



J3 003032 00

**PETITORIO**

**SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO**  
 Radicación : 03003032 00000000 Folios: 67  
 Fecha (MRE): 2003-01-17 16:46:42 lón  
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC  
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

|          |                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                        |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>1</b> | <b>SOLICITUD DE:</b>                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                        |
|          | <input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención.                                                                                                                                             | <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                        |
|          | <input type="checkbox"/> Capítulo I.                                                                                                                                                                  | <input checked="" type="checkbox"/> Capítulo II.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                        |
| <b>2</b> | <b>SOLICITANTE<br/>(71)</b>                                                                                                                                                                           | Nombre: <b>BAYER AKTIENGESellschaft</b><br>sociedad constituida y existente bajo las<br>leyes de la República Federal de<br>Alemania.<br><br>Dirección: 51368 Leverkusen,<br>República Federal de Alemania.<br><br>Domicilio: Leverkusen,<br>República Federal de Alemania.                                                                                                                                                                                                                  | <b>IDENTIFICACION</b><br><br>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Cual _____<br><br>Número: _____                                        |                                                        |
| <b>3</b> | <b>REPRESENTANTE<br/>O APODERADO</b>                                                                                                                                                                  | Nombre: <b>EMILIO FERRERO</b><br><br>Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35<br>Teléfono: 347 36 11<br>Fax:: 217 92 11<br>E-mail: <u>clientes@camyo.com.</u><br>Domicilio: Bogotá, Colombia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>IDENTIFICACION</b><br><br>C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Cual _____<br><br>Número: <u>438.019</u> T.P. <u>31.929</u> |                                                        |
| <b>4</b> | <b>INVENTOR (ES)<br/>(72)</b>                                                                                                                                                                         | 1- <b>Gerhard FRANCKOWIAK</b> ✓<br>Henselweg 10,<br>42115 Wuppertal,<br>República Federal de Alemania.<br>3- <b>Gregor LEIFKER</b> ✓<br>Casella Postale 1243,<br>I-20100 Milán,<br>Italia.<br>5- <b>Wolfram LEDWOCH</b> ✓<br>Zum Stadlon 17,<br>40764 Langenfeld<br>Alemania.<br>2- <b>Hubert APPOLT</b> ✓<br>Hohenstein 94,<br>51515 Kürten,<br>República Federal de Alemania.<br>4- <b>Hans-Peter WIRGES</b> ✓<br>Schelblerstrasse 93,<br>47800 Krefeld,<br>República Federal de Alemania. |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                        |
| <b>5</b> | <b>PCT (86)</b><br>Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP01/07689</u><br>Publicación Internacional No. <u>WO 02/05782 A2</u><br>Fecha: <u>5 de julio de 2001</u><br>Fecha : <u>24 de enero de 2002</u> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                        |
| <b>6</b> | <b>Título (54)</b><br><u>SALES ESTABLES DE ACIDO O-ACETILSALICÍLICO CON AMINOACID S</u><br><u>BASICOS</u>                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                        |
| <b>7</b> | <b>Clasificación Internacional (51)</b> <u>A61K 9/00 // A61K 31/19 // A61K 31/60</u>                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                        |
| <b>8</b> | <b>Prioridad</b><br>SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>                                                                                                                | <b>(33) País de Origen</b><br><u>DE.</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>(32) Fecha</b><br><u>18 de julio de 2000</u>                                                                                                                                                                                  | <b>(31) Número de Solicitud</b><br><u>100 34 802.5</u> |

9

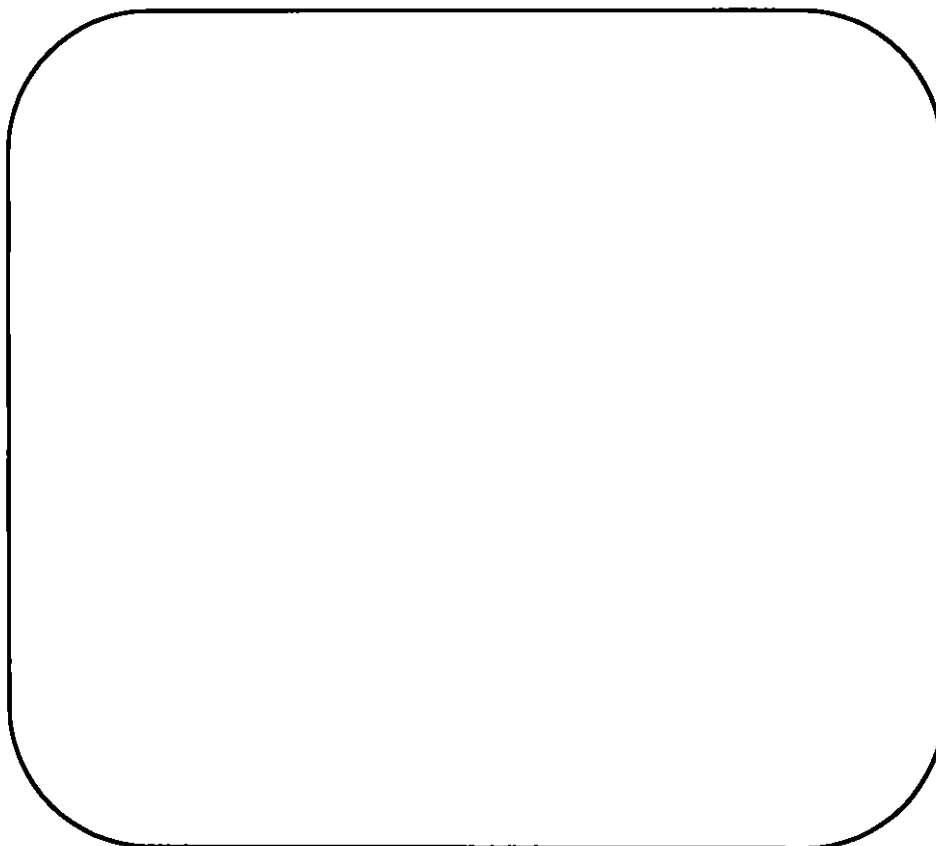
Comprobante de pago No.: 03 - 110 Fecha: 2 de enero de 2003

10

**Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

**FIGURA CARACTERISTICA:**

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA:   
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

GER

MRE/mm-Id-1212

*[Handwritten signature]*  
1980  
*[Handwritten signature]*

KO SE ASUME  
RESPONSALIDAD TEXTI

1946 AGO 23 A.M. SF

DETE DE LAS ORGANIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

CORATIRKAKAI...  
DOCUMENTO DESMENA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND  
POWER OF ATTORNEY

REPRESENTACION Y PODER

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)  
BAYER AKTIENGESellschaft

of/domiciliado (s) en D-51368 Leverkusen,  
GERMANY.

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; their renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of these rights; b) Actions of unfair competition, protection of the consumer, oppositions or observations, administrative or judicial cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the tutela, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to these rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters, they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, renounce, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

31st July 1996

in/en Leverkusen

BAYER AKTIENGESellschaft

Signature

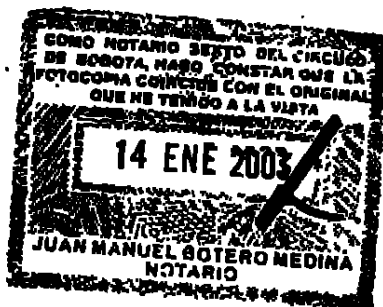
Firma

## LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

## LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* on the legal existence of the company which is giving the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect show the Consul the evidence to prove the above facts and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

6

URNr. 799/1996

Ich beglaubige die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

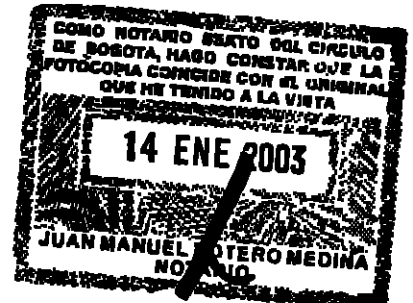
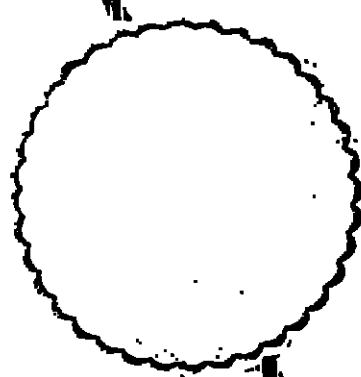
1. Dr. Rolf Braun, geschäftsansässig in D 51368  
Leverkusen, Bayerwerk,
2. Dr. Joachim Gremm , geschäftsansässig in D 51368  
Leverkusen, Bayerwerk,

- persönlich bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Leverkusen - HRB 1122 -, daß die genannten Herren berechtigt sind, die Bayer Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen gemeinschaftlich zu vertreten.

Leverkusen, den 31. Juli 1996

*H. L. ...*  
Notar



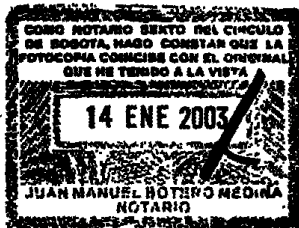
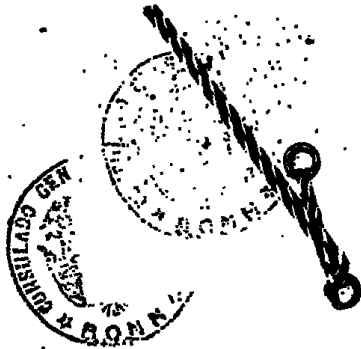
Die Echtheit der verschießen Unterschrift des Notars *Dirk Schneiderhoff* in Leverkusen sowie die Echtheit des beige gestrichelten Dienststempels - siegels werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Notar zur Vornahme der Amtshandlung befugt war.

Köln, den 02. Aug. 1996

Der Präsident des Amtsgerichts

*R. Wöhrling*  
(Dr. Wöhrling)





7 6

TRADUCCION OFICIAL No. 5424

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

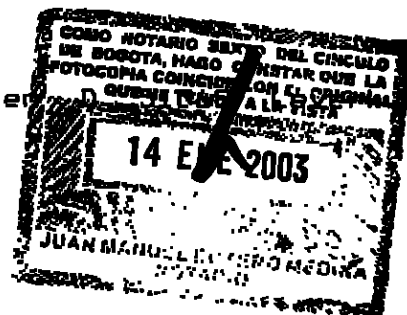
---

(A continuación de la representación y poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, el 31 de julio de 1996 por los señores Dr. Rolf Braun y Dr. Joachim Gremm, apoderados de la Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, RFA:)

Protocolo notarial 1799/1996

Certifico la autenticidad de las firmas puestas ante mí por los señores

1. Dr. Rolf Braun, domiciliado en D 51368 Leverkusen, Bayerwerk,
2. Dr. Joachim Gremm, domiciliado en D 51368 Leverkusen, Bayerwerk,
- a quienes conozco en persona-.



7  
8

Certifico por haber tenido a la vista el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Leverkusen - HRB 1122 - que los señores mencionados están facultados, en su calidad de apoderados, para representar conjuntamente a la Bayer Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

Leverkusen, 31 de julio de 1996

Fdo.: firma ilegible

Notario

(Hilo y oblea notarial en relieve:)

Dirke Heiderhoff - Notario de Leverkusen

(dorso:)

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario de Leverkusen, Dirke Heiderhoff, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Colonia, 02 de agosto de 1996

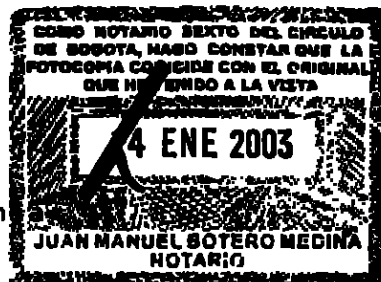
El Presidente del Juzgado Municipal

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Wohlmich)

(sello redondo en tinata:)

El Presidente del Juzgado Municipal de Colonia



9 8

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Bonn bajo el No. 145 del 08 de agosto de 1996 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 198692 del 23 de agosto de 1996.

Pagados Impuesto de timbre y derechos consulares US\$ 106,--

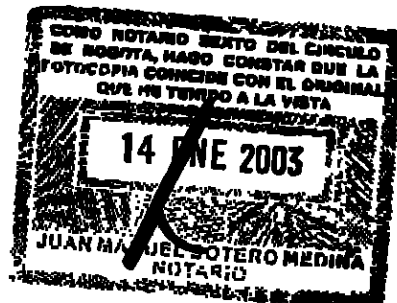
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 2 de septiembre de 1996

CÓMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ  
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE  
*[Firma manuscrita]*  
C. C. *[Firma manuscrita]*  
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLOS)  
EN ESTA NOTARÍA.

9 SET. 1996

SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C.



COPIA DE LA FIRMA DE  
NOTARIO SEXTO DE BOGOTÁ D.C.  
*[Firma manuscrita]*  
14 SET 1996

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES  
205398  
14 SET 1996

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD

TELEFAX (57) (11) 2358880  
CABLES CAVELEYES  
TELEX 4847B

CAVELIER  
ABOGADOS  
EDIFICIO SISKI  
CARRERA 41. No 72-35  
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE  
TELEFONO: (57) (11) 2120100

Señor Jefe de la  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.

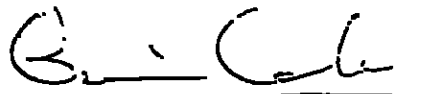
Poderdante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

Poder conferido el: 31-07-96

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

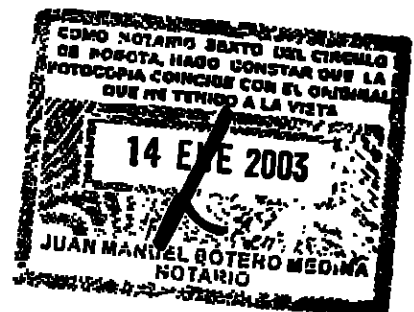
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA  
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santiago de Bogota D. C. 06 SET 1998

Ante MI JUAN MANUEL GONZALEZ OLIVERA  
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron) personal(mente),

*[Signature]*

*[Signature]*

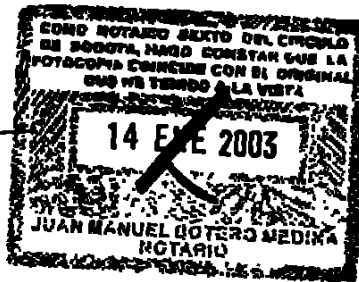
quien(es) exhibió(eron) L. N. C. 428019

y la(s) Libreta(s) L. N. C. 2877924

77852 7787924

domiciliado(s) en Bogotá D. C. (y sus) firma(s) que  
aparece(n) en el presente documento, a(s) su(s), y que  
el contenido de este documento es verídico y  
En consecuencia se le otorga la presente.

*[Signature]*



*[Signature]*



(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  
24. Januar 2002 (24.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 02/05782 A2

not Sk

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07669

(22) Internationales Anmeldedatum:  
5. Juli 2001 (05.07.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 34 802.5 18. Juli 2000 (18.07.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT [DE/DE];  
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FRANCKOWIAK,  
Gerhard [DE/DE]; Henselweg 10, 42115 Wuppertal (DE).  
APPOLT, Hubert [DE/DE]; Hohenstein 94, 51515 Kürten  
(DE). LEIFKER, Gregor [DE/IT]; Casella Postale 1243,  
I-20100 Milano (IT). WIRGES, Hans-Peter [DE/DE];  
Scheiblerstrasse 93, 47800 Krefeld (DE). LEDWOCH,  
Wolfram [DE/DE]; Zum Stadion 17, 40764 Langenfeld  
(DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-  
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- insgesamt in elektronischer Form (mit Ausnahme des Kopf-  
bogens); auf Antrag vom Internationalen Büro erhältlich

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

62A 34700

WO 02/05782 A2

(54) Title: STABLE SALTS OF O-ACETYLSALICYCLIC WITH BASIC AMINO ACIDS

(54) Bezeichnung: STABILE SALZE VON O-ACETYLSALICYLSÄURE MIT BASISCHEN AMINOSÄUREN

(57) Abstract: The invention relates to stable salts of o-acetylsalicylic acid with basic amino acids, to a method for producing them  
and to their use as medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft stabile Salze von o-Acetylsalicylsäure mit basischen Aminosäuren,  
ein Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

### Stabile Salze von O-Acetylsalicylsäure mit basischen Aminosäuren

Die vorliegende Erfindung betrifft stabile Salze von o-Acetylsalicylsäure mit basischen Aminosäuren, ein Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

Die analgetische Wirkung von o-Acetylsalicylsäure (Aspirin®) wird seit langem therapeutisch genutzt. So findet o-Acetylsalicylsäure als Analgetikum, Antipyretikum, Antirheumatikum, sowie als nichtsteroidaler entzündungshemmender Wirkstoff beispielsweise zur Behandlung von Arthritis, Neuralgien und Myalgien eingesetzt.

