilfsstoff als Komponente (E) wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) vor



worin k für 0 oder 1, vorzugsweise für 1 steht,

R^1 für H, für einen C_{1-8} -aliphatischen Rest oder für einen $\text{C}(=\text{O})\text{-C}_{1-8}$ -aliphatischen Rest steht, und

R^2 für einen C_{1-8} -aliphatischen Rest oder für einen $\text{C}(=\text{O})\text{-C}_{1-8}$ -aliphatischen Rest steht.

Die Komponente (E) dient vorzugsweise als weitere Lösungsmittel-Komponente für die Komponente (A) der erfindungsgemäßen Zusammensetzung.

Der Ausdruck " C_{1-8} -aliphatischer Rest" im Zusammenhang mit der Komponente (E) umfasst im Sinne dieser Erfindung acyclische, gesättigte, verzweigt oder unverzweigte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, d.h. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 Kohlenstoffatomen als Kettengliedern. Bevorzugt ist der C_{1-8} -aliphatische Rest aus der Gruppe ausgewählt, die Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-

Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl und umfasst. Besonders bevorzugt sind Methyl und Ethyl.

Vorzugsweise ist die Komponente (E) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Diethylenglykolmonoethylether, Diethylenglykoldiethylether, Diethylenglykolmonomethylether, Diethylenglykoldimethylether, Diethylenglykolmethylether, Diethylenglykolmethyletheractetat, Diethylenglykolethyletheractetat Ethylenglykolmonoethylether, Ethylenglykolmonomethylether, Ethylenglykoldiethylether, Ethylenglykoldimethylether, Ethylenglykolmethyletheractetat, Ethylenglykolethyletheractetat. Besonders bevorzugt ist Diethylenglykolmonoethylether.

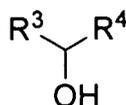
Vorzugsweise liegt die Komponente (E) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer Menge von 5 bis 20 Gew.-%, bevorzugter von 7 bis 19 Gew.-%, besonders bevorzugt von 9 bis 18 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von 10 bis 16 Gew.-%, jeweils auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform liegt die Komponente (E) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer Menge von wenigstens 5 Gew.-%, vorzugsweise von wenigstens 7 Gew.-%, besonders bevorzugt von wenigstens 10 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von wenigstens 12 Gew.-%, insbesondere von wenigstens 14 Gew.-% vor, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung liegt als ein weiterer physiologisch verträglicher Hilfsstoff als Komponente (F) wenigstens ein Fettalkohol vor.

Der Ausdruck "Fettalkohol" umfasst im Sinne dieser Erfindung acyclische, gesättigte oder ungesättigte, aliphatische Kohlenwasserstoffreste, die verzweigt oder unverzweigt sein können, mit 7 bis 35 Kohlenstoffatomen, d.h. mit 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 oder 35 Kohlenstoffatomen als Kettengliedern, wobei zumindest ein, vorzugsweise

genau ein, Kohlenstoffatom eine OH-Funktion als Alkohol-Gruppe trägt, d.h. vorzugsweise einwertige C₇₋₃₅-Alkanole, C₇₋₃₅-Alkenole und C₇₋₃₅-Alkinole. Ein besonders bevorzugter C₇₋₃₅-aliphatischer Rest ist ein C₁₂₋₃₅-aliphatischer Rest, wobei zumindest ein, vorzugsweise genau ein, Kohlenstoffatom dieses Restes eine OH-Funktion als Alkohol-Gruppe trägt. Ein besonders bevorzugter Fettalkohol ist eine Verbindung der nachstehenden allgemeinen Formel (II)



(II),

worin R³ für H steht und R⁴ für einen vorzugsweise verzweigten C₆₋₃₄-aliphatischen Rest steht, d.h. für einen C₆₋₃₄-Alkyl-, C₆₋₃₄-Alkenyl- oder C₆₋₃₄-Alkinyl-Rest, vorzugsweise für einen C₆₋₃₄-Alkyl-Rest, steht.

Besonders bevorzugt steht R⁴ für CHR^{4a}R^{4b},

wobei R^{4a} für einen C₃₋₁₀-aliphatischen Rest, d.h. für einen C₃₋₁₀-Alkyl-, C₃₋₁₀-Alkenyl- oder C₃₋₁₀-Alkinyl-Rest, vorzugsweise für einen C₃₋₁₀-Alkyl-Rest steht, besonders bevorzugt für einen C₃₋₁₀-Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-Propyl, 2-Propyl, 1-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, 1-Hexyl, 2-Hexyl, 1-Heptyl, 2-Heptyl, 1-Octyl, 2-Octyl, 1-Nonyl, 2-Nonyl, 1-Decyl und 2-Decyl steht, und

wobei R^{4b} für einen C₃₋₂₄-aliphatischen Rest steht, d.h. für einen C₂₋₂₄-Alkyl-, C₃₋₂₄-Alkenyl- oder C₃₋₂₄-Alkinyl-Rest, vorzugsweise für einen C₃₋₂₄-Alkyl-Rest, steht, besonders bevorzugt für einen C₃₋₁₀-Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-Propyl, 2-Propyl, 1-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, 1-Hexyl, 2-Hexyl, 1-Heptyl, 2-Heptyl, 1-Octyl, 2-Octyl, 1-Nonyl, 2-Nonyl, 1-Decyl, 2-Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Tetradecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl, Nonadecyl, Eicosyl, Henicosyl, Docosyl, Tricosyl und Tetracosyl.

Ganz besonders bevorzugt ist die Komponente (F) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cetylalkohol, Cetylstearylalkohol, Stearylalkohol und 2-Octyldocecylol. Insbesondere bevorzugt ist 2-Octyldocecylol.

Vorzugsweise liegt die Komponente (F) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer Menge von 5 bis 15 Gew.-%, bevorzugter von 6 bis 14 Gew.-%, besonders bevorzugt von 7 bis 13 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von 8 bis 12 Gew.-%, jeweils auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

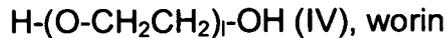
In einer anderen bevorzugten Ausführungsform liegt die Komponente (F) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer Menge von höchstens 15 Gew.-%, vorzugsweise von höchstens 14 Gew.-%, besonders bevorzugt von höchstens 13 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von höchstens 12 Gew.-%, insbesondere von höchstens 10 Gew.-% vor, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung liegt als ein weiterer physiologisch verträglicher Hilfsstoff als Komponente (G) wenigstens ein nicht-ionischer Lösungsvermittler vor.

Die Komponente (G) dient vorzugsweise als Emulgator und umfasst vorzugsweise nicht-ionische Tenside. Emulgatoren werden vorzugsweise in solchen Mengen beigegeben, dass sie ein gleichmäßiges Vermischen der Komponenten der erfindungsgemäßen, pharmazeutischen Zusammensetzung ermöglichen.

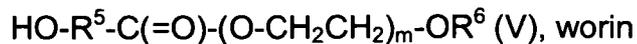
Vorzugsweise werden nichtionische Lösungsvermittler als Komponente (G) für die pharmazeutische Zusammensetzung verwendet, die Glycerinester, Polyoxyethylenglycerinether, Polyglycerinfettsäureester, Glycerinfettsäureester, Sorbitanester, vorzugsweise Sorbitanstearate, besonders bevorzugt Sorbitanmonostearate, Polyoxyethylensorbitanester, vorzugsweise Polyoxyethylensorbitanoleate, besonders bevorzugt Polyoxyethylensorbitanmonooleate, Polyethylenglykole und Polyethylenglykol-Derivate umfassen.

Bevorzugte Polyethylenglykole haben die allgemeine Formel (IV)



l für 4 bis 1000, vorzugsweise 100 bis 800, besonders bevorzugt 200 bis 600, steht.

Bevorzugte Polyethylenglykole-Derivate haben die allgemeine Formel (V)



m für 4 bis 1000, vorzugsweise 100 bis 800, besonders bevorzugt 200 bis 600, steht,

und R^5 für $(\text{CH}_2)_{1-30}$, vorzugsweise $(\text{CH}_2)_{4-25}$, besonders bevorzugt $(\text{CH}_2)_{8-20}$, steht, und

R^6 für $\text{CH}_2-(\text{CHOH})-\text{CH}_2\text{OH}$ steht.

Eine besonders bevorzugte Komponente (G) ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenglykolen der allgemeinen Formel (IV) mit $l = 200$ bis 600 und Polyethylenglykol-Derivaten der allgemeinen Formel (V) mit $m = 200$ bis 600 . Eine besonders bevorzugte Komponente (G) ist Polyethylenglykolglycerolhydroxystearat (Macrogol-Glycerolhydroxystearat).