Allerdings ist o-Acetylsalicylsäure nur begrenzt löslich und somit nur für eine orale Applikation gut geeignet. Es ist aber bekannt (vgl. JP-A-48056815), dass Salze von o-Acetylsalicylsäure mit basischen Aminosäuren für eine parenterale Applikation geeignet sind. Als basische Aminosäuren werden insbesondere L-Lysin, D,L-Lysin oder Arginin eingesetzt. Es kann auch ein gewisser Anteil an Glycin zugesetzt werden.

Salze von o-Acetylsalicylsäure mit basischen Aminosäuren sind in verschiedenen Indikationen seit langem im Einsatz, so zum Beispiel in den vorstehend genannten Indikationen. Die gute Löslichkeit dieser o-Acetylsalicylate stellt hierbei insbesondere bei einer parenteralen Applikation einen Vorteil gegenüber der o-Acetylsalicylsäure dar. Zudem ist bei längerer oraler Verabreichung eine gute Verträglichkeit der o-Acetylsalicylate hervorzuheben.

Ein gewisser Nachteil der o-Acetylsalicylate lag bisher in deren unzureichender Stabilität. Einerseits resultiert daraus eine eingeschränkte Haltbarkeit der aus diesen Salzen hergestellten pharmazeutischen Präparate. Andererseits kann eine gegebenenfalls erforderliche Sterilisierung des Wirkstoffs wegen der unzureichenden thermischen Stabilität dieser Salze nicht über eine Hitzesterilisierung durchgeführt werden,

sondern muss auf anderen Wegen wie beispielsweise durch Begasung mit Ethylenoxid erfolgen.

Die geringe Stabilität der o-Acetylsalicylate ist auf eine dem Fachmann bekannte Rückreaktion des Produkts zu o-Acetylsalicylsäure und der entsprechenden Aminosäure zurückzuführen. Die Aminosäure reagiert dann mit der o-Acetylsalicylsäure unter Abspaltung der Acetylgruppe (Amidolyse) und Freisetzung von Salicylsäure. Die Anwesenheit von Salicylsäure in pharmazeutischen Präparaten ist jedoch unerwünscht und deshalb auf einen geringen, akzeptablen Wert zu begrenzen. Es ist bekannt, dass diese Abbaureaktion pH-abhängig ist (F. Moll, Arch. Pharm. 318 (1985), 120-127). Eine Erniedrigung des pH-Werts führt zu einer verstärkten Protonierung der freigesetzten Aminosäure, so dass diese für die Folgereaktion mit der o-Acetylsalicylsäure nicht oder nur noch sehr eingeschränkt zur Verfügung steht. Dadurch wird die Amidolyse und somit die Freisetzung von Salicylsäure zurückgedrängt.

Zur Erhöhung der Stabilität pharmazeutischer Präparate, welche o-Acetylsalicylate enthalten, wurde deshalb in der Vergangenheit die Zugabe „saurer“ Stabilisatoren wie beispielsweise Calciumchlorid vorgeschlagen (vgl. US-A-4 265 888). Die Anwesenheit von Ca-Ionen im Produkt ist jedoch für die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen nicht unbedenklich.

Es wurde ebenfalls postuliert, dass der Feuchtigkeitsgehalt der o-Acetylsalicylatprodukte einen erheblichen Einfluss auf deren Stabilität hat. Ein anderer Weg, die Stabilität der o-Acetylsalicylate zu erhöhen, bestünde daher in der Herabsetzung des Restfeuchtegehalts durch scharfes Trocknen. Intensives Trocknen bei erhöhter Temperatur führt aber wegen der bereits vorstehend erwähnten Instabilität der Salze bei den dafür erforderlichen Temperaturen nur bedingt oder überhaupt nicht zum gewünschten Ziel.

Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Zusammensetzungen bereitzustellen, die ein Salz von o-Acetylsalicylsäure mit einer basischen Aminosäure

13

umfassen, die eine erhöhte Stabilität aufweisen und deshalb die Nachteile der bisher bekannten o-Acetylsalicylate hinsichtlich Lagerung und/oder Sterilisierbarkeit nicht aufweisen.

- 5 Diese Aufgabe wird gemäß der vorliegenden Erfindung durch eine Zusammensetzung, umfassend ein Salz von o-Acetylsalicylsäure mit einer basischen Aminosäure, gelöst, wobei das Salz bei einer mit einem Malvern 2600D-Gerät unter Standardbedingungen gemessenen Korngrößenverteilung eine mittlere Korngröße oberhalb einer Korngröße von 160  $\mu\text{m}$  und einen Anteil von mehr als 60 % der
- 10 Teilchen mit einer Korngröße in einem Bereich von 100 bis 200  $\mu\text{m}$  aufweist.

- Erfindungsgemäß bevorzugt sind hierbei Zusammensetzungen, in denen das darin enthaltene Salz von o-Acetylsalicylsäure mit einer basischen Aminosäure bei einer mit einem Malvern 2600D-Gerät unter Standardbedingungen gemessenen Korngrößenverteilung eine mittlere Korngröße oberhalb einer Korngröße von 170  $\mu\text{m}$  und einen Anteil von mehr als 70 % der Teilchen mit einer Korngröße in einem Bereich von 100 bis 200  $\mu\text{m}$  aufweist.
- 15

- Die vorliegende Erfindung wird durch die beiliegenden Zeichnungen näher erläutert.
- 20
- Es zeigen:

- Fig. 1 eine graphische Darstellung der Korngrößenverteilung des nach Bsp. 1 hergestellten o-Acetylsalicylats im Vergleich zur Korngrößenverteilung eines handelsüblichen o-Acetylsalicylats (Aspisol®)
- 25

- Fig. 2 die Integrale der in Fig. 1 dargestellten Kurven der Korngrößenverteilungen für das erfindungsgemäße Bsp. 1 und Aspisol®

- 30 Fig. 3 und 4 Abbildungen von Kristallen eines o-Acetylsalicylats gemäß Bsp. 1 der vorliegenden Erfindung.

Fig. 5 und 6 Abbildungen von Kristallen von Aspisol®. Mit den gleichen Kristallen wurden die in Fig. 1 und 2 dargestellten Korngrößenanalysen durchgeführt.

5 Fig. 7 eine graphische Darstellung der Stabilität bei verschiedenen Temperaturen. Es ist die Veränderung des Gehalts an freier Salicylsäure (in %) in einem o-Acetylsalicylat gemäß Bsp. 3 der vorliegenden Erfindung und in Aspisol® angegeben.

10 Die erfindungsgemäßen o-Acetylsalicylate unterscheiden sich in ihrer Korngrößenanalyse deutlich und vorteilhaft von den bisher bekannten o-Acetylsalicylaten. Die Verteilung der Korngrößen ist bei den erfindungsgemäßen o-Acetylsalicylaten enger und die mittlere Korngröße zu höheren Partikelabmessungen verschoben (vgl. Fig. 1 und 2). Dies bedeutet, dass die erfindungsgemäßen o-Acetylsalicylate aus größeren  
15 und einheitlicher geformten (gewachsenen) Kristallen bestehen. Neben einer engeren Korngrößenverteilung und höheren mittleren Korngröße zeigen die erfindungsgemäßen o-Acetylsalicylate zusätzlich eine gut ausgeprägte Kristallstruktur (vgl. Fig. 3 und 4). Im Vergleich hierzu besitzt das gewerblich erhältliche o-Acetylsalicylat Aspisol® eine deutlich schlechter ausgeprägte Kristallstruktur (vgl. Fig. 5 und 6).

20 Die vorstehend beschriebenen vorteilhaften Eigenschaften der erfindungsgemäßen o-Acetylsalicylate führen überraschenderweise dazu, dass der Restfeuchtegehalt der erfindungsgemäßen o-Acetylsalicylate außerordentlich niedrig gehalten und somit die vorstehend beschriebene Rückreaktion der o-Acetylsalicylate zu o-Acetylsalicylsäure und der entsprechenden Aminosäure unterdrückt werden kann. Dies ist um so  
25 erstaunlicher, da o-Acetylsalicylate an sich als hygroskopisch beschrieben sind. Die erfindungsgemäßen o-Acetylsalicylate weisen aber überraschenderweise eine verminderte Hygroskopie auf. Die erfindungsgemäßen o-Acetylsalicylate sind bei gleicher Temperatur deutlich stabiler als bekannte Acetylsalicylate mit höherem  
30 Restfeuchtegehalt.

13  
14

Die erfindungsgemäßen Salze weisen einen Restfeuchtegehalt von weniger als 0,4 %, vorzugsweise von weniger als 0,3 % und insbesondere von weniger als 0,15 % Wasser auf.

- 5 Wie aus Fig. 7 zu entnehmen ist, bleiben erfindungsgemäße o-Acetylsalicylate, welche einen Restfeuchtegehalt von weniger als 0,3 % aufweisen, bei einer Temperatur von 25°C über einen Zeitraum von 8 Wochen hinsichtlich ihres Anteils an freier Salicylsäure nahezu unverändert, während o-Acetylsalicylate mit einem Restfeuchtegehalt von beispielsweise mehr als 0,4 % einem beachtlichen Abbau und
- 10 Anstieg des Anteils an freier Salicylsäure unterliegen. Somit erweisen sich die erfindungsgemäßen o-Acetylsalicylate bei Raumtemperatur oder unter Kühlung als über lange Zeit stabil.

- Die erfindungsgemäßen o-Acetylsalicylate können nach folgendem Verfahren
- 15 hergestellt werden. Alle Ausgangsverbindungen sind gewerblich erhältlich. Die erfindungsgemäß verwendbaren Aminosäuren können in der L- oder in der D-Konfiguration auftreten oder auch als Gemisch von D- und L-Form. Der Begriff „Aminosäuren“ bezeichnet erfindungsgemäß insbesondere die in der Natur vorkommenden  $\alpha$ -Aminosäuren, umfasst darüber hinaus aber auch deren Homologe,
- 20 Isomere und Derivate. Als Beispiel für Isomere können Enantiomere genannt werden. Derivate können beispielsweise mit Schutzgruppen versehene Aminosäuren sein. Als typische Beispiele für basische Aminosäuren seien genannt: Lysin, Arginin, Ornithin, Diaminobuttersäure.

- 25 Gemäß der vorliegenden Erfindung werden Lösungen der Reaktionspartner, d.h. von o-Acetylsalicylsäure und der entsprechenden Aminosäure, bei einer Temperatur unterhalb von 30°C, vorzugsweise von 20 bis 25°C, unter Normaldruck möglichst rasch zusammengegeben und zu einer homogenen Phase vermischt. Als Lösungsmittel für die Reaktionspartner kommen Wasser beziehungsweise mit
- 30 Wasser mischbare organische Lösungsmittel wie beispielsweise Alkohole wie

Methanol, Ethanol oder iso-Propanol, insbesondere Ethanol, Ether wie Tetrahydrofuran (THF) oder Ketone wie Aceton in Frage.

Die Reaktionspartner werden in solchen Mengen eingesetzt, dass die basische Aminosäure in leichtem Überschuss vorliegt. Erfindungsgemäß bevorzugt ist ein Verhältnis von o-Acetylsalicylsäure zu Aminosäure von 1:1,05 bis 1:1,5, wobei ein Verhältnis von o-Acetylsalicylsäure zu Aminosäure von 1:1,05 bis 1:1,2 besonders bevorzugt ist.

Gemäß der vorliegenden Erfindung sollte die o-Acetylsalicylsäurelösung einen Gehalt von 1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 10 Gew.-% und insbesondere bevorzugt von 6 bis 8 Gew.-% o-Acetylsalicylsäure aufweisen. Die Lösung der basischen Aminosäure sollte einen Gehalt von 10 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise 15 bis 35 Gew.-% und insbesondere bevorzugt von 20 bis 30 Gew.-% Aminosäure aufweisen.

Aus der so hergestellten homogenen Mischung erfolgt anschließend, gegebenenfalls unter Zusatz von Impfkristallen, unter Zugabe eines deutlichen Überschusses an Aceton im Vergleich zu den Reaktionspartnern, beispielsweise eines 20 bis 50 %-igen, vorzugsweise eines 30 bis 40 %-igen Überschusses, die Kristallisation der erfindungsgemäßen Zusammensetzung. Es ist gemäß der vorliegenden Erfindung sehr wichtig, dass die Temperatur der Kristallisationsphase in möglichst engen Grenzen gehalten wird. Die Temperatur darf 40°C nicht übersteigen und sollte vorzugsweise unterhalb von 35°C gehalten werden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist eine Temperatur unterhalb von 25°C, insbesondere von 0°C. Als Impfkristalle können Kristalle des gewünschten Produkts, beispielsweise Aspisol<sup>®</sup>-Kristalle, verwendet werden. Die Kristallisation erfolgt unter Normaldruck.

Ebenso wichtig ist beim erfindungsgemäßen Verfahren das Einhalten einer bestimmten Rührenergie während der Kristallisation. Die homogene Mischung der Ausgangsprodukte darf nur sanft gerührt werden. Die anzulegende Rührenergie sollte

14  
15

nicht größer als 0,1 W pro Liter Reaktionsmedium sein. Erfindungsgemäß bevorzugt ist eine angelegte Rührenergie von 0,04 bis 0,06 W pro Liter Reaktionsmedium. Als Rührer kommen alle herkömmlichen entsprechend regulierbaren Rührgeräte wie beispielsweise ein Rührwerkbehälter mit Stromstörer in Betracht.

5

Die Lösung sollte zur Kristallisation nicht länger als 20 Stunden unter den vorstehend angegebenen Bedingungen gehalten werden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist eine Kristallisationsdauer von weniger als 10 Stunden unter den vorstehend angegebenen Bedingungen, wobei ein Zeitraum von 1 bis 8 Stunden besonders bevorzugt ist.

10

Auf Wunsch kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung auch Glycin enthalten. Die Menge an Glycin ist frei wählbar. Erfindungsgemäß bevorzugt ist ein Anteil von 5 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt von 5 bis 15 Gew.-% und insbesondere bevorzugt von 10 Gew.-% Glycin, in der Reaktionslösung.

15

Das Glycin kann gemäß der vorliegenden Erfindung als Lösung in Wasser oder einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, wobei als organische Lösungsmittel die vorstehend beschriebenen Lösungsmittel verwendet werden können, der Reaktionsmischung aus den Reaktionspartnern zugegeben werden. Glycin verhält sich gegenüber diesen Reaktionspartnern inert. Unter den vorstehend genannten erfindungsgemäßen Bedingungen lassen sich dadurch Kristallisationsvorgänge der beiden Feststoffe (o-Acetylsalicylat und Glycin) aus der homogenen Phase führen (Cokristallisation).

20

25

Das Glycin kann gemäß der vorliegenden Erfindung aber auch in Form einer Suspension zu einer bereits kristallisierten Suspension des o-Acetylsalicylats gegeben werden. Die Glycin-Suspension kann auf herkömmliche Weise hergestellt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Herstellung einer Glycin-Suspension aus einem Lösungsmittelgemisch aus Wasser und einem Alkohol wie beispielsweise Ethanol.