Vorzugsweise liegt die Komponente (G) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer Menge von 5 bis 15 Gew.-%, bevorzugter von 6 bis 14 Gew.-%, besonders bevorzugt von 7 bis 13 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von 8 bis 12 Gew.-%, jeweils auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform liegt die Komponente (G) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer Menge von höchstens 15 Gew.-%, vorzugsweise von höchstens 14 Gew.-%, besonders bevorzugt von höchstens 13 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von höchstens 12 Gew.-%, insbesondere von

höchstens 10 Gew.% vor, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform umfasst die erfindungsgemäße Zusammensetzung eine Kombination der Komponenten (A) bis (G):

- (A) Acetylsalicylsäure oder ein physiologisch verträgliches Salz oder einen physiologisch verträglichen Ester davon, vorzugsweise Acetylsalicylsäure, in einer Menge von 1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise von 2 bis 8 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung,
- (B) wenigstens einen C₂₋₄-aliphatischen, einwertigen Alkohol, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol, iso-Butanol und tert.-Butanol, besonders bevorzugt Ethanol, in einer Menge von 10 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise von 15 bis 35 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung,
- (C) wenigstens einen zumindest zweiwertigen Alkohol, vorzugsweise wenigstens einen zumindest zweiwertigen C₂₋₈-aliphatischen Alkohol ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Glykol (1,2-Ethandiol), 1,2-Propandiol (Propylenglykol), 1,3-Propandiol, 1,2-Butandiol, 1,3-Butandiol, 1,4-Butandiol, 2,3-Butandiol, 1,2-Pentandiol und Glycerin (1,2,3-Propantriol), besonders bevorzugt Propylenglykol, in einer Menge von 10 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise von 15 bis 35 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung,
- (D) wenigstens einen Zuckerersatzstoff, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Saccharin, Aspartam, Cyclamat, Thaumatin, Acesulfam, Stevia und deren physiologisch verträglichen Salze, besonders bevorzugt Saccharin oder dessen physiologisch verträglichen Salze, ganz besonders bevorzugt Saccharin, in einer

Menge von 0,1 bis 5,5 Gew.-%, vorzugsweise von 0,2 bis 5,0 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung,

(E) wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin

k für 0 oder 1, vorzugsweise für 1 steht,

R¹ für H, für einen C₁₋₈-aliphatischen Rest oder für einen C(=O)-C₁₋₈-aliphatischen Rest steht, und

R² für einen C₁₋₈-aliphatischen Rest oder für einen C(=O)-C₁₋₈-aliphatischen Rest steht,

in einer Menge von 5 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise von 7 bis 19 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung,

(F) wenigstens einen Fettalkohol der allgemeinen Formel (II), worin

R³ für H steht und R⁴ für einen vorzugsweise verzweigten C₆₋₃₄-aliphatischen Rest steht,

in einer Menge von 5 bis 15 Gew.-%, vorzugsweise von 6 bis 14 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung,

(G) wenigstens einen nicht-ionischen Lösungsvermittler ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sorbitanester, vorzugsweise Sorbitanstearate, besonders bevorzugt Sorbitanmonostearate,

Polyoxyethylensorbitanester, vorzugsweise

Polyoxyethylensorbitanoleate, besonders bevorzugt

Polyoxyethylensorbitanmonooleate, Polyethylenglykole, vorzugsweise

Polyethylenglykole der allgemeinen Formel (IV), und Polyethylenglykol-

Derivate, vorzugsweise Polyethylenglykol-Derivate der allgemeinen

Formel (V), in einer Menge von 5 bis 15 Gew.-%, vorzugsweise von 6

bis 14 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung,

und ggf. einen oder mehrere weitere physiologisch verträgliche Hilfsstoffe als weitere Komponente(n).

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung liegt als ein weiterer physiologisch verträglicher Hilfsstoff als Komponente (H) wenigstens ein cyclisches Oligosaccharid vor.

Vorzugsweise bewirkt die Komponente (H) eine zusätzliche Stabilisierung der in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung enthaltenen Komponente (A) und/oder eine zusätzliche Stabilisierung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung.

Als Komponente (H) liegt vorzugsweise wenigstens ein cyclisches Oligosaccharid ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus α -, β - und γ -Cyclodextrinen vor, deren OH-Funktionen gegebenenfalls verestert oder verethert vorliegen können, d.h. vorzugsweise mit einem C(=O)-C₁₋₈-aliphatischen oder C₁₋₈-aliphatischen Rest substituiert sein können, wobei der C₁₋₈-aliphatische Rest ggf. jeweils wiederum mit wenigstens einer OH-Gruppe substituiert sein kann.

Der Ausdruck "C₁₋₈-aliphatischer Rest" im Zusammenhang mit der Komponente (H) umfasst im Sinne dieser Erfindung acyclische, gesättigte, verzweigt oder unverzweigte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, d.h. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 Kohlenstoffatomen als Kettengliedern. Bevorzugt ist der C₁₋₈-aliphatische Rest aus der Gruppe ausgewählt, die Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl und umfasst. Besonders bevorzugt sind Methyl und Ethyl.

Besonders bevorzugte α -, β - und γ -Cyclodextrine als Komponente (H) sind Methyl- β -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin, Acetyl- β -Cyclodextrin, Diacetyl- β -Cyclodextrin, Triacetyl- β -Cyclodextrin, Acetyl- α -Cyclodextrin, Diacetyl- α -Cyclodextrin, Triacetyl- α -Cyclodextrin, Acetyl- γ -Cyclodextrin, Diacetyl- γ -Cyclodextrin und Triacetyl- γ -Cyclodextrin. Ganz besonders bevorzugt ist Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin.

Vorzugsweise liegt die Komponente (H) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer Menge von 1 bis 20 Gew.-%, bevorzugter von 4 bis 16 Gew.-%, besonders bevorzugt von 5 bis 15 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von 8 bis 12 Gew.-% vor, jeweils auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform liegt die Komponente (H) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer Menge von höchstens 20 Gew.-%, vorzugsweise von höchstens 15 Gew.-%, besonders bevorzugt von höchstens 13 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von höchstens 11 Gew.-%, insbesondere von höchstens 10 Gew.-% vor, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung liegt als ein weiterer physiologisch verträglicher Hilfsstoff als Komponente (I) wenigstens ein Öl, vorzugsweise ein Pflanzenöl vor, welches aus Pflanzen oder Pflanzenteilen extrahiert werden kann. Vorzugsweise liegt als Komponente (I) ein ätherisches Öl vor. Besonders bevorzugt liegt als Komponente (I) wenigstens ein Öl ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Anethol enthaltendes ätherisches Öl aus *Ravensara anisata*, trans-Anethol enthaltendes ätherisches Anisöl aus dem Anis (*Pimpinella anisum*), trans-Anethol enthaltendes ätherisches Öl aus dem Sternanis (*Illicium verum*), Fenchelöl (süß) (*Foeniculum vulgare*), Phenylethylmethylether enthaltendes Pandanusöl (*Pandanus odoratissimus*), Fagara-Öl (Szechuan-Pfeffer, *Callophyllum inophyllum lam.*), Muskatnuss-Öl (*Myristica fragrans*), Sojaöl, Olivenöl, Kokosnussöl, Sesamöl, Mandelöl und Walöl. Ganz besonders bevorzugt liegt als Komponente (I) Anethol enthaltendes ätherisches Öl aus *Ravensara anisata* vor.

Vorzugsweise liegt die Komponente (I) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer Menge von 1 bis 10 Gew.-%, bevorzugter von 2 bis 8 Gew.-%, besonders bevorzugt von 3 bis 6 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von 4 bis 5 Gew.-% vor, jeweils auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform liegt die Komponente (I) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer Menge von höchstens 10 Gew.-%, vorzugsweise von höchstens 8 Gew.-%, besonders bevorzugt von höchstens 6 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von höchstens 5 Gew.-%, insbesondere von höchstens 4 Gew.-% vor, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung liegt als ein weiterer physiologisch verträglicher Hilfsstoff als Komponente (J) wenigstens ein Zucker vor. Als Zucker kommen Mono-, Di-, Oligo- und/oder Polysaccharide in Frage, wie beispielsweise Erythrose, Threose, Xylose, Arabinose, Galactose, Raffinose, Lyxose, Ribose, Allose, Altrose, Glucose, Mannose, Gulose, Idose, Talose, Psicose, Fructose, Sorbose, Tagatose, Fucose, Sucrose (Saccharose), Lactose, Maltose, Trehalose, Chitin oder Cellobiose.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung liegt neben ASS wenigstens ein weiterer physiologisch verträglicher und pharmakologisch wirksamer Wirkstoff als Komponente (K) vor. Vorzugsweise ist dieser ausgewählt aus der Gruppe umfassend Dexpanthenol, Codeinphosphat, Paracetamol, Phenacetin, Propyphenazon, Butalbital, Salicylamid, Ethenzamid, Aluminiumglycinat, basisches Magnesiumcarbonat, Coffein, Phenobarbital, Pentobarbital, Cyclobarbital, Benzylmandelat, Ascorbinsäure, Thiamin, Meprobamat, Chinin, nicht steroidale anti-inflammatorische Rheumatika, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ibuprofen, Flurbiprofen, Naproxen, Ketoprofen, Diclofenac, Indometacin, Metamizol, Tiaprofensäure, Mefenaminsäure, Piroxicam, Tenoxicam, Meloxicam und Phenylbutazon und antiphlogistische Wirkstoffe, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Suprofen, Cliprofen, Cicloprofen und Fenoprofen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung liegt als ein weiterer physiologisch verträglicher Hilfsstoff als Komponente (L) wenigstens eine Fettsäure oder wenigstens eines ihrer physiologisch verträglichen Salze, vor. Als physiologisch verträgliche Salze kommen die gleichen Salze in Frage, die vorstehend im Zusammenhang mit Komponente (A) der erfindungsgemäßen Zusammensetzung genannt worden sind. Der Ausdruck "Fettsäure" umfasst im Sinne dieser Erfindung acyclische, gesättigte und zumindest einfach, ggf. auch mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, ungesättigte, aliphatische Carbonsäuren, die verzweigt oder unverzweigt sein können, mit 7 bis 35 Kohlenstoffatomen, d.h. mit 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 oder 35 Kohlenstoffatomen als Kettengliedern, d.h. C₇₋₃₅-Fettsäuren, vorzugsweise C₇₋₃₀-Alkyl- und C₇₋₃₀-Alkenyl-Fettsäuren. Besonders bevorzugte Fettsäuren und deren physiologisch verträglichen Salze sind Ölsäure, Oleate, Myristoleinsäure, Palmitoleinsäure, Cetoleinsäure, Linolsäure, α -, und γ -Linolensäure, Omega-3-Fettsäuren, Capronsäure, Caprylsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure und Stearinsäure.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung liegt als ein weiterer physiologisch verträglicher Hilfsstoff als Komponente (M) wenigstens ein Fettsäureester vor. Der Ausdruck "Fettsäureester" umfasst im Sinne dieser Erfindung Ester eines ein- oder mehrwertigen, d.h. z.B. eines zwei-, drei-, vier- oder fünfwertigen Alkohols, wobei wenigstens eine der Alkoholfunktionen eines solchen mehrwertigen Alkohols mit einer der vorstehend genannten Fettsäuren verestert ist. Sind mehrere Alkoholfunktionen des mehrwertigen Alkohols mit Fettsäuren verestert, so können diese Alkoholfunktionen jeweils unabhängig voneinander mit unterschiedlichen Fettsäuren verestert sein. Bevorzugte mehrwertige Alkohole sind Ethylenglycol und Glycerin (Glycerol). Ein Glycerinfettsäureester umfasst somit Monoglyceride, Diglyceride und Triglyceride wie z.B. Glycerylmonooleat, Glycerylmonostearat oder Capryltriglycerid. Bevorzugte einwertige Alkohole sind C₂₋₆-Alkanole, z.B. Ethanol, iso-Propanol, iso-Butanol, 1-Pentanol und 1-Hexanol. Bevorzugte Fettsäureester, die aus einwertigen Alkoholen gebildet worden sind, sind Isopropylmyristat und Isopropylpalmitat. Es wird unter einem "Fettsäureester" im Sinne der vorliegenden Erfindung auch ein Ester einer ein- oder mehrwertigen, d.h. z.B. einer zwei-, drei-, vier- oder fünfwertigen Carbonsäure