30

Die Art der Zugabe des Glycins hat keinen Einfluss auf die Eigenschaften der erfindungsgemäßen Zusammensetzung. Es ist zu bemerken, dass der Zusatz von Glycin zu den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen nicht erforderlich ist. Insbesondere hat die Anwesenheit von Glycin keinen Einfluss auf die Stabilität der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen.

Das Kristallisat wird anschließend auf herkömmliche Weise isoliert, beispielsweise durch Filtrieren oder Zentrifugieren. Der Feststoff wird mehrfach mit organischen Lösungsmitteln gewaschen, wobei erfindungsgemäß Alkohole wie beispielsweise Ethanol und/oder Ketone wie Aceton oder Mischungen von Alkoholen oder Ketonen, beispielsweise Mischungen von Ethanol und Aceton, oder die Verwendung verschiedener derartiger Lösungsmittel bevorzugt ist.

Der Feststoff wird anschließend unter vermindertem Druck getrocknet. Hierbei sollte die Temperatur unter 50°C, vorzugsweise unter 40°C und besonders bevorzugt unter 35°C gehalten werden. Es sollte ein Druck von weniger als 50 mbar, vorzugsweise von weniger als 30 mbar an den Feststoff angelegt werden. Die Trocknung kann unter herkömmlichen Bedingungen erfolgen, beispielsweise in einem Trockengerät.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann auch vollständig unter sterilen Bedingungen durchgeführt werden. Die hierfür erforderlichen Abweichungen von der obigen Vorgehensweise beispielsweise hinsichtlich Sterilisierung der Ausgangsverbindungen sowie der eingesetzten Apparaturen sind dem Fachmann bekannt.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können als Analgetikum, Antipyretikum, Antirheumatikum, sowie als nichtsteroidale entzündungshemmende Wirkstoffe beispielsweise zur Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Neuralgien, Myalgien und Migräne eingesetzt werden. Insbesondere können sie aber auch als Thrombozytenaggregationshemmer in der Prävention und Therapie kardio- und cerebrovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden (z.B. bei

18  
96

ischämischen Herzkrankheiten, Schlaganfall (Stroke), stabiler und instabiler Angina pectoris, akutem Myokardinfarkt, Bypass-Operationen, PTCA, Stent-Implantation). Weitere Anwendungsgebiete sind die Stimulierung des Immunsystems bei HIV-Patienten und die Tumorphylaxe (z.B. Kolon-, Oesophagus- oder Lungenkarzinom), Verlangsamung des kognitiven Verfalls bei dementiellem Syndrom (z.B. Alzheimer-Erkrankung), Hemmung der Gallensteinbildung sowie die Behandlung von diabetischen Erkrankungen.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthalten, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in einer besonderen Ausführungsform der Erfindung außer den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen auch einen oder mehrere weitere pharmazeutische Wirkstoffe in wirksamen Mengen enthalten, insbesondere einen oder mehrere ADP-Rezeptorantagonisten (z.B. Ticlopidin und Clopidogrel), GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (z.B. Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban, Orofiban, Xenilofiban und Sibrafiban), Phosphodiesterasehemmer (z.B. Dipyridamol), Thrombin-Rezeptorantagonisten (z.B. Hirudin, Hirulog und Argatroban), Faktor Xa-Inhibitoren (z.B. Antistatin, DX-9065 und Penta-saccharide), HMG-CoA-Rezeptorantagonisten (z.B. Simvastatin und Cerivastatin) und/oder Calciumantagonisten (z.B. Nifedipin).

- Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht.
- 5
- 10 Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral oder parenteral. Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.
- Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. magensaftresistente Überzüge, FDT (Fast dissolve Tabletten), Brausetabletten, Kautabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen.
- 15
- 20 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emul-
- 25 sionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.
- Die topische Applikation in Form von Suppositorien oder von transdermalen Systemen (z.B. Pflaster, ETS-Systeme) sowie in Cremes, Salben, Gelen, Sprays oder gelöst in organischen oder anorganischen Lösungsmitteln sind weitere Anwendungsmöglichkeiten.
- 30

16  
17

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiemittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

### Beispiele

Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand von nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen näher dargestellt. Soweit nicht anderweitig angegeben, beziehen sich  
5 alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

#### Beispiel 1: Lysinacetylsalicylat

In einem sterilen und pyrogenfreien Rührwerkbehälter mit Stromstörer gibt man über  
10 einen Sterilfilter eine pyrogenfreie Lösung von 9,9 kg o-Acetylsalicylsäure in 120 kg Ethanol. Bei 20 bis 25 °C fügt man innerhalb kurzer Zeit eine sterilfiltrierte pyrogenfreie Lösung von 9,0 kg Lysinhydrat in 26,5 kg pyrogenfreiem Wasser hinzu und mischt die Lösungen, so dass eine Temperatur von 30°C nicht überschritten wird. Es werden 50 g an Impfkristallen hinzugefügt und die bereits kristallisierende Mischung  
15 unter Kühlen auf 0°C mit 120 kg sterilfiltriertem Aceton versetzt. Man lässt unter sanftem Rühren bei 0°C eine bis acht Stunden kristallisieren. Das Kristallisat wird unter aseptischen Bedingungen auf einem Filter oder einer Zentrifuge isoliert. Das feuchte Produkt wird auf einem Trennapparat mehrfach mit Ethanol gewaschen. Das feuchte Produkt wird unter aseptischen Bedingungen in einen Trockner überführt und  
20 darin bei einem Druck von weniger als 30 mbar bei einer Temperatur von nicht mehr als 40°C getrocknet.

Es wurden 89 bis 94 % des gewünschten Produkts erhalten, das einen Restfeuchtegehalt von 0,10 bis 0,15 % aufwies.  
25

#### Beispiel 2: D,L-Lysinacetylsalicylat mit 10 % Glycin

In einem sterilen und pyrogenfreien Rührwerkbehälter mit Stromstörer gibt man über  
30 einen Sterilfilter eine pyrogenfreie Lösung von 9,9 kg o-Acetylsalicylsäure in 145 kg Ethanol. Bei 20 bis 25°C fügt man innerhalb kurzer Zeit eine sterilfiltrierte pyrogenfreie Lösung von 9,0 kg D,L-Lysinhydrat und 2,4 kg Glycin in 35 kg pyrogenfreiem

Wasser hinzu und mischt die Lösungen, so dass eine Temperatur von 30°C nicht überschritten wird. Es werden 50 g an Impfkristallen hinzugefügt und die bereits kristallisierende Mischung unter Kühlen auf 0°C mit 120 kg sterilfiltriertem Aceton versetzt. Man lässt unter sanftem Rühren bei 0°C eine bis acht Stunden kristallisieren.

5 Das Kristallisat wird unter aseptischen Bedingungen auf einem Filter oder einer Zentrifuge isoliert. Das feuchte Produkt wird auf einem Trennapparat mehrfach nacheinander mit Ethanol und Aceton gewaschen. Das feuchte Produkt wird unter aseptischen Bedingungen in einen Trockner überführt und darin bei einem Druck von weniger als 30 mbar bei einer Temperatur von nicht mehr als 40°C getrocknet.

10

Es wurden 90 bis 95 % des gewünschten Produkts erhalten, das einen Restfeuchtegehalt von 0,10 bis 0,15 % aufwies.

**Beispiel 3: D,L-Lysinacetylsalicylat mit 10 % Glycin**

15

In einem sterilen und pyrogenfreien Rührwerkbehälter mit Stromstörer gibt man über einen Sterilfilter eine pyrogenfreie Lösung von 9,9 kg o-Acetylsalicylsäure in 120 kg Ethanol. Bei 20 bis 25°C fügt man innerhalb kurzer Zeit eine sterilfiltrierte pyrogenfreie Lösung von 9,0 kg Lysinhydrat in 26,5 kg pyrogenfreiem Wasser hinzu und

20 mischt die Lösungen, so dass eine Temperatur von 30°C nicht überschritten wird. Es werden 50 g an Impfkristallen hinzugefügt und die bereits kristallisierende Mischung unter Kühlen auf 0°C mit 120 kg sterilfiltriertem Aceton versetzt. Man lässt unter sanftem Rühren bei 0°C eine bis acht Stunden kristallisieren. In einem separaten sterilen und pyrogenfreien Rührwerkbehälter wird eine aseptische Suspension von

25 2,1 kg Glycin in 8 kg pyrogenfreiem Wasser und 25 kg Ethanol hergestellt. Diese wird in die Salicylatsuspension gegeben. Das Kristallgemisch wird unter aseptischen Bedingungen auf einem Filter oder einer Zentrifuge isoliert. Das feuchte Produkt wird auf einem Trennapparat mehrfach mit Ethanol gewaschen. Das feuchte Produkt wird unter aseptischen Bedingungen in einen Trockner überführt und darin bei einem Druck von

30 weniger als 30 mbar bei einer Temperatur von nicht mehr als 40°C getrocknet.

Es wurden 89 bis 94 % des gewünschten Produkts erhalten, das einen Restfeuchtegehalt von 0,10 bis 0,15 % aufwies.

#### Bestimmung der Korngrößenverteilung

5

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sowie handelsübliches Aspisol® (von der Firma Bayer AG vertrieben) wurden in einem Malvern 2600 D-Messgerät der Firma Malvern unter folgenden Standardbedingungen untersucht.

10

Das Messgerät Malvern 2600 besteht aus einem He/Ne-Laser, einer Messküvette mit thermostatisierbarem Vorratsbehälter-System, Fourier-Linsen und Multielement-Detektor. Die gemessenen Lichtintensitäten werden in eine Korngrößenverteilung umgesetzt. Die Ausrichtung von Laser und Linse wird vor jeder Messung manuell eingestellt und das Meßgerät durch eine Leerwertmessung kontrolliert. Die Leerwertimpulse dürfen einen Höchstwert von 20 pro Detektorelement nicht überschreiten.

15

Die zu untersuchende Probe wird von Hand ca. 15 s geschüttelt; anschließend wird mit einem Spatel eine Probe entnommen. Die Probenmenge richtet sich nach dem zulässigen Obscuration-Bereich (0,1-0,3) des Messgerätes. Die entnommene Probe wird mit einem üblichen Dispergiermittel wie Baysilon M10® (Firma Bayer AG) schonend (durch Einrühren mit einem Glasstab) in einem Becherglas vordispergiert und anschließend in den Vorratsbehälter des Messgerätes, welcher ebenfalls mit dem Dispergiermittel gefüllt ist, eingefüllt. Das Becherglas wird mit dem Dispergiermittel vollkommen ausgespült, um die repräsentative Probenahme zu gewährleisten.

20

Die Messung erfolgt mit einer eingestellten Brennweite von 300mm, einer Thermostatisierung von 20°C und einem zulässigen Obscuration-Bereich von 0,1-0,3.

25

Das Produkt wird nach Ultraschallzeiten von 0, 15 und 60 Sekunden vermessen. Der Ultraschallfinger befindet sich dazu im Vorratsgefäß des Produktumlaufs. Die Suspension wird in einem geschlossenen Kreislauf durch die Messküvette gepumpt.

30

18  
19

Die vom Detektor registrierten Signale werden ausgewertet und in die Korngrößenverteilung umgerechnet.

Die so erhaltenen Ergebnisse sind in Fig.1 und 2 dargestellt.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung, umfassend ein Salz von o-Acetylsalicylsäure mit einer basischen Aminosäure, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz bei einer mit  
5 einem Malvern 2600D-Gerät unter Standardbedingungen gemessenen Korngrößenverteilung eine mittlere Korngröße oberhalb einer Korngröße von 160 µm und einen Anteil von mehr als 60 % der Teilchen mit einer Korngröße in einem Bereich von 100 bis 200 µm aufweist.
- 10 2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz bei einer mit einem Malvern 2600D-Gerät unter Standardbedingungen gemessenen Korngrößenverteilung eine mittlere Korngröße oberhalb einer Korngröße von 170 µm und einen Anteil von mehr als 70 % der Teilchen mit einer Korngröße in einem Bereich von 100 bis 200 µm aufweist.
- 15 3. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die basische Aminosäure aus der Gruppe, bestehend aus Lysin, Arginin, Histidin, Ornithin oder Diaminobuttersäure, ausgewählt ist.
- 20 4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die basische Aminosäure Lysin ist.
5. Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich einen Anteil von 5 bis 15 Gew.-% Glycin umfasst.  
25
6. Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich einen Anteil von 10 Gew.-% Glycin umfasst.
- 30 7. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, umfassend das rasche Zusammengeben von Lösungen von

- 5 o-Acetylsalicylsäure und einer basischen Aminosäure in Wasser oder einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur unterhalb von 30°C unter Normaldruck, so dass die Aminosäure in der Reaktionslösung im leichten Überschuss vorliegt, die Zugabe von Aceton und  
10 gegebenenfalls von Impfkristallen bei einer Temperatur unterhalb von 40°C bei Normaldruck, Rühren für nicht länger als 20 Stunden bei einer Rührenergie von nicht mehr als 0,1 W pro Liter Reaktionsmedium, Isolierung des Feststoffs, Waschen mit einem organischen Lösungsmittel und Trocknen bei einer Temperatur unterhalb von 50°C bei einem Druck unterhalb von  
15 50 mbar, sowie gegebenenfalls die Zugabe von 5 bis 30 Gew.-% Glycin als Lösung in Wasser oder in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel zur Reaktionslösung oder als Suspension zu einer kristallisierten Suspension des o-Acetylsalicylats.
- 15 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösungen von o-Acetylsalicylsäure und einer basischen Aminosäure bei einer Temperatur von 20 bis 25°C unter Normaldruck zusammengegeben werden.
- 20 9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis von o-Acetylsalicylsäure zu Aminosäure in der Reaktionslösung von 1:1,05 bis 1:1,2 beträgt.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass ein 30 bis 40 %-iger Überschuss an Aceton zugegeben wird.
- 25 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperatur während und nach der Zugabe von Aceton 0°C beträgt.
- 30 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass nach der Zugabe von Aceton für 1 bis 8 Stunden gerührt wird.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Rührenergie 0,04 bis 0,06 W pro Liter Reaktionsmedium beträgt.
- 5 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass bei einer Temperatur unterhalb von 35°C getrocknet wird.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass bei einem Druck von weniger als 30 mbar getrocknet wird.
- 10 16. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass 10 Gew.-% Glycin zugegeben werden.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren unter sterilen Bedingungen durchgeführt wird.
- 15 18. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 6.
- 20 19. Arzneimittel nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass es einen oder mehrere weitere pharmazeutische Wirkstoffe, insbesondere einen oder mehrere ADP-Rezeptorantagonisten, GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Phosphodiesterasehemmer, Thrombin-Rezeptorantagonisten, Faktor Xa-Inhibitoren, HMG-CoA-Rezeptorantagonisten und/oder Calciumantagonisten, enthält.
- 25 20. Verwendung von Zusammensetzungen gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Arthritis, Neuralgien, Myalgien und/oder Migräne.
- 30 21. Verwendung von Zusammensetzungen gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von

~~20~~  
21

myocardialen Infarkt, Schlaganfall, ischämischen Herzkrankheiten, Angina pectoris, Bypass-Operationen, PTCA und/oder Stent-Implantation.