wie z.B. Adipinsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure oder Pimelinsäure verstanden, wobei wenigstens eine der Carbonsäurefunktionen einer solchen mehrwertigen Carbonsäure mit einem Fettalkohol, wie er bereits im Zusammenhang mit Komponente (F) der erfindungsgemäßen Zusammensetzung genannt worden ist, verestert ist.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung liegt als ein weiterer physiologisch verträglicher Hilfsstoff als Komponente (N) wenigstens ein Ester eines einwertigen C₂₋₆-Alkanols, vorzugsweise Ethanol, iso-Propanol, iso-Butanol, 1-Pentanol oder 1-Hexanol und einer zweiwertigen Carbonsäure wie z.B. Adipinsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure oder Pimelinsäure vor. Vorzugsweise liegt als Komponente (N) Butyladipat vor.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung liegt als ein weiterer physiologisch verträglicher Hilfsstoff als Komponente (O) wenigstens ein Terpen, vorzugsweise wenigstens ein Triterpen oder ein monozyklisches Monoterpen vor, besonders bevorzugt ein Terpen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Squalanen, Squalenen und Limonen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung liegt als ein weiterer physiologisch verträglicher Hilfsstoff als Komponente (P) wenigstens ein Phospholipid, vorzugsweise wenigstens ein natürliches oder synthetisches Phospholipid vor, besonders bevorzugt ein Phospholipid ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phosphatidylcholin (Lecithin), Phosphatidylglycerol, Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylserin, Phosphatidylinositol, Sphingomyeline, Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC), Dimyristoylphosphatidylglycerol (DMPG), Cardiolipin, Lysophosphatidylethanolamine, Lysophosphatidylcholine, Ganglioside, Ceramide, Cerebroside, Methacrylatlipide, Thiol und Disulphidlipide und polymerisierbare Lipide. Besonders bevorzugt liegt als Komponente (P) wenigstens ein Phospholipid ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC) und Dimyristoylphosphatidylglycerol (DMPG) vor, ganz besonders bevorzugt eine Mischung aus DPPC und DMPG. Liegt als Komponente (P) eine Mischung aus DPPC und DMPG in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung vor, so liegen DPPC und DMPG

vorzugsweise in einem relativen Gewichtsverhältnis von 25:1 bis 1:25, vorzugsweise von 20:1 bis 1:20, besonders bevorzugt von 15:1 bis 1:15, ganz besonders bevorzugt von 10:1 bis 1:10, in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung vor. Insbesondere bevorzugt ist ein relatives Gewichtsverhältnis von DPPC zu DMPG in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung von wenigstens 25:1, vorzugsweise von wenigstens 15:1, besonders bevorzugt von wenigstens 10:1.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung liegt als ein weiterer physiologisch verträglicher Hilfsstoff, wie z.B. als Trägermaterial, Füllstoff, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoff, Konservierungsstoff, Sprengmittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Aroma und Bindemittel wenigstens eine weitere Komponente ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus polycyclischen Alkoholen, vorzugsweise Cholesterol, Ointment-Basen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus weiße und gelbe Vaseline (Petrolatum), Lanoline, Bienenwachs, dick- und dünnflüssige sowie harte Paraffine, Plastibase, Cetanol und Wollwachsalkohole, Duft- und Aromastoffe, vorzugsweise Benzylalkohol, transdermale Uptake-Promotoren, vorzugsweise Dimethylsulfoxid oder Tetrahydrofuran, Permeationsbeschleuniger, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der cyclischen Terpene, besonders bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus L-menthol, Thymol und Cineol, Mucopolysaccharide, vorzugsweise Acemannan, Proteine, vorzugsweise Rinderserumalbumin (BSA), wasseradsorbierende Substanzen, vorzugsweise Zeolithe, besonders bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Heulandit (Klioptilolith), Natrolith und Thromsonith, gebranntes Silizium, gebranntes Aluminium, modifizierte Stärke, Inhibitoren der ASS-Hydrolyse, vorzugsweise Acetanhydrid, anorganische Salze, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Calciumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumchlorid, Calciumacetat, Natriumacetat, Kaliumacetat, Kaliumchlorid, Magnesiumsulfat, Natriumphosphat, Natriumsulfat, Kaliumhydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat, Chelatbildner, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), Nitrilotriessigsäure (NTA) und Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA), Keratolytika, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Harnstoff (Urea), Salicylsäure, Milchsäure, Mandelsäure und Glykolsäure, Konservierungsmittel, vorzugsweise

ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Natriumbenzoat, Chlorbutanol, Benzoesäure, Phenylethylalkohol und Phenol, Vitamine, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Vitamin A (Retinol), Vitamin E (Tocopherol) und Vitamin K (Phyllochinon), Ketone, vorzugsweise Aceton, nicht mit Wasser mischbare Alkane und Cycloalkane, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Propan, Butan, Pentan, Hexan und Cyclohexan, Diethyltoluamid (DEET), Glyceril-Acetat (Monoacetin), Benzoylperoxid, Schwefel, d- α -Tocophenyl-Polyethylen Glykol 1000 Succinat (TPGS), pflanzliche Extrakte, vorzugsweise Aloe vera und/oder Momordica charantia (Bittermelone), vor.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine erfindungsgemäße Zusammensetzung, in denen zumindest eine Komponente von den anderen Komponenten getrennt vorliegt. Insbesondere kann beispielsweise die Komponente (A) von den Komponenten (B), (C) und (D) und ggf. weiteren Komponenten getrennt vorliegen. Es ist aber beispielsweise auch möglich, dass die Komponente (A) zusammen mit einer oder mehreren Komponenten vorliegt und diese Kombination dann von der Kombination der übrigen Komponenten getrennt vorliegt. Die jeweils getrennt vorliegenden Komponenten können dann insbesondere unmittelbar vor oder während der Verabreichung zusammengeführt werden.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen erscheinen toxikologisch unbedenklich und eignen sich daher als Medizinprodukt bzw. Arzneimittel.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen eignen sich zur Verabreichung an Erwachsene und Kinder einschließlich Kleinkindern und Säuglingen und können als flüssige, pastöse, halbfeste oder feste Arzneimittelformen (Darreichungsformen), beispielsweise in Form von Lösungen, z.B. Injektions- und Infusionslösungen, micellaren Lösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Tabletten, Patches, d.h. Pflastern, Kapseln, Zäpfchen, Dispersionen, Salben, Cremes, Lotionen, Pasten, Fluidosome, Liposome, Nanosome, Ointments, Gelen, Emulsionen, vorzugsweise Nanoemulsionen und Mikroemulsionen, Aerosolen oder in multipartikulärer Form, beispielsweise in Form von Pellets oder Granulaten,

ggf. zu Tabletten verpresst, in Kapseln abgefüllt oder in einer Flüssigkeit suspendiert, vorliegen und als solche auch verabreicht werden.