FIG. 1

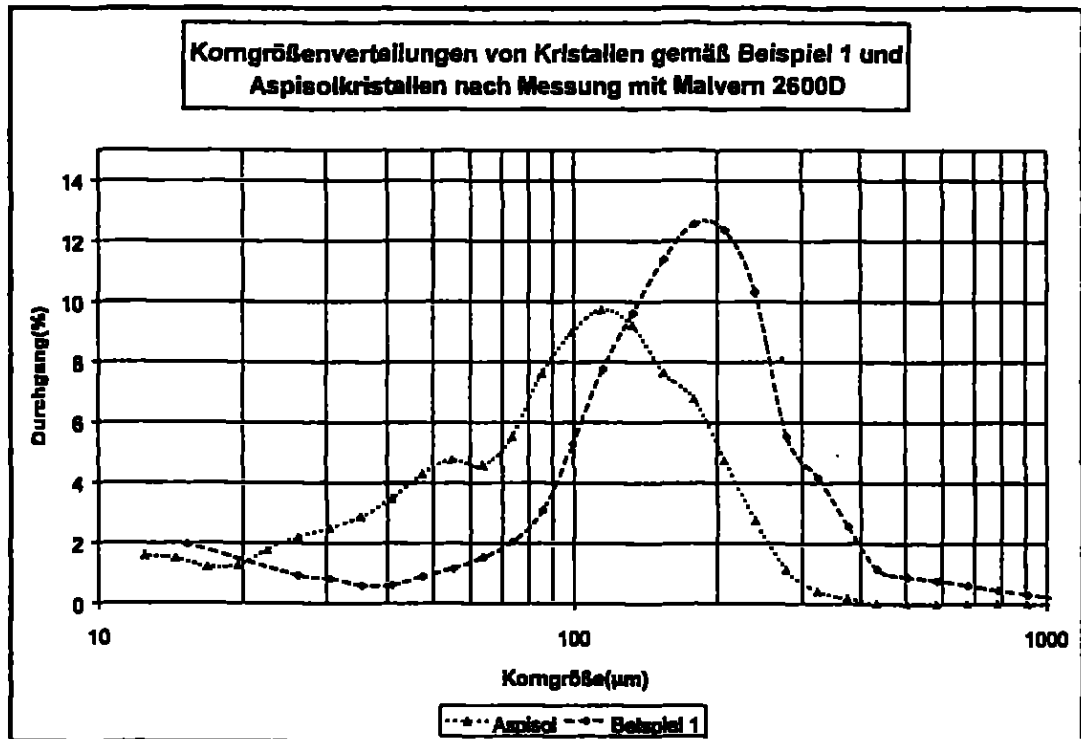


FIG. 2

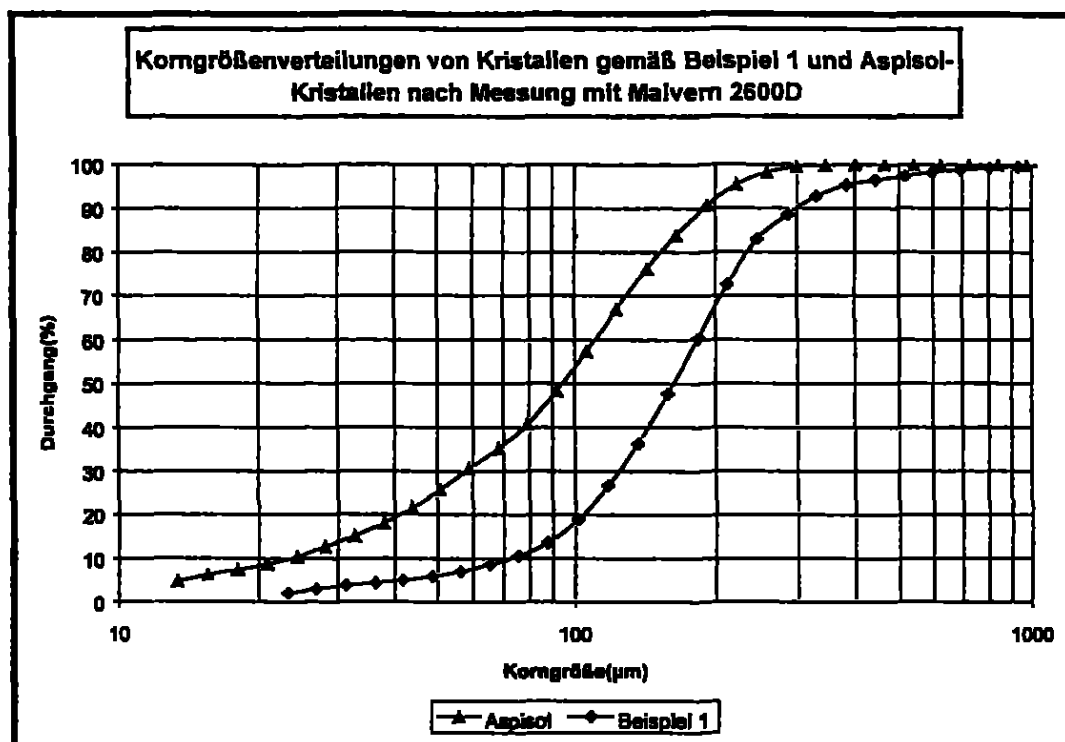


FIG. 3

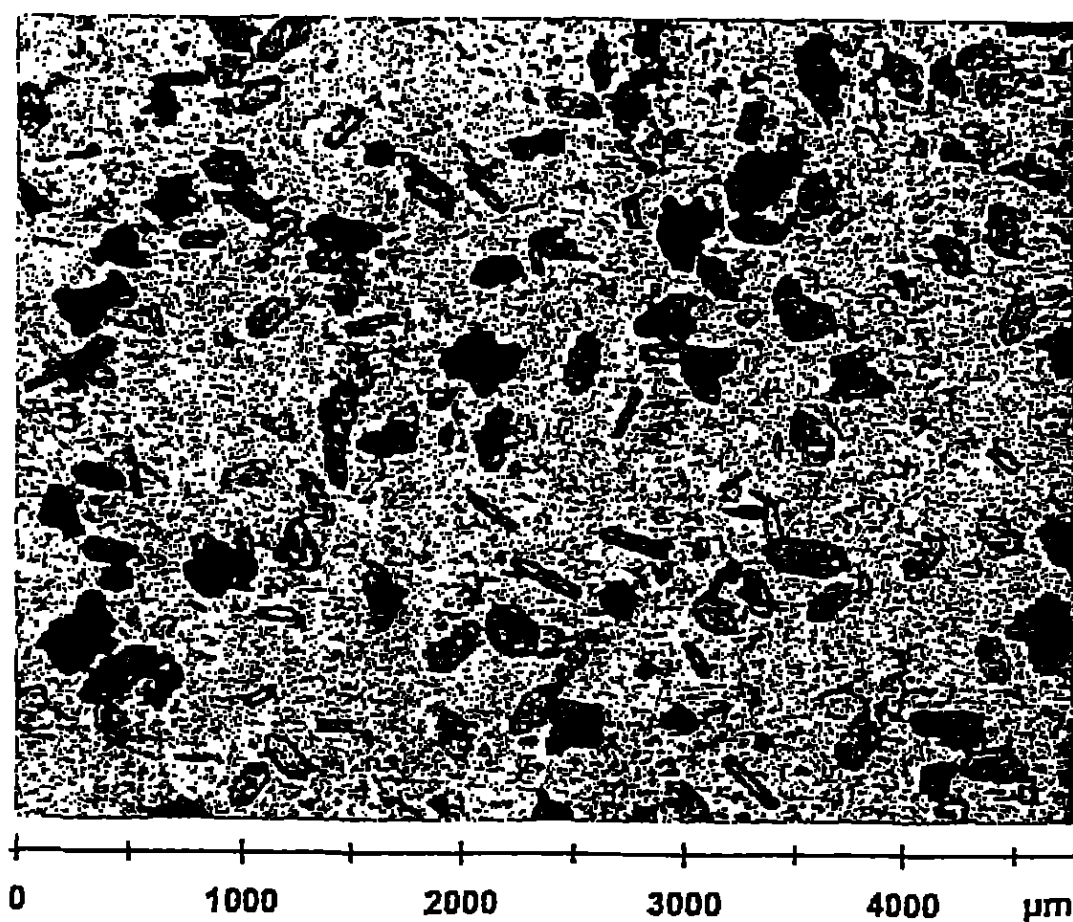


FIG. 4



FIG. 5

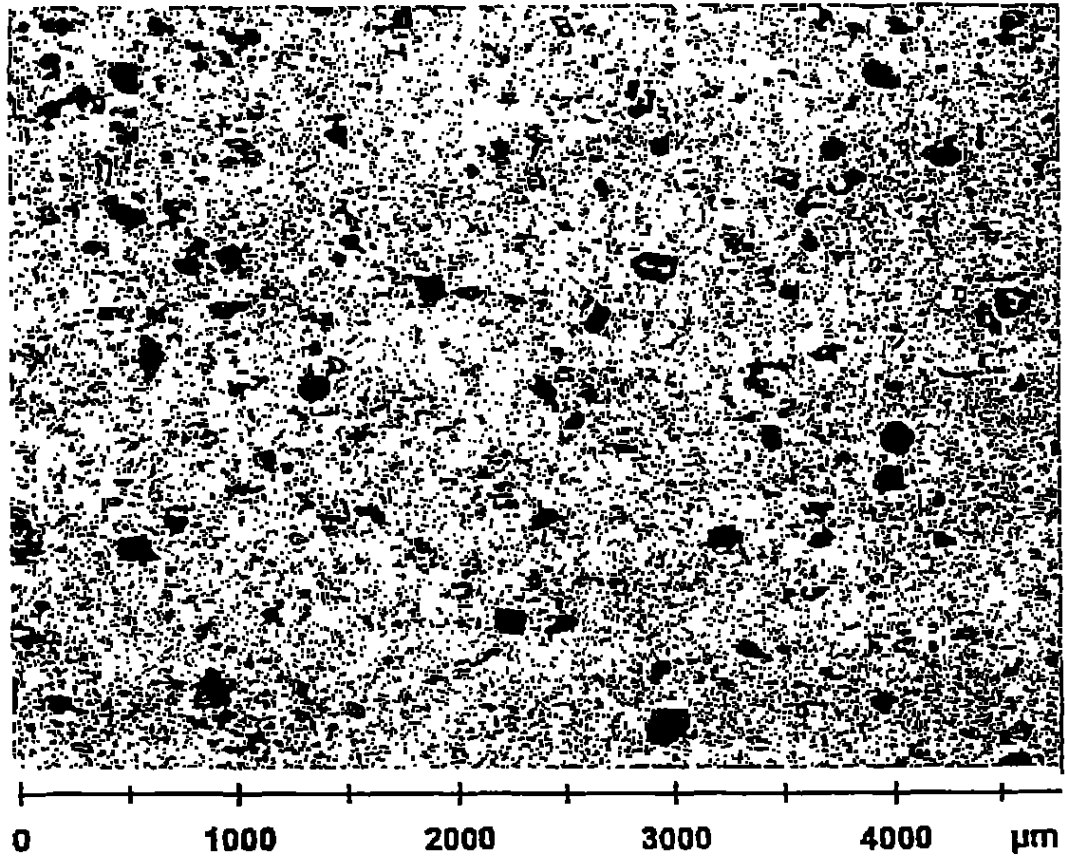


FIG. 6

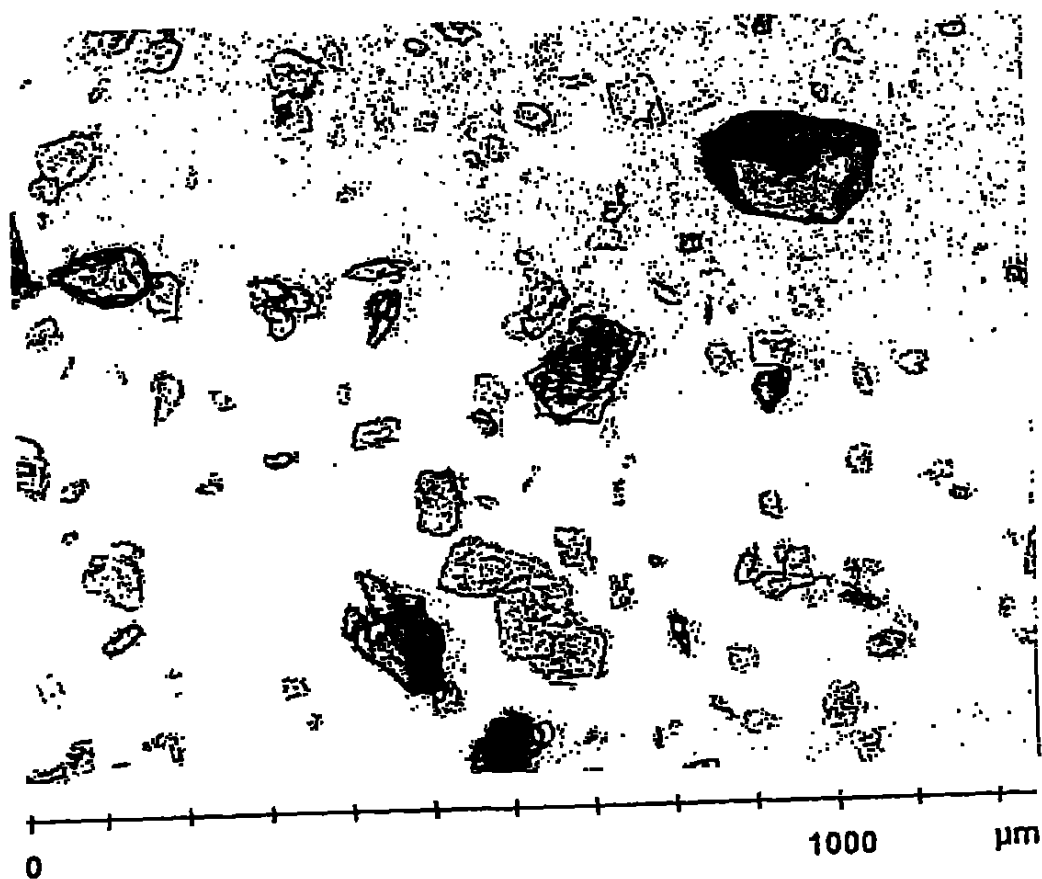
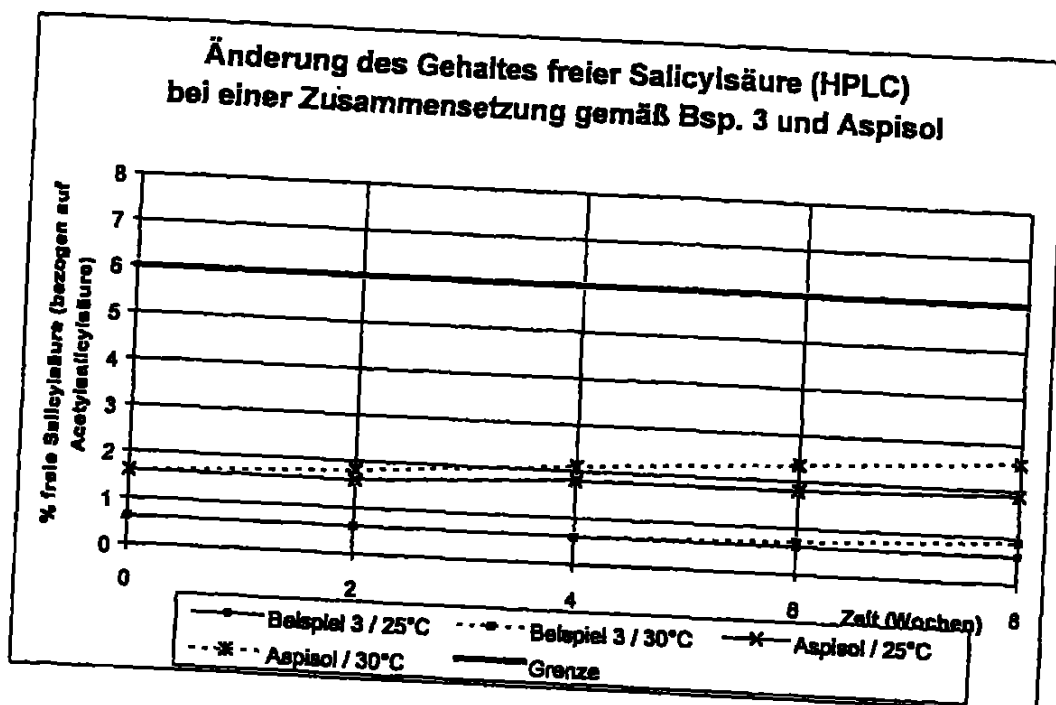