Des Weiteren sind bevorzugte Arzneimittelformen Patches, d.h. transdermale bzw. sustained release transdermale Pflastersysteme, auch als transdermale therapeutische Systeme (TTS) bezeichnet, dem Fachmann als Matrix- bzw. Membranpflaster bekannt, in denen die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung, flüssig oder halbfest, z.B. als Lösung oder Gel, vorliegt oder aber direkt vor, während oder nach topischer Applikation durch Mischen des Wirkstoffs in fester Form mit dem flüssigen oder halbfesten Lösungsmittel innerhalb des Pflasters, z.B. unter Verwendung eines Zwei- oder Mehrkammersystems, nach z.B. Schütteln, Knicken, Drücken etc., in die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung überführt wird.

Der Aufbau von Pflastern bzw. transdermalen therapeutischen Systemen ist dem Fachmann grundsätzlich bekannt, beispielsweise aus DE 42 41 128 A1, DE 199 49 202 A1, WO 00/76315, EP 0 617 623, WO 2005/084255, WO 97/04759, WO92/20343, WO 92/20343, WO 00/76315 sowie aus Mäder, Karsten; Weidenauer, Uwe; Innovative Arzneiformen. Ein Lehrbuch für Studium und Praxis. 2010, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart. Kapitel 18, Seiten 301-321: Transdermale therapeutische Systeme (ISBN: 978-3-8047-2455-6).

Bevorzugte Arzneimittelformen der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen sind flüssige oder halbfeste Formulierungen, die sich dadurch auszeichnen, dass sie - hinsichtlich des ASS-Gehalts - stabile Formulierungen sind.

Besonders bevorzugte flüssige Arzneimittelformen sind Lösungen, Dispersionen, Suspensionen und Emulsion. In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform liegt die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer stabilen Lösung umfassend die Komponenten (A) bis (D), vorzugsweise (A) bis (G), besonders bevorzugt (A) bis (H) vor.

In einer anderen besonders bevorzugten Ausführungsform liegt die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung in halbfester Form vor. Besonders bevorzugte halbfeste Arzneimittelformen der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung sind Salben, Cremes, Lotionen und Gele. In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform liegt die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines stabilen Gels vor, umfassend die Komponenten (A) bis (D), vorzugsweise (A) bis (G), besonders bevorzugt (A) bis (H) vor.

Liegt die erfindungsgemäße Zusammensetzung in Form eines Gels vor, so weist diese vorzugsweise eine Komponente (H) auf, welche vorzugsweise zur zusätzlichen Stabilisierung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung dient.

Vorzugsweise umfasst die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines Gels zudem wenigstens einen Gelbildner (Q).

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung flüssig und liegt in Form einer stabilen Lösung vor oder sie ist halbfest und liegt in Form eines Gels vor und umfasst wenigstens einen Gelbildner (Q).

Als Gelbildner (Q) können synthetische, natürliche und/oder semi-synthetische Polymere verwendet werden, die in nicht-wässrigen Lösungsmitteln quellbar sind und generell hydrophile Eigenschaften haben.

Vorzugsweise weist der Gelbildner (Q) eine Temperaturbeständigkeit bis mindestens 50°C, bevorzugter mindestens 75°C, noch bevorzugter mindestens 100°C, am bevorzugtesten mindestens 125°C und insbesondere mindestens 150°C auf. In diesem Zusammenhang bedeutet der Begriff "Temperaturbeständigkeit", dass bei Erwärmung des Gelbildners (Q) auf die jeweilige Temperatur für 10 Minuten und Abkühlen auf Raumtemperatur keine signifikanten Eigenschaftsänderungen eintreten im Vergleich zu einer Referenzprobe des Gelbildners (Q), welche nicht erwärmt wurde.

Bevorzugte Gelbildner (Q) sind synthetische bzw. semi-synthetische Polymere, wie Cellulosen und deren Derivate, vorzugsweise Cellulose, Cellulose-Ether und Cellulose-Ester, wie beispielsweise Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulosen (HPMC), Hydroxypropylcellulose (HPC), Carboxymethylcellulose oder deren Salze wie Na-Carboxymethylcellulose, Methylcellulose, Methylethylcellulose, etc.. Besonders bevorzugt ist der Gelbildner (Q) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxypropylmethylcellulosen (HPMC) und Hydroxypropylcellulose (HPC).

Vorzugsweise liegt der Gelbildner (Q) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer Menge von 0,1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise von 0,5 bis 8 Gew.-%, besonders bevorzugt von 0,7 bis 6 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von 1 bis 5 Gew.-%, insbesondere von 1,5 bis 4 Gew.-% vor, jeweils auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gelbildner (Q) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer Menge von höchstens 10 Gew.-%, vorzugsweise von höchstens 8 Gew.-%, besonders bevorzugt von höchstens 6 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von höchstens 5 Gew.-%, insbesondere von höchstens 4 Gew.-%, insbesondere bevorzugt von höchstens 3 Gew.-% vor, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann gegebenenfalls wenigstens einen weiteren Gelbildner, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyvinylalkohole, Polyvinylacetate, Polyvinylpyrrolidone, vorzugsweise Kollidon 12 PF und/oder Kollidon 17 PF, Polyacrylsäuren und Polyacrylat-Derivate (Carbopole), Gelantine, Aerosil, Aluminium- und Zink-Stearate und Natrium-Alginat, enthalten.

Die Auswahl der weiteren physiologisch verträglichen Hilfsstoffe einschließlich der Komponenten (E) bis (Q) sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen oral, subkutan, parenteral, intravenös, intraperitoneal, topisch, inhalativ, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rectal oder transdermal appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich bevorzugt erfindungsgemäße pharmazeutische

Zusammensetzungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Pellets, Tropfen, Säften und Sirupen. Für die buccale und die inhalative Applikation eignen sich bevorzugt Sprays. Besonders bevorzugt ist jedoch eine topische Applikation. Für diese eignen sich vorzugsweise Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Dispersionen, Salben, Cremes, Lotionen, Pasten, Fluidosomen, Ointments, Gele und besonders bevorzugt Lösungen und Gele, ganz besonders bevorzugt Gele, insbesondere in Form eines Roll-On Systems, als Spray oder abgepackt als Tube oder in Form eines topischen Pflastersystems.

Besonders bevorzugt ist ebenfalls eine transdermale Applikation. Für diese eignen sich vorzugsweise Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Dispersionen, Salben, Cremes, Lotionen, Pasten, Fluidosomen, Ointments, Gele in Form von Matrix- bzw. Membran-Pflastersystemen und besonders bevorzugt Lösungen und Gele, ganz bevorzugt Gele.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen, insbesondere in Form einer Lösung oder eines Gels, zeichnen sich vorzugsweise nach topischer Anwendung durch eine sehr gute Spreitfähigkeit, d.h. durch eine sehr schnelle Penetration in die Haut, aus.

Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen zur topischen Anwendung auf intakte Haut, d.h. auf Haut ohne äußere Verletzungen.

Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Muskelschmerzen, Gelenkschmerz, Osteoarthrose, Traumen nach Sportverletzungen, Migräne, Schmerzen des Mund und Rachenraumes, z.B. Halsschmerzen, Akne, Insektenstiche, Insektenbisse, Psoriasis, Neurodermitis, atopische Dermatitis, Ekzemen, Kontaktdermatitis, thermische oder chemische Verbrennungen, Sonnenbrand, Pruritus und akute herpetische Neuralgie.

Die Acetylsalicylsäure (ASS) wird bekanntermaßen fast ausschließlich über die orale Applikation in der antithrombotischen Therapie zur Verhinderung der Thrombozytenaggregation eingesetzt. Die antithrombotische Wirkung von ASS erfolgt über die irreversible Hemmung der Thromboxane A₂ Biosynthese, die einen Vorteil gegenüber anderen nicht-steroidalen anti-entzündlichen Wirkstoffen darstellt, deren Wirkung reversibel ist. ASS eignet sich daher besonders zur Behandlung und/oder Prophylaxe von von einer oder mehreren kardiovaskulären und cerebrovaskulären Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe des Herzinfarkts, Schlaganfalls, zur Behandlung von instabiler Angina pectoris und zur Thromboseprophylaxe nach Einsatz von Gefäßprothesen (Stents) bzw. künstlichen Herzklappen, cerebralem Durchblutungsmangel sowie zur Thromboseprophylaxe der peripheren arteriellen Gefäße und zur Behandlung von atherosklerotischen arteriellen Erkrankungen.

Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen daher ebenfalls zur antithrombotischen Therapie, d.h. zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren kardiovaskulären und cerebrovaskulären Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe des Herzinfarkts, Schlaganfalls, zur Behandlung von instabiler Angina pectoris und zur Thromboseprophylaxe nach Einsatz von Gefäßprothesen (Stents) bzw. künstlichen Herzklappen, cerebralem Durchblutungsmangel sowie zur Thromboseprophylaxe der peripheren arteriellen Gefäße und zur Behandlung von atherosklerotischen arteriellen Erkrankungen, besonders bevorzugt zur Hemmung der Thrombozytenaggregation.

Die Eignung von ASS zur antithrombotischen Therapie ist beispielsweise aus WO2006/010748, US 2006/0189584, US 2006/0217352, WO 01/03774 und WO 03/041743 bekannt.

Die orale Art der Verabreichung von ASS ist hierbei ungünstig aufgrund der kurzen biologischen Halbwertszeit des Wirkstoffs und dem Wunsch nach möglichst konstanter Verabreichung.