FIG. 7

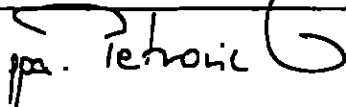
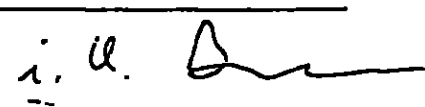


|         |                                                                                                                                                                                                      |                                                                  |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 0       | Vom Anmeldeamt auszufüllen                                                                                                                                                                           |                                                                  |
| 0-1     | Internationales Aktenzeichen.                                                                                                                                                                        | NEUANMELDUNG                                                     |
| 0-2     | Internationales Anmeldedatum                                                                                                                                                                         | 11. Juli 2001                                                    |
| 0-3     | Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"                                                                                                                                             |                                                                  |
| 0-4     | Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag                                                                                                                                                                     |                                                                  |
| 0-4-1   | erstellt durch Benutzung von                                                                                                                                                                         | PCT-EASY Version 2.91<br>(aktualisiert 01.01.2001)               |
| 0-5     | Antragsersuchen<br>Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird |                                                                  |
| 0-6     | (Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt                                                                                                                                                                  | Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)                             |
| 0-7     | Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts                                                                                                                                                              | LEA34700-WO                                                      |
| I       | Bezeichnung der Erfindung                                                                                                                                                                            | STABILE SALZE VON O-ACETYLSALICYLSÄURE MIT BASISCHEN AMINOSÄUREN |
| II      | Anmelder                                                                                                                                                                                             |                                                                  |
| II-1    | Diese Person ist                                                                                                                                                                                     | nur Anmelder                                                     |
| II-2    | Anmelder für                                                                                                                                                                                         | Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US                      |
| II-4    | Name                                                                                                                                                                                                 | BAYER AKTIENGESELLSCHAFT                                         |
| II-5    | Anschrift:                                                                                                                                                                                           | D-51368 Leverkusen<br>Deutschland                                |
| II-6    | Staatsangehörigkeit (Staat)                                                                                                                                                                          | DE                                                               |
| II-7    | Sitz/Wohnsitz (Staat)                                                                                                                                                                                | DE                                                               |
| II-8    | Telefonnr.                                                                                                                                                                                           | 0214 30 71166                                                    |
| II-9    | Telefaxnr.                                                                                                                                                                                           | 0214 30 53482                                                    |
| III-1   | Anmelder und/oder Erfinder                                                                                                                                                                           |                                                                  |
| III-1-1 | Diese Person ist                                                                                                                                                                                     | Anmelder und Erfinder                                            |
| III-1-2 | Anmelder für                                                                                                                                                                                         | Nur US                                                           |
| III-1-4 | Name (FAMILIENNAME, Vorname)                                                                                                                                                                         | FRANCKOWIAK, Gerhard                                             |
| III-1-5 | Anschrift:                                                                                                                                                                                           | Henselweg 10<br>D-42115 Wuppertal<br>Deutschland                 |
| III-1-6 | Staatsangehörigkeit (Staat)                                                                                                                                                                          | DE                                                               |
| III-1-7 | Sitz/Wohnsitz (Staat)                                                                                                                                                                                | DE                                                               |

29  
30

|         |                              |                                                                                                                    |
|---------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| III-2   | Anmelder und/oder Erfinder   |                                                                                                                    |
| III-2-1 | Diese Person ist             | Anmelder und Erfinder                                                                                              |
| III-2-2 | Anmelder für                 | Nur US                                                                                                             |
| III-2-4 | Name (FAMILIENNAME, Vorname) | APPOLT, Hubert                                                                                                     |
| III-2-5 | Anschrift:                   | Hohenstein 94<br>D-51515 Kürten<br>Deutschland                                                                     |
| III-2-6 | Staatsangehörigkeit (Staat)  | DE                                                                                                                 |
| III-2-7 | Sitz/Wohnsitz (Staat)        | DE                                                                                                                 |
| III-3   | Anmelder und/oder Erfinder   |                                                                                                                    |
| III-3-1 | Diese Person ist             | Anmelder und Erfinder                                                                                              |
| III-3-2 | Anmelder für                 | Nur US                                                                                                             |
| III-3-4 | Name (FAMILIENNAME, Vorname) | LEIFKER, Gregor                                                                                                    |
| III-3-5 | Anschrift:                   | <del>Casella Postale 1243</del><br><del>I-20100 Milano</del><br>Via S. Pertini 3/40<br>20020 Arese (MI)<br>Italien |
| III-3-6 | Staatsangehörigkeit (Staat)  | DE                                                                                                                 |
| III-3-7 | Sitz/Wohnsitz (Staat)        | IT                                                                                                                 |
| III-4   | Anmelder und/oder Erfinder   |                                                                                                                    |
| III-4-1 | Diese Person ist             | Anmelder und Erfinder                                                                                              |
| III-4-2 | Anmelder für                 | Nur US                                                                                                             |
| III-4-4 | Name (FAMILIENNAME, Vorname) | WIRGES, Hans-Peter                                                                                                 |
| III-4-5 | Anschrift:                   | Scheiblerstr. 93<br>D-47800 Krefeld<br>Deutschland                                                                 |
| III-4-6 | Staatsangehörigkeit (Staat)  | DE                                                                                                                 |
| III-4-7 | Sitz/Wohnsitz (Staat)        | DE                                                                                                                 |
| III-5   | Anmelder und/oder Erfinder   |                                                                                                                    |
| III-5-1 | Diese Person ist             | Anmelder und Erfinder                                                                                              |
| III-5-2 | Anmelder für                 | Nur US                                                                                                             |
| III-5-4 | Name (FAMILIENNAME, Vorname) | LEDWOCH, Wolfram                                                                                                   |
| III-5-5 | Anschrift:                   | Zum Stadion 17<br>D-40764 Langenfeld<br>Deutschland                                                                |
| III-5-6 | Staatsangehörigkeit (Staat)  | DE                                                                                                                 |
| III-5-7 | Sitz/Wohnsitz (Staat)        | DE                                                                                                                 |

|        |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IV-1   | Anwalt oder gemeinsamer Vertreter;<br>oder besondere Zustellanschrift<br>Die unten bezeichnete Person ist/wird<br>hiermit bestellt, um den (die) Anmelder<br>vor den internationalen Behörden zu<br>vertreten, und zwar als: | <b>gemeinsamer Vertreter</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| IV-1-1 | Name                                                                                                                                                                                                                         | <b>BAYER AKTIENGESELLSCHAFT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| IV-1-2 | Anschrift                                                                                                                                                                                                                    | <b>D-51368 Leverkusen<br/>Deutschland</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| IV-1-3 | Telefonnr.                                                                                                                                                                                                                   | <b>0214 30 71166</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| IV-1-4 | Telefaxnr.                                                                                                                                                                                                                   | <b>0214 30 53482</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| V      | Bestimmung von Staaten                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| V-1    | Regionales Patent<br>(andere Schutzrechtsarten oder<br>Verfahren sind ggf. in Klammern nach<br>der (den) betreffenden Bestimmung(en)<br>angegeben)                                                                           | <b>AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZW<br/>und jeder weitere Staat, der<br/>Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und<br/>Vertragsstaat des PCT ist<br/>EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder<br/>weitere Staat, der Mitgliedsstaat des<br/>Eurasischen Patentübereinkommens und<br/>Vertragsstaat des PCT ist<br/>EP: AT BE CH&amp;LI CY DE DK ES FI FR GB GR<br/>IE IT LU MC NL PT SE TR und jeder<br/>weitere Staat, der Mitgliedsstaat des<br/>Europäischen Patentübereinkommens und<br/>Vertragsstaat des PCT ist<br/>OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE<br/>SN TD TG und jeder weitere Staat, der<br/>Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat<br/>des PCT ist</b> |
| V-2    | Nationales Patent<br>(andere Schutzrechtsarten oder<br>Verfahren sind ggf. in Klammern nach<br>der (den) betreffenden Bestimmung(en)<br>angegeben)                                                                           | <b>AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ<br/>CA CH&amp;LI CN CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES<br/>FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP<br/>KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA<br/>MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO RU<br/>SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG<br/>US UZ VN YU ZA ZW</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| V-3    | Nationales Patent (Staaten, die dem<br>PCT nach Veröffentlichung dieser<br>PCT-EASY-Version beigetreten sind.)                                                                                                               | <b>und alle weiteren Staaten, die am<br/>Anmeldetag dem PCT angehören.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                  |                                   |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| V-5     | Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen<br>Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 und V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem - Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. |                                                                                                                                                                                  |                                   |
| V-6     | Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | KEINE                                                                                                                                                                            |                                   |
| VI-1    | Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                  |                                   |
| VI-1-1  | Anmeldedatum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 18 Juli 2000 (18.07.2000)                                                                                                                                                        |                                   |
| VI-1-2  | Aktenzeichen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 10034802.5                                                                                                                                                                       |                                   |
| VI-1-3  | Staat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | DE                                                                                                                                                                               |                                   |
| VII-1   | Gewählte internationale Recherchenbehörde                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)                                                                                                                                            |                                   |
| VIII    | Kontrollliste                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Anzahl der Blätter                                                                                                                                                               | Elektronische Datei(en) beigelegt |
| VIII-1  | Antrag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 5                                                                                                                                                                                | -                                 |
| VIII-2  | Beschreibung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 15                                                                                                                                                                               | -                                 |
| VIII-3  | Ansprüche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 4                                                                                                                                                                                | -                                 |
| VIII-4  | Zusammenfassung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1                                                                                                                                                                                | EZABST00.TXT                      |
| VIII-5  | Zeichnung(en)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 7                                                                                                                                                                                | -                                 |
| VIII-7  | INSGESAMT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 32                                                                                                                                                                               |                                   |
|         | Beigelegte Unterlagen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Unterlage(n) in Papierform beigelegt                                                                                                                                             | Elektronische Datei(en) beigelegt |
| VIII-8  | Blatt für die Gebührenberechnung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ✓                                                                                                                                                                                | -                                 |
| VIII-9  | Gesonderte unterzeichnete Vollmacht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ✓                                                                                                                                                                                | -                                 |
| VIII-12 | Prioritätsbeleg(e)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Unterlage(n) VI-1                                                                                                                                                                | -                                 |
| VIII-16 | PCT-EASY-Diskette                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -                                                                                                                                                                                | Diskette                          |
| VIII-18 | Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <Nr.>                                                                                                                                                                            |                                   |
| VIII-19 | Sprache der Int. Anmeldung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Deutsch                                                                                                                                                                          |                                   |
| IX-1    | Unterschrift des Anmelders oder Anwalts                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  i. U.  |                                   |
| IX-1-1  | Name (FAMILIENNAME, Vorname)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | BAYER AKTIENGESELLSCHAFT                                                                                                                                                         |                                   |

ppa. Dr. Wolfgang Petrovicki i.V. Dr. Christof Bull  
VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

|      |                                                                   |  |
|------|-------------------------------------------------------------------|--|
| 10-1 | Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung |  |
|------|-------------------------------------------------------------------|--|

## PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 22.06.2001 07:18:25 AM

|        |                                                                                                                                                                        |        |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 10-2   | Zeichnung(en):                                                                                                                                                         |        |
| 10-2-1 | Eingegangen                                                                                                                                                            |        |
| 10-2-2 | Nicht eingegangen                                                                                                                                                      |        |
| 10-3   | Geändertes Eingangsdatum<br>aufgrund nachträglich, jedoch<br>fristgerecht eingeg. Unterlage(n)<br>oder Zeichnung(en) zur<br>Vervollständigung dieser Int.<br>Anmeldung |        |
| 10-4   | Datum des fristgerechten Eingangs<br>der Berichtigung nach PCT Artikel<br>11(2)                                                                                        |        |
| 10-5   | Internationale Recherchenbehörde                                                                                                                                       | ISA/EP |
| 10-6   | Übermittlung des<br>Recherchenexemplars bis zur<br>Zahlung der Recherchegebühr<br>aufgeschoben                                                                         |        |

## VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

|      |                                                                       |  |
|------|-----------------------------------------------------------------------|--|
| 11-1 | Datum des Eingangs des<br>Aktenexemplars beim Internationalen<br>Büro |  |
|------|-----------------------------------------------------------------------|--|

**Sales estables de ácido o-acetilsalicílico con**  
**aminoácidos básicos**

5        La presente invención se refiere a sales estables de ácido o-acetilsalicílico con aminoácidos básicos, a un procedimiento para su preparación así como a su uso como medicamento.

La actividad analgésica del ácido o-acetilsalicílico  
10 (Aspirin®) se utiliza terapéuticamente desde hace largo tiempo. Así, el ácido o-acetilsalicílico se encuentra utilizado como analgésico, antipirético, antirreumático, así como principio activo antiinflamatorio no esteroideo, por ejemplo para el tratamiento de artritis, neuralgias y  
15 mialgias.

Sin embargo, el ácido o-acetilsalicílico es solo limitadamente soluble y por consiguiente solo es bien adecuado para una administración oral. Pero es sabido (véase el documento JP-A-48056815) que sales de ácido o-  
20 acetilsalicílico con aminoácidos básicos son bien adecuadas para una administración parenteral. Como aminoácidos básicos se utilizan en especial la L-lisina, D,L-lisina o arginina. Puede añadirse una cierta proporción de glicina.

25        Las sales de ácido o-acetilsalicílico con aminoácidos

básicos se utilizan desde hace largo tiempo para diversas indicaciones, como por ejemplo para las indicaciones anteriormente citadas. La buena solubilidad de estos o-acetilsalicilatos representa a este respecto, en especial  
5 en una administración parenteral, una ventaja frente al ácido o-acetilsalicílico. Además, en una administración oral prolongada es de destacar una buena tolerancia a los o-salicilatos.

Un cierto inconveniente de los o-salicilatos radica  
10 hasta ahora en su insuficiente estabilidad. Por un lado resulta de ello una inalterabilidad limitada de los preparados farmacéuticos fabricados a partir de estas sales. Por otro lado, una esterilización dado el caso precisa del principio activo no puede realizarse mediante  
15 una esterilización térmica debido a la insuficiente estabilidad térmica de estas sales, sino que debe realizarse por otros medios como por ejemplo por gasificación con óxido de etileno.

La baja estabilidad de los o-acetilsalicilatos es  
20 atribuible a una retrorreacción conocida por el técnico en la materia del producto a ácido o-acetilsalicílico y al correspondiente aminoácido. El aminoácido reacciona entonces con el ácido o-acetilsalicílico con disociación del grupo acetilo (amidólisis) y liberación de ácido  
25 salicílico. La presencia de ácido salicílico en preparados

farmacéuticos es sin embargo indeseada y por consiguiente debe limitarse a un valor bajo aceptable. Es sabido que esta reacción de degradación es dependiente del pH (F. Moll, Arch. Pharm. 318 (1985), 120-127). Una reducción del  
5 valor del pH conduce a una protonación intensificada del aminoácido liberado, de modo que este no queda disponible o solo muy limitadamente para la reacción subsiguiente con el ácido o-acetilsalicílico. Por consiguiente la amidolisis y con ella la liberación de ácido salicílico se  
10 contiene.

Para aumentar la estabilidad de preparados farmacéuticos que contienen o-acetilsalicilatos se propuso por consiguiente en el pasado la adición de estabilizadores "ácidos", como por ejemplo cloruro cálcico  
15 (véase el documento US-A-4 265 888). La presencia de iones Ca en el producto no es sin embargo inocua para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Se ha postulado igualmente que el contenido de humedad de los productos de o-acetilsalicilato tiene una  
20 notable influencia en su estabilidad. Otro método de aumentar la estabilidad de los o-acetilsalicilatos lo constituiría por consiguiente la reducción del contenido de humedad residual por secado intenso. El secado intensivo a temperatura elevada conduce no obstante debido  
25 a la ya anteriormente mencionada inestabilidad de las

sales a las temperaturas precisas para ello solamente de modo limitado o en absoluto al objetivo deseado.

Ha sido por consiguiente el objetivo de la presente invención proporcionar composiciones que comprendan una  
5 sal de ácido o-acetilsalicílico con un aminoácido básico que presenten una estabilidad elevada y que por consiguiente no presenten los inconvenientes de los o-acetilsalicilatos hasta ahora conocidos en lo que respecta al almacenamiento y/o capacidad de esterilización.

10 Este objetivo se consigue conforme a la presente invención mediante una composición que comprende una sal de ácido o-acetilsalicílico con un aminoácido básico, presentando la sal en una distribución de tamaños de grano medida en condiciones estándar con un aparato Malvern  
15 2600D un tamaño medio de grano superior a un tamaño de grano de 160  $\mu\text{m}$  y una proporción de más del 60% de las partículas con un tamaño de grano en un intervalo de 100 a 200  $\mu\text{m}$ .

Conforme a la invención son preferidas a este  
20 respecto composiciones en las que la sal contenida en ellas de ácido o-acetilsalicílico con un aminoácido básico presenta en una distribución de tamaños de grano medida en condiciones estándar con un aparato Malvern 2600D un tamaño medio de grano superior a un tamaño de grano de 170  
25  $\mu\text{m}$  y una proporción de más del 70% de las partículas con

un tamaño de grano en un intervalo de 100 a 200  $\mu\text{m}$ .

La presente invención se ilustra con más detalle mediante los dibujos adjuntos.

Estos muestran:

- 5 La Fig. 1 una representación gráfica de la distribución de tamaños de grano del o-acetilsalicilato preparado conforme al Ej. 1 en comparación con la distribución de tamaños de grano de un o-acetilsalicilato de uso comercial (Aspisol®),
- 10 La Fig. 2 la integral de las curvas de las distribuciones de tamaños de grano representadas en la Fig. 1 para el Ej. 1 conforme a la invención y Aspisol®,
- 15 Las Fig. 3 y 4 imágenes de cristales de un o-acetilsalicilato conforme al Ej. 1 de la presente invención,
- Las Fig. 5 y 6 imágenes de cristales de Aspisol®. Con los mismos cristales se realizaron los análisis de tamaños de grano representados en la Fig. 1 y 2,
- 20 La Fig. 7 una representación gráfica de la estabilidad a distintas temperaturas. Se indica la variación del contenido de ácido salicílico libre (en %) en un o-acetilsalicilato conforme
- 25

3D  
39

al Ej. 3 de la presente invención y en Aspisol®.

Los o-acetilsalicilatos conforme a la invención se diferencian en su análisis de tamaños de grano clara y ventajosamente de los o-acetilsalicilatos conocidos hasta  
5 ahora. La distribución de tamaños de grano es en los o-acetilsalicilatos conforme a la invención más estrecha y el tamaño medio de grano está desplazado a dimensiones de partícula mayores (véase la Fig. 1 y 2). Esto significa que los o-acetilsalicilatos conforme a la invención están  
10 formados por cristales mayores y conformados homogéneamente (crecidos). Además de una distribución de tamaños de grano más estrecha y un tamaño medio de grano superior los o-acetilsalicilatos conforme a la invención muestran adicionalmente una estructura cristalina bien  
15 marcada (véase la Fig. 3 y 4). En comparación con esto el o-acetilsalicilato de obtención industrial Aspisol® posee una estructura cristalina claramente menos marcada (véase la Fig. 5 y 6).

Las ventajosas propiedades anteriormente descritas  
20 de los o-acetilsalicilatos conforme a la invención conducen sorprendentemente además a que el contenido de humedad residual de los o-acetilsalicilatos conforme a la invención se mantiene extraordinariamente bajo y por consiguiente la retrorreacción anteriormente descrita de  
25 los o-acetilsalicilatos a ácido o-acetilsalicílico y al

39  
40

correspondiente aminoácido puede evitarse. Esto es tanto más sorprendente porque los o-acetilsalicilatos están descritos como higroscópicos. Los o-acetilsalicilatos conforme a la invención presentan sin embargo  
5 sorprendentemente una higroscopicidad reducida. Los o-acetilsalicilatos conforme a la invención son a la misma temperatura claramente más estables que los acetilsalicilatos conocidos con mayor contenido de humedad residual.

10 Las sales conforme a la invención presentan un contenido de humedad residual inferior al 0,4%, preferiblemente inferior al 0,3% y en especial inferior al 0,15% de agua.

Como puede observarse en la Fig. 7, los o-  
15 acetilsalicilatos conforme a la invención que presentan un contenido de humedad residual inferior al 0,3% permanecen prácticamente invariables en lo que respecta a su contenido de ácido salicílico libre a una temperatura de 25°C durante un periodo de tiempo de 8 semanas,  
20 mientras que los o-acetilsalicilatos con un contenido de humedad residual por ejemplo superior al 0,4% experimentan una degradación apreciable y un aumento de la cantidad de ácido salicílico libre. Por consiguiente, los o-acetilsalicilatos conforme a la invención resultan ser  
25 estables durante largo tiempo a temperatura ambiente o

bajo refrigeración.

Los o-acetilsalicilatos conforme a la invención pueden prepararse conforme al siguiente procedimiento. Todos los compuestos de partida pueden obtenerse industrialmente. Los aminoácidos utilizables conforme a la invención pueden estar presentes en la configuración L o en la D o también como mezcla de las formas D y L. El término "aminoácidos" designa conforme a la invención en especial a los  $\alpha$ -aminoácidos de origen natural, pero comprende además también a sus homólogos, isómeros y derivados. Como ejemplo de isómeros pueden indicarse los enantiómeros. Pueden ser derivados por ejemplo aminoácidos provistos de grupos protectores. Como ejemplos típicos de aminoácidos básicos son de mencionar: lisina, arginina, ornitina, ácido diaminobutírico.

Conforme a la presente invención se juntan soluciones de los correactantes, es decir de ácido o-acetilsalicílico y del correspondiente aminoácido, a una temperatura inferior a 30°C, preferiblemente de 20 a 25°C, a presión normal y lo más rápidamente posible y se mezclan hasta formar una fase homogénea. Como disolvente para los correactantes se consideran el agua o disolventes orgánicos miscibles con agua, como por ejemplo alcoholes como metanol, etanol o iso-propanol, en especial etanol, éteres como tetrahidrofurano (THF) o cetonas como acetona.

Los correactantes se utilizan en cantidades tales que el aminoácido básico se encuentre en ligero exceso. Conforme a la invención es preferida una relación de ácido o-acetilsalicílico a aminoácido de 1:1,05 a 1:1,5, siendo  
5 especialmente preferida una relación de ácido o-acetilsalicílico a aminoácido de 1:1,05 a 1:1,2.

Conforme a la presente invención la solución de ácido o-acetilsalicílico presentará un contenido de 1 a 10% en peso, preferiblemente de 5 a 10% en peso y con especial  
10 preferencia de 6 a 8% en peso, de ácido o-acetilsalicílico. La solución del aminoácido básico presentará un contenido de 10 a 40% en peso, preferiblemente de 15 a 35% en peso y con especial preferencia de 20 a 30% en peso, de aminoácido.

15 A partir de la mezcla homogénea así preparada se realiza a continuación, dado el caso añadiendo cristales de siembra, la cristalización de la composición conforme a la invención añadiendo un claro exceso de acetona en comparación con los correactantes, por ejemplo un exceso  
20 del 20 al 50%, preferiblemente del 30 al 40%. Conforme a la presente invención es muy importante mantener la temperatura de la fase de cristalización en límites lo más estrechos posibles. La temperatura no debe sobrepasar 40°C y se mantendrá preferiblemente por debajo de 35°C.  
25 Conforme a la invención es preferida una temperatura

inferior a 25°C, en especial de 0°C. Como cristales de siembra pueden utilizarse cristales del producto deseado, por ejemplo cristales de Aspisol®. La cristalización se realiza a presión normal.

5 Es igualmente importante en el procedimiento conforme a la invención el mantener una determinada energía de agitación durante la cristalización. La mezcla homogénea de los productos de partida debe agitarse solo suavemente. La energía de agitación a aplicar no deberá ser superior  
10 a 0,1 W por litro de medio de reacción. Conforme a la invención es preferida una energía de agitación aplicada de 0,04 a 0,06 W por litro de medio de reacción. Como agitador se consideran todos los aparatos agitadores habituales correspondientemente regulables, como por  
15 ejemplo un recipiente con mecanismo agitador con cortacorrientes.

La solución no deberá mantenerse para la cristalización en las condiciones anteriormente indicadas durante más de 20 horas. Conforme a la invención es  
20 preferida una duración de cristalización inferior a 10 horas en las condiciones anteriormente indicadas, siendo especialmente preferido un periodo de 1 a 8 horas.

La composición conforme a la invención puede contener también si se desea glicina. La cantidad de glicina puede  
25 seleccionarse libremente. Conforme a la invención es

preferida una proporción de 5 a 30% en peso, con especial preferencia de 5 a 15% en peso y con especial preferencia de 10% en peso de glicina en la solución de reacción.

Conforme a la presente invención la glicina puede  
5 añadirse a la mezcla de reacción de los correactantes como solución en agua o en un disolvente orgánico miscible con agua, pudiéndose utilizar como disolvente orgánico los disolventes anteriormente indicados. La glicina se comporta frente a estos correactantes de modo inerte. En  
10 las condiciones conforme a la invención anteriormente indicadas pueden conducirse de este modo procesos de cristalización de ambas sustancias sólidas (o-acetilsalicilato y glicina) en la fase homogénea (cocrystalización).

15 La glicina puede añadirse conforme a la presente invención no obstante también en forma de una suspensión a una suspensión ya cristalizada del o-acetilsalicilato. La suspensión de glicina puede prepararse de modo habitual. Conforme a la invención es preferida la  
20 preparación de una suspensión de glicina a partir de una mezcla de disolventes de agua y un alcohol como por ejemplo etanol.

El tipo de adición de la glicina no tiene influencia alguna en las propiedades de la composición conforme a la  
25 invención. Es de apuntar que la adición de glicina a las

composiciones conforme a la invención no es precisa. En especial, la presencia de glicina no tienen ninguna influencia en la estabilidad de las composiciones conforme a la invención.

5 El cristalizado se aísla a continuación de modo habitual, por ejemplo por filtración o centrifugación. El sólido se lava varias veces con disolventes orgánicos, siendo preferidos conforme a la invención alcoholes como por ejemplo etanol y/o cetonas como acetona o mezclas de  
10 alcoholes o cetonas, por ejemplo mezclas de etanol y acetona, o la utilización de distintos disolventes semejantes.

El sólido se seca a continuación a presión reducida. A este respecto la temperatura se mantendrá por debajo de  
15 50°C, preferiblemente por debajo de 40°C y con especial preferencia por debajo de 35°C. Se aplicará al sólido una presión de menos de 50 mbar, preferiblemente de menos de 30 mbar. El secado puede realizarse en condiciones convencionales, por ejemplo en un aparato secador.

20 El procedimiento conforme a la invención puede llevarse a cabo también totalmente en condiciones estériles. Las divergencias con el modo de proceder anterior precisas para ello, por ejemplo en lo que respecta a la esterilización de los compuestos de partida  
25 así como de los equipos utilizados, son conocidas por el

técnico en la materia.

Las composiciones conforme a la invención pueden utilizarse como analgésico, antipirético, antirreumático, así como principio activo antiinflamatorio no esteroideo, por ejemplo para el tratamiento de enfermedades del ámbito reumático, neuralgias, mialgias y migraña. Pero también pueden utilizarse en especial como inhibidores de la agregación de trombocitos en la prevención y terapia de enfermedades cardio- y cerebrovasculares (p.ej. en enfermedades cardíacas isquémicas, apoplejía cerebral, angina de pecho estable e inestable, infarto agudo de miocardio, operaciones de bypass, PTCA, implantación de dilatadores estenóticos (stents)). Otros campos de aplicación son la estimulación del sistema inmune en pacientes con VIH y la profilaxis de tumores (carcinoma de colon, esófago o pulmón), retardo del declive cognitivo en síndromes demenciales (p.ej, enfermedad de Alzheimer), inhibición de la formación de cálculos biliares así como el tratamiento de enfermedades diabéticas.

A la presente invención pertenecen también preparados farmacéuticos que además de vehículos no tóxicos, inertes, farmacéuticamente adecuados contienen las composiciones conforme a la invención, así como procedimientos para la elaboración de estos preparados.

Las composiciones conforme a la invención pueden dado

el caso estar presentes en uno o varios de los vehículos anteriormente indicados también en forma microencapsulada.

Las composiciones conforme a la invención deben estar presentes en los preparados farmacéuticos anteriormente  
5 mencionados en una concentración de aproximadamente 0,1 a 99,5, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 95% en peso, de la mezcla total.

Los preparados farmacéuticos anteriormente mencionados pueden contener en una forma de realización  
10 especial de la invención además de las composiciones conforme a la invención también uno o varios otros principios activos farmacéuticos en cantidades eficaces, en especial uno o varios antagonistas de receptor de ADP (p.ej. ticlopidina y clopidogrel), antagonistas de  
15 receptor de GPIIb/IIIa (p.ej. abciximab, eptifabitida, tirofiban, orofiban, xemilofiban y sibrafiban), inhibidores de fosfodiesterasa (p.ej. dipiridamol), antagonistas de receptor de trombina (p.ej. hirudina, hirulog y argatroban), inhibidores del factor Xa (p.ej.  
20 antiestatina, DX-9065 y pentasacáridos), antagonistas de receptor de HMG-CoA (p.ej. simvastatina y cerivastatina) y/o antagonistas del calcio (p.ej. nifedipino).

En general ha mostrado ser ventajoso tanto en medicina como en veterinaria administrar el o los  
25 principios activos conforme a la invención en cantidades

totales de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 500, preferiblemente de 5 a 100 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, dado el caso en forma de varias monodosis, para la consecución de los resultados deseados. Una monodosis  
5 contiene el o los principios activos conforme a la invención preferiblemente en cantidades de aproximadamente 1 a aproximadamente 80, en especial de 3 a 30 mg/kg de peso corporal.

El principio activo puede actuar sistémica y/o  
10 localmente. Para este fin puede administrarse de modo adecuado, como p.ej. oral o parenteralmente. Para estas vías de administración el principio activo puede administrarse en formas de administración adecuadas.

Para la administración oral son adecuadas formas de  
15 administración conocidas que liberan el principio activo rápidamente y/o de forma modificada, como p.ej. comprimidos (comprimidos tanto no recubiertos como recubiertos, p.ej. recubrimientos resistentes al jugo gástrico, FDT ("fast dissolve tablets", comprimidos de  
20 disolución rápida), comprimidos efervescentes, comprimidos masticables), cápsulas, grageas, granulados, aglomerados, polvos, emulsiones, suspensiones y soluciones.

La administración parenteral puede realizarse evitando un paso de resorción (intravenosa, intraarterial,  
25 intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o intercalando

una resorción (intramuscular, subcutánea, intracutánea o intraperitoneal). Para administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, los preparados de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados y polvos estériles.

La administración tópica en forma de supositorios o de sistemas transdérmicos (p.ej. emplastos, sistemas ETS) así como en cremas, pomadas, geles, aerosoles o disuelta en disolventes orgánicos o inorgánicos son otras posibilidades de aplicación.

Los principios activos pueden transformarse de modo conocido en las formas de administración mencionadas. Esto se realiza utilizando coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Para esto cuentan entre otros vehículos (p.ej. celulosa microcristalina), disolventes (p.ej. polietilenglicoles líquidos), emulsionantes (p.ej. dodecilsulfato sódico), dispersantes (p.ej. polivinilpirrolidona), biopolímeros sintéticos y naturales (p.ej. albúmina), estabilizadores (p.ej. antioxidantes como ácido ascórbico), colorantes (p.ej. pigmentos inorgánicos como óxidos de hierro) o correctores del sabor y/u olor.

**Ejemplos**

La presente invención se ilustra seguidamente con más detalle mediante ejemplos preferidos no limitantes. En tanto no se indique otra cosa todos los datos  
5 cuantitativos están referidos en porcentajes en peso.