Thrombozytenaggregationshemmung erfolgt ausschließlich über die Acetylsalicylsäure, das Hydrolyseprodukt Salicylsäure bewirkt keine Thrombozytenaggregationshemmung.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen sind anwendbar auch zur transdermalen Verabreichung. Der Vorteil einer transdermalen Verabreichung liegt in der engen Kontrolle der Wirkstofffreigaberate.

Die Permeationsfähigkeit von ASS durch die menschliche Haut und damit ihre grundsätzliche Eignung als Bestandteil von wirkstoffhaltigen Hautpflastern ist grundsätzlich bekannt.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch transdermale Systeme (TTS), z.B. in Form von sustained release transdermalen Systemen von im Wesentlichen wasserfreien pharmazeutischen ASS enthaltenden Zusammensetzungen für die antithrombotische Therapie mit dem Ziel der Einstellung konstanter und reproduzierbarer ASS-Blutspiegelwerte.

TTS-Systeme vermeiden den bei der oralen Applikation auftretenden First Pass Metabolismus Effekt und verhindern die im Gastrointestinalsystem durch ASS bekannterweise verursachten Nebenwirkungen, wie z.B. Magenblutungen.

Besonders bevorzugt eignen sich die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen daher zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Muskelschmerzen, Osteoarthrose und Traumen nach Sportverletzungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft eine kosmetische Zusammensetzung umfassend eine Kombination der Komponenten (A) bis (D) und ggf. einen oder mehrere weitere physiologisch verträgliche Hilfsstoffe als weitere Komponente(n), vorzugsweise wenigstens eine der Komponenten (E) bis (G), besonders bevorzugt wenigstens eine der Komponenten (E) bis (H). Bevorzugt dient die kosmetische Zusammensetzung der Pflege der Haut, vorzugsweise durch topische Anwendung.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen erfolgt mit Hilfe von üblichen, aus dem Stande der Technik bekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in „Remington's Pharmaceutical Sciences“, Herausgeber A.R. Gennaro, 17. Auflage, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1985, insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93 beschrieben sind. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Die an den Patienten zu verabreichende Menge der jeweiligen Komponenten der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen, insbesondere der Menge an Komponente (A), kann variieren und ist beispielsweise abhängig vom Gewicht oder Alter des Patienten sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0.001 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0.05 bis 75 mg/kg, besonders bevorzugt 0.05 bis 50 mg/kg, Körpergewicht des Patienten der Komponente (A) der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung appliziert.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen sind vorzugsweise verpackt. Bevorzugte Verpackungsmittel sind Tuben, vorzugsweise Tuben aus Metall, besonders bevorzugt aus Aluminium, farblose oder eingefärbte Pharmagläser, vorzugsweise Pharmagläser, der Glasarten I, II III und IV, dosierbare Behältnisse wie Gelspender, Verpackungsmittel basierend auf Polymer-Materialien, vorzugsweise Kunststoffmaterialien, vorzugsweise basierend auf wenigstens einem Polymer-Material ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyvinylidenchlorid (PVC), Polyethylene (PE), Polypropylene (PP), Polyester, vorzugsweise Polyterephthalate (PET), Polyvinylacetate (PVA) und cyclische Olefin-Homo- oder Copolymere (COC), Beschichtungen aus Siegellacken, Tubenlacken, Silikonölen, Teflon sowie Elastomeren wie Butyl-, Brombutyl- oder Chlorbutyl-Kautschuk, Silikone, Spezialkautschuk, z.B. Nitrilkautschuk für Ölverschlüsse, ein- oder mehrschichtige Folien für Suppositorien, Pflasterfolien und Sachets.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen.

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen z.B. in Form von Lösungen oder Gele, im Wesentlichen unter Luft-und Feuchtigkeitsausschluss hergestellt bzw. aufbewahrt.

Die dafür eingesetzten Herstellungsmethoden sind dem Fachmann bekannt.

Vorzugsweise umfasst das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen die Schritte

- ggf. (a) Lösen der Komponente (H) in der Komponente (B),
- (b) Mischen der ggf. Komponente (H) enthaltenen Komponente (B) mit Komponente (C),
- (c) Lösen von Komponente (A) in der Mischung aus Komponenten (B) und (C) und ggf. (H),
- (d) Lösen von Komponente (D) in der Mischung aus Komponenten (A), (B), (C) und ggf. (H),
- ggf. (e) Lösen der Komponente (Q) in der Mischung aus Komponenten (A), (B), (C), (D) und ggf. (H), ggf. unter Erwärmen der Mischung,
- ggf. (f) Zugabe wenigstens einer der Komponenten (E), (F), (G), (I) bis (P) sowie ggf. wenigstens eines weiteren physiologisch verträglichen Hilfsstoffes zu der Mischung aus Komponenten (A), (B), (C), (D), und ggf. (H) und/oder (Q), ggf. unter Erwärmen der Mischung.

Bestimmung des ASS-Gehalts (Stabilitätsuntersuchungen)

Die Stabilität der Acetylsalicylsäure wird direkt über die Bestimmung deren Gehalts in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen mittels HPLC-Analytik über den Zeitraum von sechs Monaten bei einer Lagerungstemperatur von 4°C und bei Raumtemperatur RT (RT entspricht 20 bis 25°C) bestimmt.

Im Gegensatz zu sonst üblichen Stabilitätsuntersuchungen, bei denen die Menge des Hydrolyse-Produktes von ASS, d.h. von Salicylsäure bestimmt wird, zeichnet sich die vorstehend genannte Methode dadurch aus, dass diese genauer ist, da auch andere Abbauprodukte als Salicylsäure berücksichtigt werden.

Die zur Bestimmung des ASS-Gehalts der einzelnen Proben eingesetzte HPLC-Anlage umfasste eine Pumpe der Firma Agilent (Pump series 1100), einen Autosampler der Firma Perkin Elmer (Perkin Elmer series 200) und einen UV-Detektor der Firma Agilent (Agilent DAD series 1100, Wellenlänge 234 nm). Die chromatographische Trennung (Injektionsvolumen: 20 µl) erfolgte an einer analytischen Säule der Firma Phenomenex (150 x 4,6 mm Luna® 5 µm C18, Part 00F-4041-EO) mit einer vorgeschalteten Vorsäule der Firma Phenomenex (4 x 4 mm Luna® C18) bei einer Flussrate von 1 ml/min. Als mobile Phase MB_{gesamt} wurde eine 70:30-Mischung aus der mobilen Phase A (MB_A) und einer mobilen Phase B (MB_B) eingesetzt. Als MB_A wurde eine wässrige Kalium-dihydrogenphosphat-Lösung (20 mM) mit einem pH-Wert von 2,2 (eingestellt durch Phosphorsäure) verwendet. Als MB_B wurde Mischung aus Acetonitril und Methanol (7:1) eingesetzt.

Proben jeder pharmazeutischen Zusammensetzung werden jeweils über die Dauer von sechs Monaten bei den entsprechenden Temperaturen (bei 4°C bzw. bei RT) gelagert und der Gehalt an Acetylsalicylsäure wird am Tag der Herstellung (Anfangswert), nach einem Monat und nach sechs Monaten mittels HPLC-Analytik bestimmt.

Die nachfolgenden Beispiele und Vergleichsbeispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, sind jedoch nicht einschränkend auszulegen.

I. Beispiele - Gel-Formulierungen:

Alle nachfolgenden %-Angaben sind jeweils Gew.-%.

Beispiel B1 - Gel-Formulierung A

Eine Mischung aus Ethanol (8,40 g) und Propylenglykol (8,40 g) wird vorgelegt. Zu dieser Mischung wird unter leichtem Rühren Acetylsalicylsäure (ASS) (1,50 g) hinzugegeben und bis zur vollständigen Lösung der ASS weitergerührt. Im weiteren Verlauf wird unter leichtem Rühren Saccharin (0,75 g) zugegeben und zuletzt Hydroxypropylcellulose (0,75 g). Es resultiert die Mischung A. Macrogol-Glycerolhydroxystearat (3,00 g), 2-Octyldodecanol (2,70 g) und Diethylenglykolmonoethylether (4,50 g) werden miteinander zur Mischung B vermischt. Die Mischung B wird tropfenweise in die Mischung A eingerührt. Die resultierende Mischung wird anschließend bis zur vollständigen Quellung des Gels weitergerührt. Die so erhaltene Gel-Formulierung A hat die nachfolgende Zusammensetzung:

<i>Komponenten</i>	<i>Menge</i>
Acetylsalicylsäure (ASS)	5%
Propylenglykol	28%
Ethanol (99.8%)	28%
Saccharin (Natrium-frei)	2,5%
Macrogol-Glycerolhydroxystearat	10%
2-Octyldodecanol	9%
Diethylenglykolmonoethylether	15%
Hydroxypropylcellulose (HPC)	2,5%

Beispiel B2 - Gel-Formulierung B

Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (1,50 g) wird vollständig in Ethanol (7,65 g) gelöst und zu dieser Lösung Propylenglykol (7,65 g) zugegeben. Zu dieser Mischung wird unter leichtem Rühren Acetylsalicylsäure (ASS) (1,50 g) hinzugegeben und bis zur

vollständigen Lösung der ASS weitergerührt. Im weiteren Verlauf wird unter leichtem Rühren Saccharin (0,75 g) zugegeben und zuletzt Hydroxypropylcellulose (0,75 g). Es resultiert die Mischung A. Macrogol-Glycerolhydroxystearat (3,00 g), 2-Octyldodecanol (2,70 g) und Diethylenglykolmonoethylether (4,50 g) werden miteinander zur Mischung B vermischt. Die Mischung B wird tropfenweise in die Mischung A eingerührt. Die resultierende Mischung wird anschließend bis zur vollständigen Quellung des Gels weitergerührt. Die so erhaltene Gel-Formulierung B hat die nachfolgende Zusammensetzung:

<i>Komponenten</i>	<i>Menge</i>
Acetylsalicylsäure (ASS)	5%
Propylenglykol	25,5%
Ethanol (99.8%)	25,5%
Saccharin (Natrium-frei)	2,5%
Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin	5%
Macrogol-Glycerolhydroxystearat	10%
2-Octyldodecanol	9%
Diethylenglykolmonoethylether	15%
Hydroxypropylcellulose (HPC)	2,5%

Beispiel B3 - Gel-Formulierung C

Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (3,00 g) wird vollständig in Ethanol (7,13 g) gelöst und zu dieser Lösung Propylenglykol (7,13 g) zugegeben. Zu dieser Mischung wird unter leichtem Rühren Acetylsalicylsäure (ASS) (1,50 g) hinzugegeben und bis zur vollständigen Lösung der ASS weitergerührt. Im weiteren Verlauf wird unter leichtem Rühren zunächst Saccharin (0,30 g) zugegeben und zuletzt Hydroxypropylcellulose (0,75 g). Es resultiert die Mischung A. Macrogol-Glycerolhydroxystearat (3,00 g), 2-Octyldodecanol (2,70 g) und Diethylenglykolmonoethylether (4,50 g) werden miteinander zur Mischung B vermischt. Die Mischung B wird tropfenweise in die Mischung A eingerührt. Die resultierende Mischung wird anschließend bis zur vollständigen Quellung des Gels weitergerührt. Die so erhaltene Gel-Formulierung C hat die nachfolgende Zusammensetzung:

<i>Komponenten</i>	<i>Menge</i>
Acetylsalicylsäure (ASS)	5%
Propylenglykol	23,75%
Ethanol (99.8%)	23,75%
Saccharin (Natrium-frei)	1%
Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin	10%
Macrogol-Glycerolhydroxystearat	10%
2-Octyldodecanol	9%
Diethylenglykolmonoethylether	15%
Hydroxypropylcellulose (HPC)	2,5%

Beispiel B4 - Gel-Formulierung D

Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (3,00 g) wird vollständig in Ethanol (6,90 g) gelöst und zu dieser Lösung Propylenglykol (6,90 g) zugegeben. Zu dieser Mischung wird unter leichtem Rühren Acetylsalicylsäure (ASS) (1,50 g) hinzugegeben und bis zur vollständigen Lösung der ASS weitergerührt. Im weiteren Verlauf wird unter leichtem Rühren zunächst Saccharin (0,75 g) zugegeben und zuletzt Hydroxypropylcellulose (0,75 g). Es resultiert die Mischung A. Macrogol-Glycerolhydroxystearat (3,00 g), 2-Octyldodecanol (2,70 g) und Diethylenglykolmonoethylether (4,50 g) werden miteinander zur Mischung B vermischt. Die Mischung B wird tropfenweise in die Mischung A eingerührt. Die resultierende Mischung wird anschließend bis zur vollständigen Quellung des Gels weitergerührt. Die so erhaltene Gel-Formulierung D hat die nachfolgende Zusammensetzung:

<i>Komponenten</i>	<i>Menge</i>
Acetylsalicylsäure (ASS)	5%
Propylenglykol	23%
Ethanol (99.8%)	23%
Saccharin (Natrium-frei)	2,5%
Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin	10%
Macrogol-Glycerolhydroxystearat	10%
2-Octyldodecanol	9%
Diethylenglykolmonoethylether	15%
Hydroxypropylcellulose (HPC)	2,5%

Beispiel B5 - Gel-Formulierung E

Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (3,00 g) wird vollständig in Ethanol (6,90 g) gelöst und zu dieser Lösung Propylenglykol (6,90 g) zugegeben. Zu dieser Mischung wird unter leichtem Rühren Acetylsalicylsäure (ASS) (1,50 g) hinzugegeben und bis zur vollständigen Lösung der ASS weitergerührt. Im weiteren Verlauf wird unter leichtem Rühren zunächst Saccharin (0,75 g) zugegeben und zuletzt Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) (0,75 g). Es resultiert die Mischung A, welche solange auf 70°C erhitzt wird, bis sich die HPMC vollständig gelöst hat. Macrogol-Glycerolhydroxystearat (3,00 g), 2-Octyldodecanol (2,70 g) und Diethylenglykolmonoethylether (4,50 g) werden miteinander zur Mischung B vermischt. Die Mischung B wird tropfenweise in die erhitzte Mischung A eingerührt, die Temperatur danach für weitere 5 Minuten konstant auf 60°C gehalten und im Anschluss für eine weitere Stunde bei 40°C gerührt. Die resultierende Mischung wird anschließend unter Abkühlung auf Raumtemperatur bis zur vollständigen Quellung des Gels weitergerührt. Die so erhaltene Gel-Formulierung E hat die nachfolgende Zusammensetzung:

<i>Komponenten</i>	<i>Menge</i>
Acetylsalicylsäure (ASS)	5%
Propylenglykol	23%
Ethanol (99.8%)	23%
Saccharin (Natrium-frei)	2,5%
Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin	10%
Macrogol-Glycerolhydroxystearat	10%
2-Octyldodecanol	9%
Diethylenglykolmonoethylether	15%
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	2,5%

Beispiel B6 - Gel-Formulierung F

Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (3,00 g) wird vollständig in Ethanol (6,90 g) gelöst und zu dieser Lösung Propylenglykol (6,90 g) zugegeben. Zu dieser Mischung wird unter leichtem Rühren Acetylsalicylsäure (ASS) (1,50 g) hinzugegeben und bis zur vollständigen Lösung der ASS weitergerührt. Im weiteren Verlauf wird unter leichtem Rühren zunächst Saccharin (0,75 g) zugegeben und zuletzt Hydroxypropylcellulose

(0,60 g). Es resultiert die Mischung A. Macrogol-Glycerolhydroxystearat (2,40 g), 2-Octyldodecanol (2,70 g), Diethylenglykolmonoethylether (4,50 g) und das ätherische Öl *Ravensara anisata* (0,75 g) werden miteinander zur Mischung B vermischt. Die Mischung B wird tropfenweise in die Mischung A eingerührt. Die resultierende Mischung wird anschließend bis zur vollständigen Quellung des Gels weitergerührt. Die so erhaltene Gel-Formulierung F hat die nachfolgende Zusammensetzung:

<i>Komponenten</i>	<i>Menge</i>
Acetylsalicylsäure (ASS)	5%
Propylenglykol	23%
Ethanol (99.8%)	23%
Saccharin (Natrium-frei)	2,5%
Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin	10%
Macrogol-Glycerolhydroxystearat	8%
2-Octyldodecanol	9%
Diethylenglykolmonoethylether	15%
<i>Ravensara anisata</i> (ätherisches Öl)	2,5%
Hydroxypropylcellulose (HPC)	2,0%

Beispiel B7 - Gel-Formulierung G

Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (3,00 g) wird vollständig in Ethanol (6,90 g) gelöst und zu dieser Lösung Propylenglykol (6,90 g) zugegeben. Zu dieser Mischung wird unter leichtem Rühren Acetylsalicylsäure (ASS) (1,50 g) hinzugegeben und bis zur vollständigen Lösung der ASS weitergerührt. Im weiteren Verlauf wird unter leichtem Rühren zunächst Saccharin (0,75 g) zugegeben und zuletzt Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) (0,60 g). Es resultiert die Mischung A, welche solange auf 70°C erhitzt wird, bis sich die HPMC vollständig gelöst hat. Macrogol-Glycerolhydroxystearat (2,40 g), 2-Octyldodecanol (2,71 g), Diethylenglykolmonoethylether (4,50 g) und das ätherische Öl *Ravensara anisata* (0,74 g) werden miteinander zur Mischung B vermischt. Die Mischung B wird tropfenweise in die erhitzte Mischung A eingerührt, die Temperatur danach für weitere 5 Minuten konstant auf 60°C gehalten und im Anschluss für eine weitere Stunde bei 40°C gerührt. Die resultierende Mischung wird anschließend unter Abkühlung auf Raumtemperatur bis zur vollständigen Quellung des Gels weitergerührt. Die so erhaltene Gel-Formulierung E hat die nachfolgende Zusammensetzung:

<i>Komponenten</i>	<i>Menge</i>
Acetylsalicylsäure (ASS)	5%
Propylenglykol	23%
Ethanol (99.8%)	23%
Saccharin (Natrium-frei)	2,5%
Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin	10%
Macrogol-Glycerolhydroxystearat	8%
2-Octyldodecanol	9%
Diethylenglykolmonoethylether	15%
<i>Ravensara anisata</i> (ätherisches Öl)	2,5%
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	2,0%

II. Vergleichsbeispiel - Gel-Formulierung:

Alle nachfolgenden %-Angaben sind jeweils Gew.-%.