**Ejemplo 1: Acetilsalicilato de lisina**

En un recipiente con mecanismo agitador y cortacorrientes estéril y exento de pirógenos se vertió a través de un filtro de esterilización una solución exenta  
10 de pirógenos de 9,9 kg de ácido o-acetilsalicílico en 120 kg de etanol. A una temperatura de 20 a 25°C se añadió en el transcurso de poco tiempo una solución esterilizada por filtración exenta de pirógenos de 9,0 kg de hidrato de lisina en 26,5 kg de agua exenta de pirógenos y se  
15 mezclaron las soluciones de modo que no se sobrepasase una temperatura de 30°C. Se añadieron 50 g de cristales de siembra y la mezcla que ya cristalizaba se mezcló enfriando a 0°C con 120 kg de acetona esterilizada por filtración. Se dejó cristalizar con agitación suave a 0°C  
20 de una a ocho horas. El cristalizado se aisló en condiciones asépticas en un filtro o una centrífuga. El producto húmedo se lavó varias veces con etanol en un aparato separador. El producto húmedo se transfirió en condiciones asépticas a un secador y se secó en este a una  
25 presión inferior a 30 mbar y a una temperatura no superior

a 40°C.

Se obtuvieron de 89 a 94% del producto deseado que presentaba un contenido de humedad residual de 0,10 a 0,15%.

5      **Ejemplo 2: D,L-Acetilsalicilato de lisina con 10% de glicina**

En un recipiente con mecanismo agitador y cortacorrientes estéril y exento de pirógenos se vertió a través de un filtro de esterilización una solución exenta  
10 de pirógenos de 9,9 kg de ácido o-acetilsalicílico en 145 kg de etanol. A una temperatura de 20 a 25°C se, añadió en el transcurso de poco tiempo una solución esterilizada por filtración exenta de pirógenos de 9,0 kg de hidrato de D,L-lisina y 2,4 kg de glicina en 35 kg de agua exenta de  
15 pirógenos y se mezclaron las soluciones de modo que no se sobrepasase una temperatura de 30°C. Se añadieron 50 g de cristales de siembra y la mezcla que ya cristalizaba se mezcló enfriando a 0°C con 120 kg de acetona esterilizada por filtración. Se dejó cristalizar con agitación suave a  
20 0°C de una a ocho horas. El cristalizado se aisló en condiciones asépticas en un filtro o una centrífuga. El producto húmedo se lavó varias veces con etanol y acetona sucesivamente en un aparato separador. El producto húmedo se transfirió en condiciones asépticas a un secador y se  
25 secó en este a una presión inferior a 30 mbar y a una

51  
52

temperatura no superior a 40°C.

Se obtuvieron de 90 a 95% del producto deseado que presentaba un contenido de humedad residual de 0,10 a 0,15%.

5 Ejemplo 3: D,L-Acetilsalicilato de lisina con 10% de glicina

En un recipiente con mecanismo agitador y cortacorrientes estéril y exento de pirógenos se vertió a través de un filtro de esterilización una solución exenta  
10 de pirógenos de 9,9 kg de ácido o-acetilsalicílico en 120 kg de etanol. A una temperatura de 20 a 25°C se añadió en el transcurso de poco tiempo una solución esterilizada por filtración exenta de pirógenos de 9,0 kg de hidrato de lisina en 26,5 kg de agua exenta de pirógenos y se  
15 mezclaron las soluciones de modo que no se sobrepasase una temperatura de 30°C. Se añadieron 50 g de cristales de siembra y la mezcla que ya cristalizaba se mezcló enfriando a 0°C con 120 kg de acetona esterilizada por filtración. Se dejó cristalizar con agitación suave a 0°C  
20 de una a ocho horas. En un recipiente con mecanismo agitador estéril y exento de pirógenos distinto, se preparó una suspensión aséptica de 2,1 kg de glicina en 8 kg de agua exenta de pirógenos y 25 kg de etanol. Esta se vertió en la suspensión de salicilato. La mezcla de  
25 cristales se aisló en condiciones asépticas en un filtro

52  
53

o una centrífuga. El producto húmedo se lavó varias veces con etanol en un aparato separador. El producto húmedo se transfirió en condiciones asépticas a un secador y se secó en este a una presión inferior a 30 mbar y a una temperatura no superior a 40°C.

Se obtuvieron de 89 a 94% del producto deseado que presentaba un contenido de humedad residual de 0,10 a 0,15%.

Determinación de la distribución de tamaños de grano

10 Las composiciones conforme a la invención así como Aspisol® de uso comercial (vendido por la firma Bayer AG) se ensayaron en un aparato de medición Malvern 2600 D de la firma Malvern en las condiciones estándar siguientes.

El aparato de medición Malvern 2600 D está  
15 constituido por un láser de He/Ne, una cubeta de medición con un sistema de recipiente de aprovisionamiento termostatizable, lentes de Fourier y detector multielementos. Las intensidades de luz medidas se transforman en una distribución de tamaños de grano. La  
20 alineación del láser y la lente se ajusta manualmente antes de cada medición y el aparato de medición se controla mediante una medición de valor de vacío. Los impulsos de valor de vacío no deben sobrepasar un valor máximo de 20 por elemento detector.

25 La muestra a ensayar se agitó a mano durante aprox.

53  
34

- 15 s; a continuación se retiró con una espátula una muestra. La cantidad de muestra depende del intervalo de oscurecimiento admisible (0,1-0,3) del aparato de medición. La muestra retirada se dispersa con suavidad
- 5 previamente (agitando con una varilla de vidrio) con un dispersante habitual como Baysilon M10<sup>®</sup> (firma Bayer AG) en un vaso de precipitados de vidrio y a continuación se introduce en el recipiente de aprovisionamiento del aparato de medición que contiene igualmente dispersante.
- 10 El vaso de precipitados de vidrio se aclara totalmente con el dispersante para garantizar la toma representativa de muestras.

La medición se realiza con una distancia focal de 300 mm, una termostatización de 20°C y un intervalo de

15 oscurecimiento admisible de 0,1-0,3.

El producto se mide tras pulsos de ultrasonidos de 0,15 y 60 segundos. La sonda de ultrasonidos se encuentra para ello en el recipiente de aprovisionamiento del circuito de producto. La suspensión se bombea en circuito

20 cerrado a través de la cubeta de medición. Las señales registradas por el detector se evaluaron y se convirtieron en distribución de tamaños de grano.

Los resultados así obtenidos están representados en la Fig. 1 y 2.

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

**Reivindicaciones**

5

1. Composición que comprende una sal de ácido o-acetilsalicílico con un aminoácido básico, caracterizada porque la sal presenta en una distribución de tamaños de grano medida en condiciones estándar con un aparato Malvern 2600D un tamaño medio de grano superior a un tamaño de grano de 160  $\mu\text{m}$  y una proporción de más del 60% de las partículas con un tamaño de grano en un intervalo de 100 a 200  $\mu\text{m}$ .

15 2. Composición conforme a la reivindicación 1, caracterizada porque la sal presenta en una distribución de tamaños de grano medida en condiciones estándar con un aparato Malvern 2600D un tamaño medio de grano superior a un tamaño de grano de 170  $\mu\text{m}$  y una proporción de más del 20 70% de las partículas con un tamaño de grano en un intervalo de 100 a 200  $\mu\text{m}$ .

3. Composición conforme a una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque el aminoácido básico está 25 seleccionado del grupo constituido por lisina, arginina,

55  
56

histidina, ornitina o ácido diaminobutírico.

4. Composición conforme a la reivindicación 3, caracterizada porque el aminoácido básico es lisina.

5

5. Composición conforme a una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende adicionalmente una proporción de 5 a 15% en peso de glicina.

10

6. Composición conforme a una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende adicionalmente una proporción de 10% en peso de glicina.

7. Procedimiento para la preparación de una  
15 composición conforme a una de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende la combinación rápida de soluciones de ácido o-acetilsalicílico y un aminoácido básico en agua o en un disolvente miscible con agua a una temperatura inferior a 30°C a presión normal, de modo que el aminoácido esté  
20 presente en la solución de reacción en ligero exceso, la adición de acetona y dado el caso cristales de siembra a una temperatura inferior a 40°C a presión normal, agitar no más de 20 horas con una energía de agitación no superior a 0,1 W por litro de medio de reacción, el  
25 aislamiento del sólido, el lavado con un disolvente

orgánico y el secado a una temperatura inferior a 50°C a una presión inferior a 50 mbar, así como dado el caso la adición de 5 a 30% en peso de glicina como solución en agua o en un disolvente orgánico miscible con agua a la  
5 solución de reacción o como suspensión a una suspensión cristalizada del o-acetilsalicilato.

8. Procedimiento conforme a la reivindicación 7, caracterizado porque las soluciones de ácido o-  
10 acetilsalicílico y de un aminoácido básico se combinan a una temperatura de 20 a 25°C a presión normal.

9. Procedimiento conforme a la reivindicación 7 u 8, caracterizado porque la relación de ácido o-  
15 acetilsalicílico a aminoácido en la solución de reacción es de 1:1,05 a 1:1,2.

10. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizado porque se añade un  
20 exceso de 30 a 40% de acetona.

11. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 7 a 10, caracterizado porque la temperatura durante y después de la adición de acetona  
25 asciende a 0°C.

58

25

12. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 7 a 11, caracterizado porque tras la adición de acetona se agita durante 1 a 8 horas.

5 13. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 7 a 12, caracterizado porque la energía de agitación es de 0,04 a 0,06 W por litro de medio de reacción.

10 14. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 7 a 13, caracterizado porque se seca a una temperatura inferior a 35°C.

15 15. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 7 a 14, caracterizado porque se seca a una presión inferior a 30 mbar.

20 16. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 7 a 15, caracterizado porque se añade un 10% en peso de glicina.

17. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 7 a 16, caracterizado porque el procedimiento se realiza en condiciones estériles.

25

18. Medicamento que contiene al menos una composición conforme a una de las reivindicaciones 1 a 6 anteriores.

19. Medicamento conforme a la reivindicación 18, 5 caracterizado porque contiene uno o varios otros principios activos farmacéuticos, en especial uno o varios antagonistas de receptor de ADP, antagonistas de receptor de GPIIb/IIIa, inhibidores de fosfodiesterasa, antagonistas de receptor de trombina, inhibidores del 10 factor Xa, antagonistas de receptor de HMG-CoA y/o antagonistas del calcio.

20. Uso de composiciones conforme a una de las reivindicaciones 1 a 6 anteriores para la fabricación de 15 un medicamento para el tratamiento de artritis, neuralgias, mialgias y/o migraña.

21. Uso de composiciones conforme a una de las reivindicaciones 1 a 6 anteriores para la fabricación de 20 un medicamento para el tratamiento de infarto de miocardio, apoplejía cerebral, enfermedades cardíacas isquémicas, angina de pecho, operaciones de-bypass, PTCA y/o implantación de dilatadores estenóticos.

12  
60

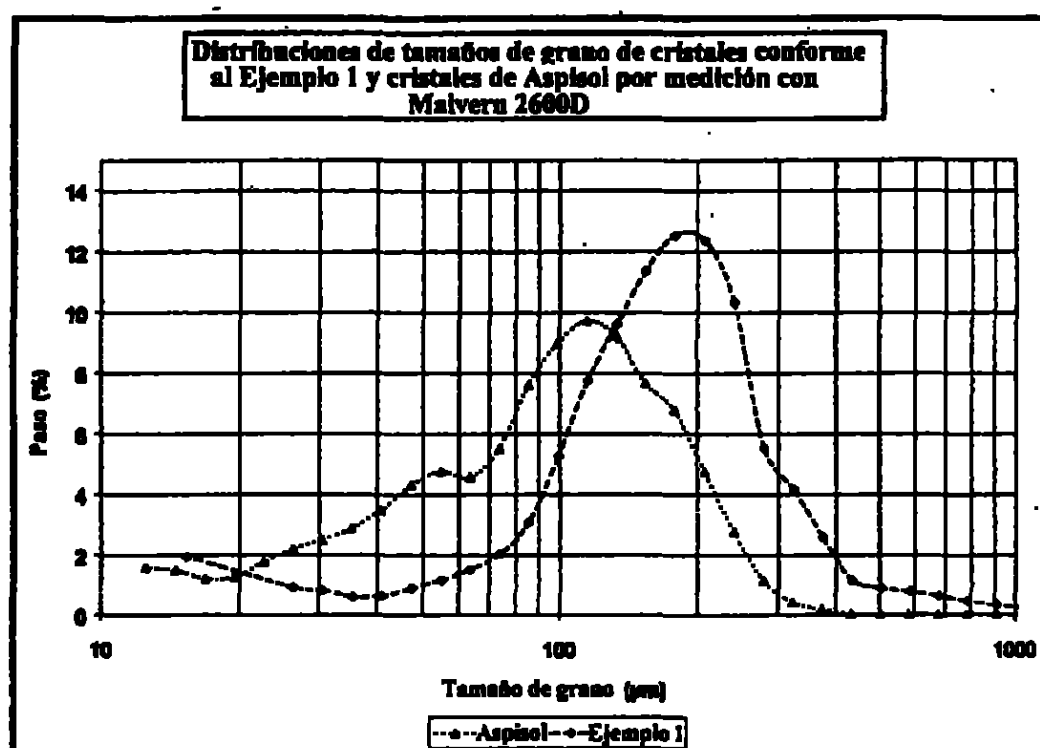
**Sales estables de ácido o-acetilsalicílico con  
aminoácidos básicos**

**Resumen**

La presente invención se refiere a sales estables de ácido o-acetilsalicílico con aminoácidos básicos, a un procedimiento para su preparación así como a su uso como medicamento.