Vergleichsbeispiel V1 - Gel-Formulierung H

Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (3,00 g) wird vollständig in Ethanol (7,28 g) gelöst und zu dieser Lösung Propylenglykol (7,28 g) zugegeben. Zu dieser Mischung wird unter leichtem Rühren Acetylsalicylsäure (ASS) (1,50 g) hinzugegeben und bis zur vollständigen Lösung der ASS weitergerührt. Im weiteren Verlauf wird unter leichtem Rühren Hydroxypropylcellulose (0,75 g) hinzugegeben. Es resultiert die Mischung A. Macrogol-Glycerolhydroxystearat (3,00 g), 2-Octyldodecanol (2,70 g) und Diethylenglykolmonoethylether (4,50 g) werden miteinander zur Mischung B vermischt. Die Mischung B wird tropfenweise in die Mischung A eingerührt. Die resultierende Mischung wird anschließend bis zur vollständigen Quellung des Gels weitergerührt. Die so erhaltene Gel-Formulierung H hat die nachfolgende Zusammensetzung:

<i>Komponenten</i>	<i>Menge</i>
Acetylsalicylsäure (ASS)	5%
Propylenglykol	24,25%
Ethanol (99.8%)	24,25%
Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin	10%
Macrogol-Glycerolhydroxystearat	10%
2-Octyldodecanol	9%
Diethylenglykolmonoethylether	15%
Hydroxypropylcellulose (HPC)	2,5%

Gel-Formulierung H enthält keine Komponente (D).

III. Beispiele - stabile Lösungen:

Beispiel B8 - Formulierung I

Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (2,50 g) wird vollständig in Ethanol (5,76 g) gelöst und zu dieser Lösung Propylenglykol (5,75 g) zugegeben. Zu dieser Mischung wird unter leichtem Rühren Acetylsalicylsäure (ASS) (1,25 g) hinzugegeben und bis zur vollständigen Lösung der ASS weitergerührt. Im weiteren Verlauf wird unter leichtem Rühren Saccharin (0,63 g) hinzugegeben. Es resultiert die Mischung A. Macrogol-Glycerolhydroxystearat (2,50 g), 2-Octyldodecanol (2,25 g), Diethylenglykolmonoethylether (3,76 g) und das ätherische Öl *Ravensara anisata* (0,64 g) werden miteinander zur Mischung B vermischt. Die Mischung B wird in die Mischung A eingerührt. Die so erhaltene Formulierung I hat die nachfolgende Zusammensetzung:

<i>Komponenten</i>	<i>Menge</i>
Acetylsalicylsäure (ASS)	5%
Propylenglykol	23%
Ethanol (99.8%)	23%
Saccharin (Natrium-frei)	2,5%
Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin	10%
Macrogol-Glycerolhydroxystearat	10%
2-Octyldodecanol	9%
<i>Ravensara anisata</i> (ätherisches Öl)	2,5%
Diethylenglykolmonoethylether	15%

Beispiel B9 - Formulierung J

Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (2,50 g) wird vollständig in Ethanol (5,38 g) gelöst und zu dieser Lösung Propylenglykol (5,38 g) zugegeben. Zu dieser Mischung wird unter leichtem Rühren Acetylsalicylsäure (ASS) (1,25 g) hinzugegeben und bis zur vollständigen Lösung der ASS weitergerührt. Im weiteren Verlauf wird unter leichtem Rühren Saccharin (1,25 g) hinzugegeben. Es resultiert die Mischung A. Macrogol-Glycerolhydroxystearat (2,50 g), 2-Octyldodecanol (1,50 g), Diethylenglykolmonoethylether (3,75 g), Natrium-Oleat (0,75 g) und das ätherische Öl *Ravensara anisata* (0,75 g) werden miteinander zur Mischung B vermischt. Die Mischung B wird in die Mischung A eingerührt. Die so erhaltene Formulierung J hat die nachfolgende Zusammensetzung:

<i>Komponenten</i>	<i>Menge</i>
Acetylsalicylsäure (ASS)	5%
Propylenglykol	21,5%
Ethanol (99.8%)	21,5%
Saccharin (Natrium-frei)	5%
Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin	10%
Macrogol-Glycerolhydroxystearat	10%
2-Octyldodecanol	6%
Natrium-Oleat	3%
<i>Ravensara anisata</i> (ätherisches Öl)	3%
Diethylenglykolmonoethylether	15%

III. Stabilitätsuntersuchungen (Bestimmung des ASS-Gehalts)

Von Proben der Gel-Formulierungen A bis H (Beispiele **B1** bis **B7** und Vergleichsbeispiel **V1**) sowie von Proben der Formulierungen I und J (stabile Lösungen; **B8** und **B9**) wurde die Stabilität der Acetylsalicylsäure über deren Gehalt in den Formulierungen gemäß der vorstehend beschriebenen Methode über den Zeitraum von sechs Monaten bestimmt.

Die Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1.

Formulierung	Lagerung bei 4°C			Lagerung bei RT (20-25°C)		
	ASS-Gehalt [%]			ASS-Gehalt [%]		
	Anfang [%]	1 Monat [%]	6 Monate [%]	Anfang [%]	1 Monat [%]	6 Monate [%]
A (B1)	104,4	110,0	99,2	104,4	109,0	85,2
B (B2)	105,4	112,6	n.b.*	105,4	104,6	94,6
C (B3)	100,0	104,4	97,0	100,0	103,0	87,2
D (B4)	103,6	96,8	100,2	103,6	102,4	93,2
E (B5)	102,0	96,4	96,0	102,0	90,2	87,2
F (B6)	98,2	106,0	101,2	98,2	106,4	95,0
G (B7)	103,4	106,8	101,8	103,4	107,2	94,6
H (V1)	96,8	91,0	67,0	96,8	79,4	40,6
I (B8)	99,0	99,0	101,0	99,0	100,6	94,4
J (B9)	102,2	97,8	90,2	102,2	93,4	60,0

*n.b. = nicht bestimmt

Der ASS-Gehalt in % bezieht sich jeweils auf die anfänglich in den Proben der einzelnen Formulierungen vorhandene Menge an ASS in Gew.-%, bezogen auf die gesamte Probe, d.h. hier jeweils auf 5 Gew.-% ASS, wobei dieser Anfangswert gleich 100% gesetzt wird.

Patentansprüche:

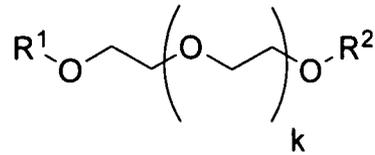
1. Eine im Wesentlichen wasserfreie pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine Kombination der Komponenten (A) bis (D):

- (A) Acetylsalicylsäure oder ein physiologisch verträgliches Salz oder einen physiologisch verträglichen Ester davon,
- (B) wenigstens einen C₂₋₄-aliphatischen, einwertigen Alkohol,
- (C) wenigstens einen zumindest zweiwertigen Alkohol,
- (D) wenigstens eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Zuckerersatzstoffen und Zuckeraustauschstoffen,

und ggf. einen oder mehrere weitere physiologisch verträgliche Hilfsstoffe als weitere Komponente(n).

2. Eine Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Komponente (A) in einer Menge von 1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorliegt.
3. Eine Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponenten (B) und (C) jeweils unabhängig voneinander in einer Menge von 10 bis 40 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorliegen.
4. Eine Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Komponente (D) in einer Menge von 0,1 bis 5,5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorliegt.
5. Eine Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Komponente (D) wenigstens eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Saccharin, Aspartam, Cyclamat, Thaumatin, Acesulfam, Dulcin, Miraculin, Suosan, Steviosid (Stevia), Xylit, Lactit, Sorbit, Isosorbit, Mannit, Isomalt, Maltit, Fructose und deren physiologisch verträglichen Salze, vorliegt.

6. Eine Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als ein weiterer physiologisch verträglicher Hilfsstoff als Komponente (E) wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) vorliegt



(I),

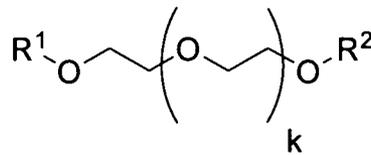
worin k für 0 oder 1 steht,

R¹ für H, für einen C₁₋₈-aliphatischen Rest oder für einen C(=O)-C₁₋₈-aliphatischen Rest steht,

R² für einen C₁₋₈-aliphatischen Rest oder für einen C(=O)-C₁₋₈-aliphatischen Rest steht.

7. Eine Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als ein weiterer physiologisch verträglicher Hilfsstoff wenigstens ein Fettalkohol (F) und/oder wenigstens ein nicht-ionischer Lösungsvermittler (G) vorliegt.
8. Eine Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung eine Kombination der Komponenten (A) bis (G) umfasst:
- (A) Acetylsalicylsäure oder ein physiologisch verträgliches Salz oder einen physiologisch verträglichen Ester davon in einer Menge von 2 bis 8 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung,

- (B) wenigstens einen C₂₋₄-aliphatischen, einwertigen Alkohol in einer Menge von 15 bis 35 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung,
- (C) wenigstens einen zumindest zweiwertigen C₂₋₈-aliphatischen Alkohol in einer Menge von 15 bis 35 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung,
- (D) wenigstens einen Zuckerersatzstoff in einer Menge von 0,2 bis 5,0 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung,
- (E) wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I),

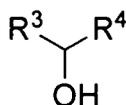


(I),

worin

k für 0 oder 1 steht, R¹ für H, für einen C₁₋₈-aliphatischen Rest oder für einen C(=O)-C₁₋₈-aliphatischen Rest steht, und R² für einen C₁₋₈-aliphatischen Rest oder für einen C(=O)-C₁₋₈-aliphatischen Rest steht, in einer Menge von 5 bis 20 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung,

- (F) wenigstens einen Fettalkohol der allgemeinen Formel (II),



(II),

worin R^3 für H steht und R^4 für einen C_{6-34} -aliphatischen Rest steht, in einer Menge von 5 bis 15 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung,

- (G) wenigstens einen nicht-ionischen Lösungsvermittler ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sorbitanester, Polyoxyethylensorbitanester, Polyethylenglykole und Polyethylenglykol-Derivate, in einer Menge von 5 bis 15 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung,

und ggf. einen oder mehrere weitere physiologisch verträgliche Hilfsstoffe als weitere Komponente(n).

9. Eine Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie flüssig ist und in Form einer stabilen Lösung vorliegt.
10. Eine Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, dass sie halbfest ist, in Form eines Gels vorliegt und wenigstens einen Gelbildner (Q) umfasst.
11. Eine Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Gelbildner (Q) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cellulosen, Cellulose-Ether und Cellulose-Ester.
12. Eine Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest eine Komponente von den anderen Komponenten getrennt vorliegt.
13. Eine Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche zur topischen Anwendung.

14. Eine Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Muskelschmerzen, Gelenkschmerz, Osteoarthrose, Traumen nach Sportverletzungen, Migräne, Akne, Insektenstiche, Insektenbisse, Psoriasis, Neurodermitis, atopische Dermatitis, Ekzemen, Kontaktdermatitis, thermische oder chemische Verbrennungen, Sonnenbrand, Pruritus und akute herpetische Neuralgie.
15. Eine Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche zur antithrombotischen Therapie, vorzugsweise zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren cardiovascularen und cerebrovaskulären Erkrankungen, besonders bevorzugt zur Behandlung und/oder Prophylaxe des Herzinfarkts, Schlaganfalls, zur Behandlung von instabiler Angina pectoris und zur Thromboseprophylaxe nach Einsatz von Gefäßprothesen (Stents) bzw. künstlichen Herzklappen, cerebralem Durchblutungsmangel sowie zur Thromboseprophylaxe der peripheren arteriellen Gefäße oder zur Behandlung von atherosklerotischen arteriellen Erkrankungen, besonders bevorzugt zur Hemmung der Thrombozytenaggregation.
16. Ein Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, umfassend die Schritte
- (b) Mischen der Komponente (B) mit Komponente (C),
 - (c) Lösen von Komponente (A) in der Mischung aus Komponenten (B) und (C)
 - (d) Lösen von Komponente (D) in der Mischung aus Komponenten (A), (B), (C)
 - ggf. (e) Lösen der Komponente (Q) in der Mischung aus Komponenten (A), (B), (C), (D), ggf. unter Erwärmen der Mischung,
 - ggf. (f) Zugabe wenigstens einer der Komponenten (E), (F), (G), sowie ggf. wenigstens eines weiteren physiologisch verträglichen Hilfsstoffes zu der Mischung aus Komponenten (A), (B), (C), (D) und ggf. (Q), ggf. unter Erwärmen der Mischung.

17. Transdermales Therapeutisches System umfassend eine Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/007863

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K9/06 A61K9/107 A61K9/00 A61K31/19 A61K47/10
 A61K47/26
 ADD.
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
 EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2003/077308 A1 (ROSEN STEVEN E [US]) 24 April 2003 (2003-04-24) paragraph [0047]; claims 1,4,6 -----	1-17
Y	US 4 917 886 A (ASCHE HENNING [CH] ET AL) 17 April 1990 (1990-04-17) column 1, line 1 - column 3; claims 1,2,4,16,18 -----	1-17
Y	WO 01/03774 A2 (DARDAI ZOLTAN [HU]) 18 January 2001 (2001-01-18) example 1 -----	1-17
Y	WO 00/10530 A1 (PROCTER & GAMBLE [US]) 2 March 2000 (2000-03-02) page 16 - page 17 -----	1-17
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family 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 26 May 2011	Date of mailing of the international search report 01/06/2011
--	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Giese, Hans-Hermann
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/007863

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 557 934 A (COOPER EUGENE R [US]) 10 December 1985 (1985-12-10) claim 1	1-17
A	----- EP 0 930 070 A1 (TEIKOKU SEIYAKU KK [JP]) 21 July 1999 (1999-07-21) examples -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2010/007863

Patent document cited in search report	Publication date	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003077308	A1	24-04-2003	NONE	

US 4917886	A	17-04-1990	NONE	

WO 0103774	A2	18-01-2001	AU 5416500 A	30-01-2001

WO 0010530	A1	02-03-2000	AT 226429 T	15-11-2002
			AU 748370 B2	06-06-2002
			AU 5581099 A	14-03-2000
			BR 9913141 A	08-05-2001
			CA 2338707 A1	02-03-2000
			CN 1313757 A	19-09-2001
			CO 5140083 A1	22-03-2002
			DE 69903651 D1	28-11-2002
			DE 69903651 T2	26-06-2003
			DK 1107734 T3	25-11-2002
			EP 1107734 A1	20-06-2001
			ES 2182562 T3	01-03-2003
			HU 0103685 A2	28-01-2002
			JP 2002523355 T	30-07-2002
			NO 20010831 A	19-02-2001
			TR 200100566 T2	23-07-2001

US 4557934	A	10-12-1985	AU 560908 B2	16-04-1987
			AU 2955784 A	03-01-1985
			CA 1223819 A1	07-07-1987
			EP 0129284 A2	27-12-1984
			ES 8608875 A1	16-12-1986
			JP 60036422 A	25-02-1985
			NZ 208597 A	20-02-1987
			PH 20235 A	10-11-1986

EP 0930070	A1	21-07-1999	AU 714772 B2	13-01-2000
			AU 8038498 A	04-01-1999
			CA 2264028 A1	30-12-1998
			CN 1236317 A	24-11-1999
			DE 69811846 D1	10-04-2003
			DE 69811846 T2	13-11-2003
			DK 930070 T3	05-05-2003
			ES 2193533 T3	01-11-2003
			HK 1020014 A1	08-08-2003
			WO 9858652 A1	30-12-1998
			JP 11012176 A	19-01-1999
			NO 990878 A	21-04-1999
			US 7029663 B1	18-04-2006

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV.	A61K9/06 A61K47/26	A61K9/107 A61K9/00 A61K31/19 A61K47/10
ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) 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) EPO-Internal, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 2003/077308 A1 (ROSEN STEVEN E [US]) 24. April 2003 (2003-04-24) Absatz [0047]; Ansprüche 1,4,6 -----	1-17
Y	US 4 917 886 A (ASCHE HENNING [CH] ET AL) 17. April 1990 (1990-04-17) Spalte 1, Zeile 1 - Spalte 3; Ansprüche 1,2,4,16,18 -----	1-17
Y	WO 01/03774 A2 (DARDAI ZOLTAN [HU]) 18. Januar 2001 (2001-01-18) Beispiel 1 -----	1-17
Y	WO 00/10530 A1 (PROCTER & GAMBLE [US]) 2. März 2000 (2000-03-02) Seite 16 - Seite 17 -----	1-17
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* 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		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
26. Mai 2011		01/06/2011
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Giese, Hans-Hermann

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 557 934 A (COOPER EUGENE R [US]) 10. Dezember 1985 (1985-12-10) Anspruch 1	1-17

A	EP 0 930 070 A1 (TEIKOKU SEIYAKU KK [JP]) 21. Juli 1999 (1999-07-21) Beispiele	1-17

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/007863

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2003077308	A1	24-04-2003	KEINE
US 4917886	A	17-04-1990	KEINE
WO 0103774	A2	18-01-2001	AU 5416500 A 30-01-2001
WO 0010530	A1	02-03-2000	AT 226429 T 15-11-2002 AU 748370 B2 06-06-2002 AU 5581099 A 14-03-2000 BR 9913141 A 08-05-2001 CA 2338707 A1 02-03-2000 CN 1313757 A 19-09-2001 CO 5140083 A1 22-03-2002 DE 69903651 D1 28-11-2002 DE 69903651 T2 26-06-2003 DK 1107734 T3 25-11-2002 EP 1107734 A1 20-06-2001 ES 2182562 T3 01-03-2003 HU 0103685 A2 28-01-2002 JP 2002523355 T 30-07-2002 NO 20010831 A 19-02-2001 TR 200100566 T2 23-07-2001
US 4557934	A	10-12-1985	AU 560908 B2 16-04-1987 AU 2955784 A 03-01-1985 CA 1223819 A1 07-07-1987 EP 0129284 A2 27-12-1984 ES 8608875 A1 16-12-1986 JP 60036422 A 25-02-1985 NZ 208597 A 20-02-1987 PH 20235 A 10-11-1986
EP 0930070	A1	21-07-1999	AU 714772 B2 13-01-2000 AU 8038498 A 04-01-1999 CA 2264028 A1 30-12-1998 CN 1236317 A 24-11-1999 DE 69811846 D1 10-04-2003 DE 69811846 T2 13-11-2003 DK 930070 T3 05-05-2003 ES 2193533 T3 01-11-2003 HK 1020014 A1 08-08-2003 WO 9858652 A1 30-12-1998 JP 11012176 A 19-01-1999 NO 990878 A 21-04-1999 US 7029663 B1 18-04-2006