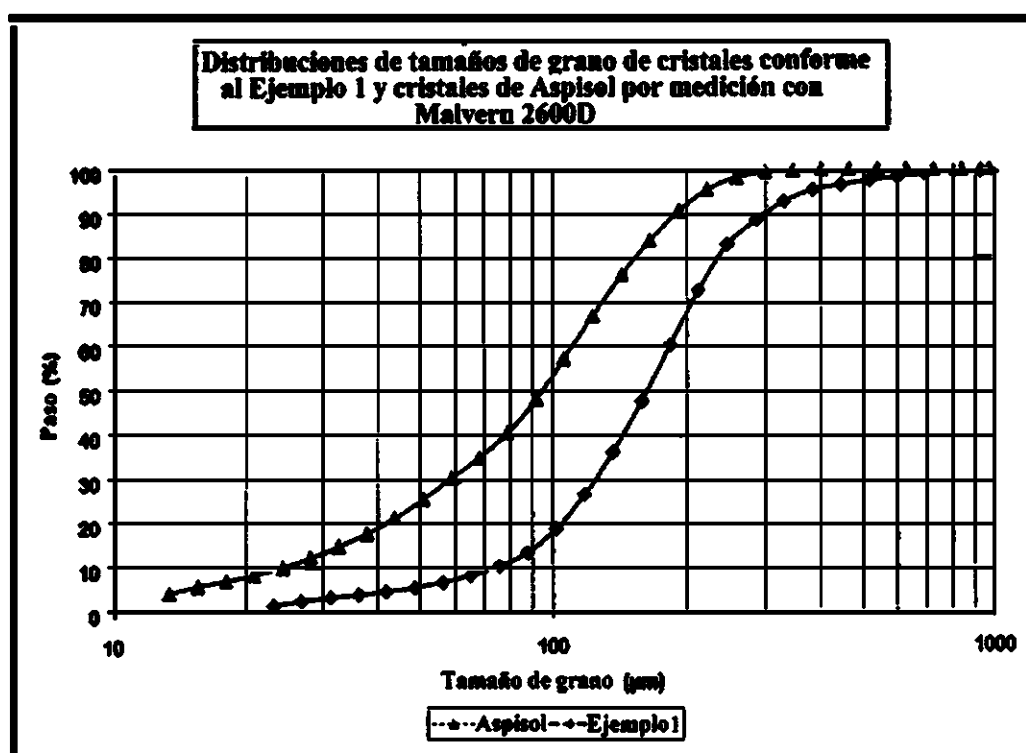
60  
61

FIG. 1



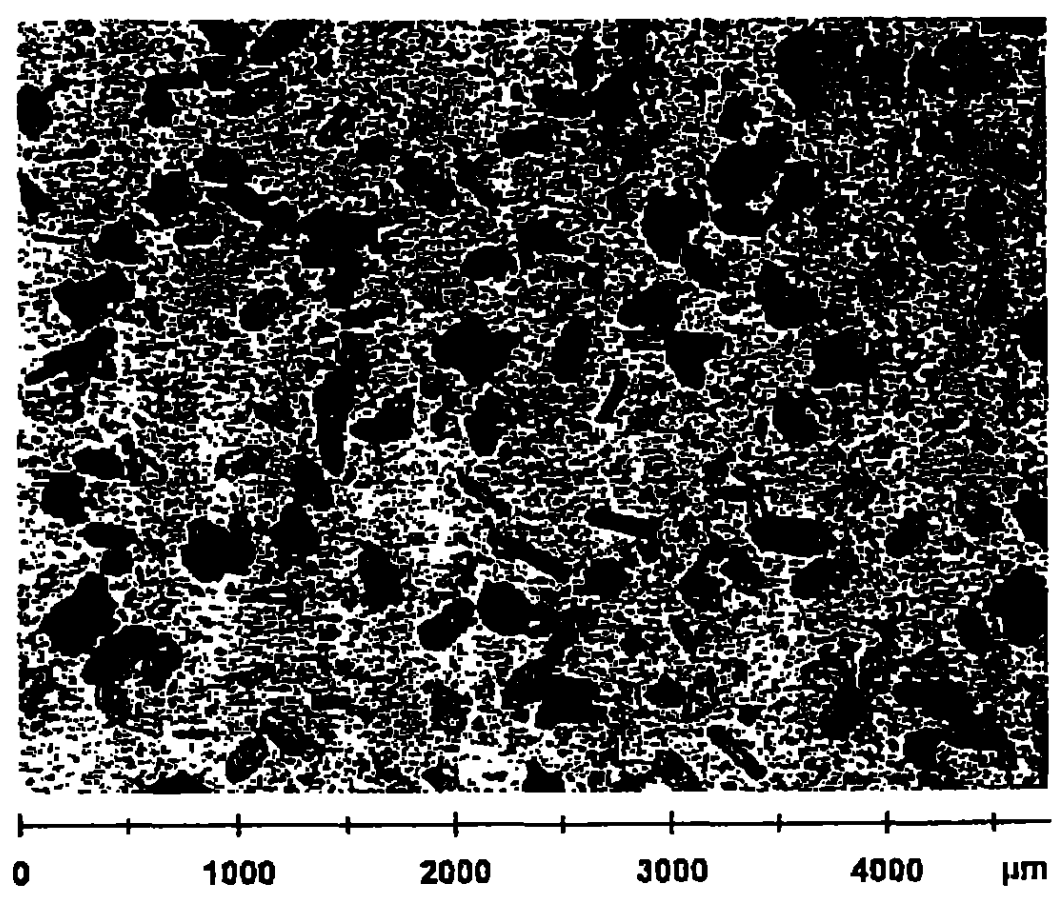
61  
62

FIG. 2



62  
63

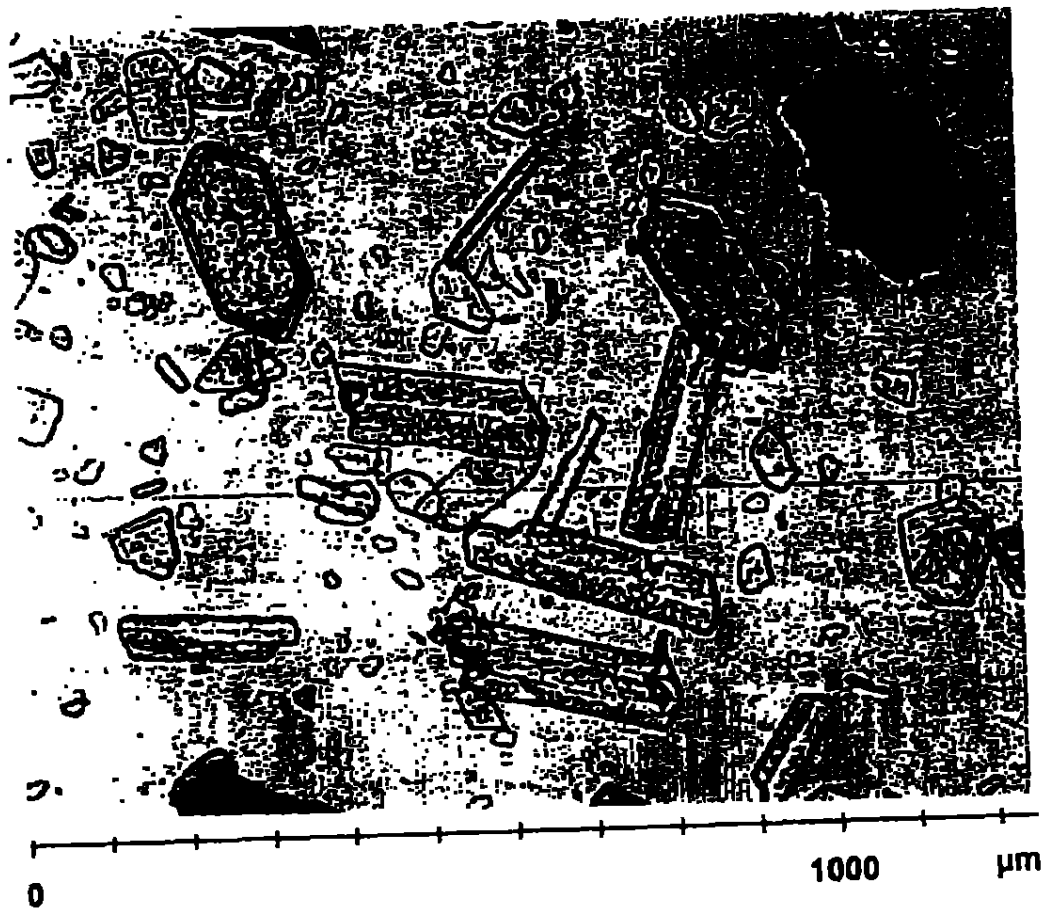
FIG. 3



~~63~~  
64

- 4/7 -

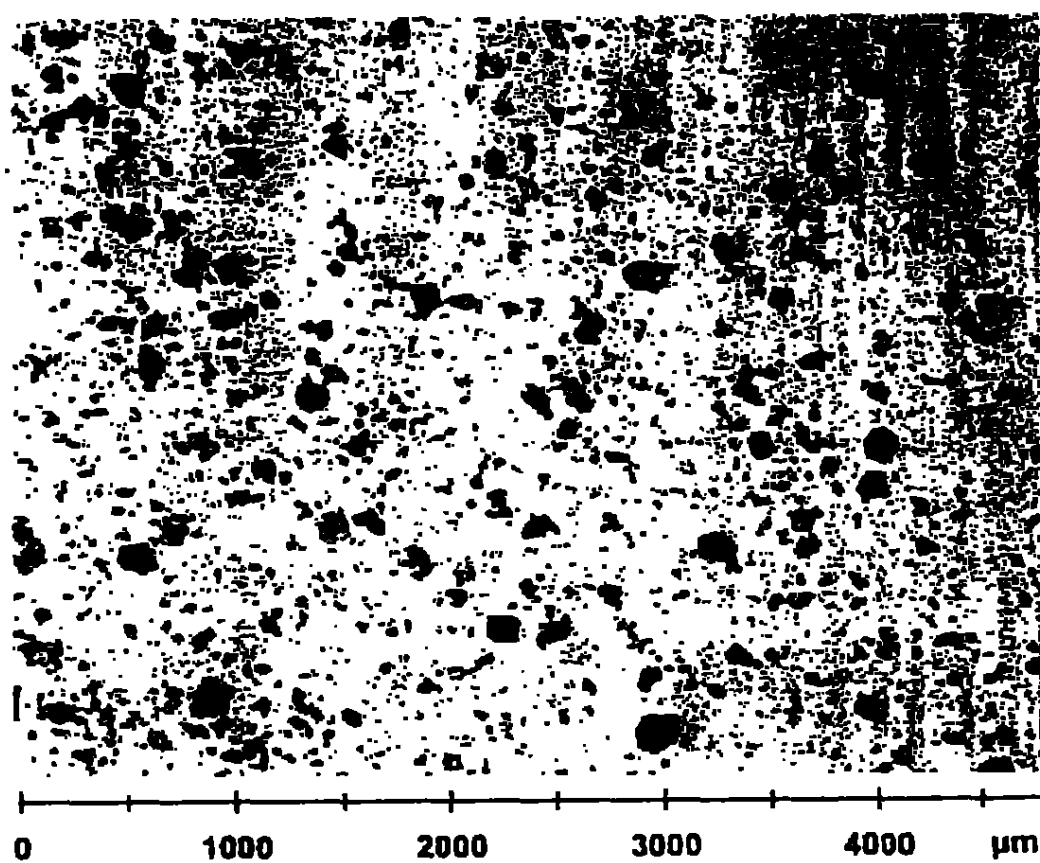
FIG. 4



65

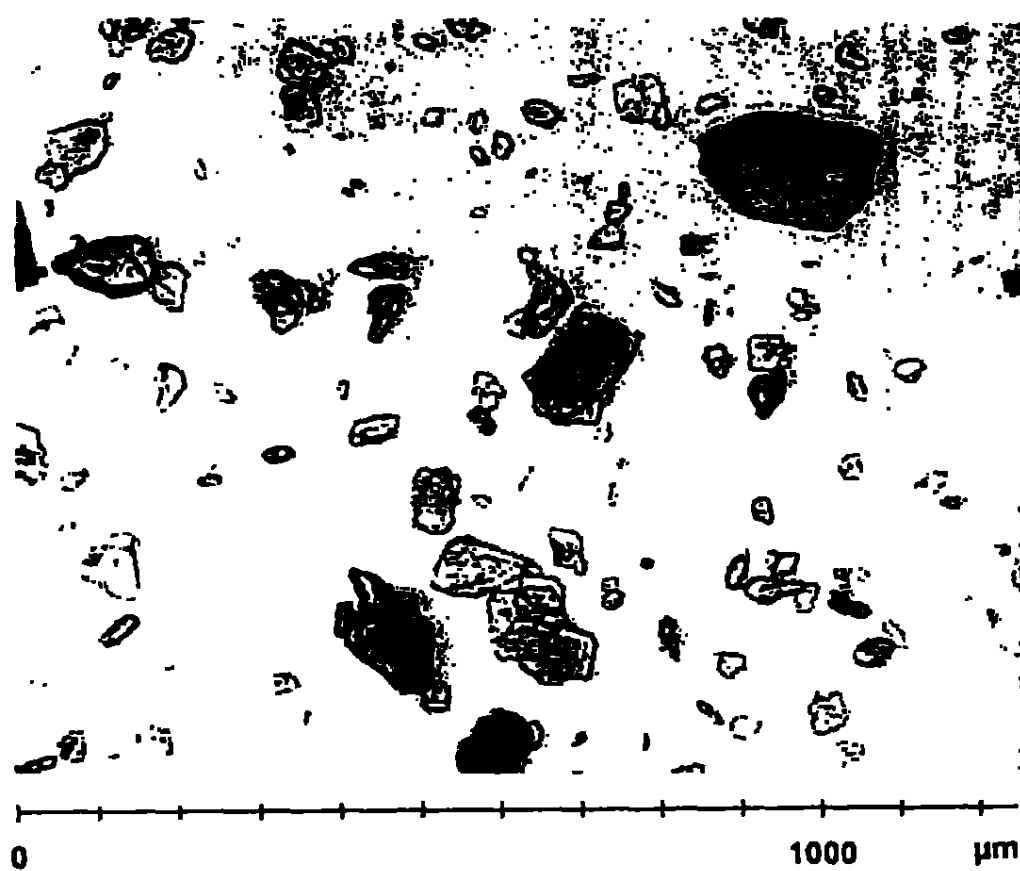
- 57 -

FIG. 5



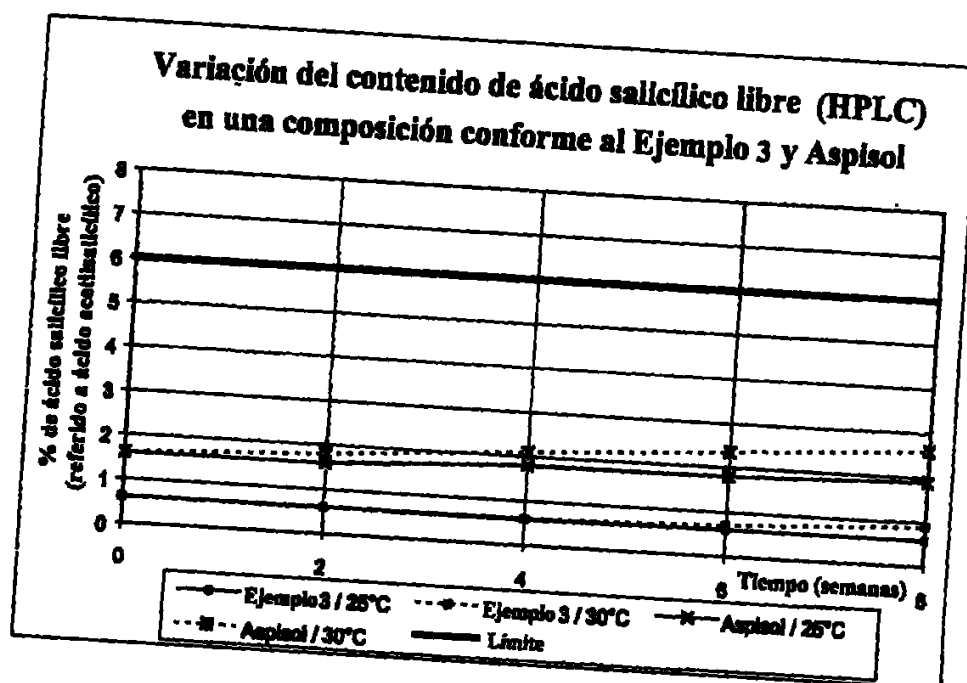
- 67 -

FIG. 6



66  
67

FIG. 7



MTT : 900171020-2



68 87  
Folios: 67 **10**

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 110  
FECHA : ENERO 2 DE 2003

Radicacion : 03003032 00000000  
Fecha (AMD): 2003-01-17 16:46:42  
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NINCI 411 PRESENTA A  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | Nº. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 3136954  | 02/01/2003 | 34,706,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 400,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                             | 400,000.00     |

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

00698-841-012-9

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10  
Commutador 382 0840  
Fax 350 5220  
E-mail: info@sic.gov.co  
www.sic.gov.co  
Bogotá, D.C., Colombia

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL  
TRAMITE

|                                                                                                              |                    | USUARIO | RADICADOR |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------|-----------|
| PATENTE DE INVENCION                                                                                         | MODELO DE UTILIDAD | ( )     | ( )       |
| - Indicación de que se solicita la concesión de una patente.                                                 |                    | ( )     | ( )       |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.                      |                    | ( )     | ( )       |
| - Descripción de la invención.                                                                               |                    | ( )     | ( )       |
| - Dibujos de ser estos pertinentes.                                                                          |                    | ( )     | ( )       |
| - Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                                             |                    | ( )     | ( )       |
| COMPLETA ( )                                                                                                 | INCOMPLETA ( )     | ( )     | ( )       |
| DISEÑO INDUSTRIAL ( )                                                                                        |                    |         |           |
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial                                             |                    | ( )     | ( )       |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.                         |                    | ( )     | ( )       |
| - Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. |                    | ( )     | ( )       |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                              |                    | ( )     | ( )       |
| COMPLETA ( )                                                                                                 | INCOMPLETA ( )     | ( )     | ( )       |
| ESQUEMA DE TRAZADO ( )                                                                                       |                    |         |           |
| - Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.                                           |                    | ( )     | ( )       |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.                         |                    | ( )     | ( )       |
| - Representación gráfica del esquema de trazado                                                              |                    | ( )     | ( )       |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas.                                                             |                    | ( )     | ( )       |
| COMPLETA ( )                                                                                                 | INCOMPLETA ( )     | ( )     | ( )       |

Firma Responsable: ANDECA ROSSE

Fecha: