(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 048875 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2025.01.28

(21) Номер заявки
202290815

(22) Дата подачи заявки
2017.06.28

(51) Int. Cl. ***A61K 31/616*** (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61J 3/07 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
B65D 81/32 (2006.01)
B65D 51/28 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61J 1/20 (2006.01)

(54) ДВУХКОМПОНЕНТНАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(31) **20161073**
(32) **2016.06.28**
(33) **NO**
(43) **2022.12.30**
(62) **201990093; 2017.06.28**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АСАМЕДИК АС (NO)

(72) Изобретатель:
Фредриксон Йон Бьёрн (NO)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(56) GB-A-912894
FR-A1-2320759
WO-A1-0209666
GB-A-2321231
US-A-5157030
US-A1-2010125242
WO-A1-9838104
WO-A2-0066456
WO-A1-2017001468

(57) Изобретение относится к новой двухкомпонентной композиции, содержащей ацетилсалициловую кислоту (ASA) и особенно полезной для приготовления водного раствора ASA для немедленного перорального введения.

048875 B1

048875 B1

Настоящая заявка выделена из заявки № 201990093 на выдачу Евразийского патента на изобретение, поданной 28.06.2017 г., с испрашиванием приоритета по дате подачи заявки № NO 20161073, поданной 28.06.2016 г.

Настоящее изобретение относится к новой двухкомпонентной композиции, полезной в лечении и предупреждении приближающегося инфаркта миокарда. В частности, изобретение относится к фармацевтической двухкомпонентной композиции, содержащей первый компонент и второй компонент, при этом первый компонент содержит ацетилсалициловую кислоту (ASA), а второй компонент содержит водный раствор, содержащий соль органической кислоты. Данная двухкомпонентная композиция обеспечивает немедленное растворение ASA после смешивания первого и второго компонентов двухкомпонентной композиции по настоящему изобретению и является особенно полезной для лечения приближающегося инфаркта миокарда. Двухкомпонентная композиция по настоящему изобретению особенно полезна в качестве первой медицинской помощи пациентам, нуждающимся в незамедлительном введении ASA, чтобы избежать развития сердечного приступа или уменьшить степень поражения в результате сердечного приступа.

Предшествующий уровень техники

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из главных причин смертности и заболеваемости в западном мире. По данным Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире, и по оценкам от сердечно-сосудистого заболевания ежегодно умирают 17,5 миллионов человек, что составляет примерно до 31% от числа всех смертей во всем мире. Кроме того, 80% всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний вызваны сердечными приступами или инсультами (ср. http://www.who.int/cardiovascular diseases/en/ и http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/).

Несмотря на то, что для лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний доступны многочисленные лекарственные средства, такие как, например, снижающие уровень холестерина лекарственные средства, многочисленные средства, предназначенные для снижения кровяного давления, разжижители крови и т.д., пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями по-прежнему подвержены высокому риску преждевременной смерти.

О приближении инфаркта миокарда (сердечного приступа) обычно сообщают предвестники, то есть настораживающие признаки, возникающие заранее, позволяющие принять меры и тем самым избежать серьезных последствий инфаркта миокарда или уменьшить их.

Хорошо известно, что вероятность выживания пациентов, испытывающих симптомы инфаркта миокарда, значительно возрастает, если пациенты получают ASA как можно быстрее, предпочтительно незамедлительно. Таким образом, быстрое введение ASA имеет решающее значение для того, чтобы избежать смерти и уменьшить поражение сердечно-сосудистой системы. Чтобы обеспечить быстрое всасывание и высокую биодоступность, ASA должна быть растворена в момент введения. Однако ASA обладает плохой растворимостью, что затрудняет быстрое приготовление водного раствора ASA. Кроме того, ASA и соли ASA быстро гидролизуются в воде (Connors et al., Chemical stability of Pharmaceuticals, A Handbook for Pharmacists, pages 151-160), поэтому хранить растворенную ASA практически невозможно.

Следовательно, чтобы успешно лечить подступающий инфаркт миокарда, пациент должен иметь доступ к ASA в форме, которая может быть быстро и легко растворена и быстро принята пациентом или введена ему.

На сегодняшний день шипучие таблетки, содержащие ASA, обычно используются в качестве средства для незамедлительного лечения пациентов, испытывающих симптомы сердечного приступа. Средством, обычно используемым для этой цели, является, например, Dispril®, шипучая таблетка, содержащая 300 мг ацетилсалициловой кислоты.

Шипучие композиции в целом, а также те из них, которые содержат ASA, обычно содержат шипучие агенты, такие как источник кислоты вместе с разновидностью карбоната или гидрокарбоната, например, гидрокарбонат натрия или карбонат кальция.

Перед введением шипучих таблеток такие таблетки должны быть растворены в воде или растворены в слюне в полости рта пациента. Это может занять несколько минут, обычно 5 мин.

В WO2015/061521 описывается шипучая таблетка, содержащая высокие уровни ASA, щелочное вещество (например, гидрокарбонат натрия) и витамин С.

В EP1428525 описывается фармацевтический препарат для применения в ветеринарии, содержащий ASA в форме забуференного порошка. Указанный порошок по-прежнему требует добавления воды для своего растворения, и поэтому проблема необходимости иметь в наличии стакан воды не будет решена.

В US20120316140 A1 описывается растворимая композиция на основе аспирина (ASA), при этом такая растворимая композиция на основе аспирина (ASA) при добавлении воды претерпевает реакцию. Эта реакция вызывает инициирует бурное выделение газа и распад гранул ASA, которые быстро растворяются в воде.

В US5776431 A описываются водорастворимые композиции на основе аспирина, содержащие аспирин, цитрата калия (тризамещенного) моногидрат или цитрата натрия (тризамещенного) дигидрат и поверхностно-активный агент (например, лаурилсульфат натрия). Такую композицию, содержащую 500 мг аспирина, растворяют в 150 мл воды.

Капсулы с несколькими отделениями, содержащие разные отсеки ля ингредиентов в разных физических состояниях, описаны в US2005008690 A1 и EP2777802 A1. Однако, эффективный способ внесения ASA в такую капсулу в указанном документе не описан.

Недостатки таблеток предшествующего уровня техники заключаются в том, что для растворения таблеток пациентам необходимо иметь стакан воды, и процесс полного растворения может занять некоторое время, часто слишком большое.

Кроме того, у пациента, который испытывает признаки приближающегося (т.е. развивающегося) инфаркта миокарда, обычно наблюдается снижение или дефицит выработки слюны, что приводит к сухости во рту. Снижение или дефицит выработки слюны затрудняет растворение предназначенной для перорального приема таблетки, содержащей ASA. Поэтому крайне важно, чтобы пациент имел легкий доступ к жидкости для растворения и/или приема внутрь ASA.

Кроме того, в качестве средства для безотлагательного лечения пациентов, испытывающих симптомы сердечного приступа, доступны жевательные таблетки, содержащие ASA. Однако, по той же самой причине, которая упомянута выше, растворение и высвобождение ASA из жевательной таблетки часто также бывает затруднено вследствие снижения или дефицита выработки слюны у пациентов.

В целом, даже если доступны продукты, содержащие ASA, для применения в экстренном случае (см. например, http://dummypage2.tripod.com/index.htm#origin), таких продуктов будет недостаточно в случае отсутствия воды или плохой выработки слюны.

Следовательно, по-прежнему существует потребность в ASA-содержащей композиции или системе, подходящей для быстрого приготовления водного раствора, содержащего ASA, который можно вводить пациентам, нуждающимся в неотложном лечении приближающегося инфаркта миокарда. В частности, существует потребность в ASA-содержащей композиции, которая позволяет избежать необходимости в использовании дополнительного количества воды или в адекватной выработке слюны у данного пациента, для быстрого введения или приема внутрь ASA.

Сущность изобретения

Автор настоящего изобретения обнаружил, что стабильная ASA-содержащая композиция может быть предложена в виде двухкомпонентной системы, содержащей активный ингредиент ASA в первом отделении и водный раствор соли органической кислоты во втором отделении, при этом в результате смешивания содержимого этих двух отделений быстро образуется водный раствор ASA, который можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, или который может быть принят им внутрь.

В частности, предложена двухкомпонентная композиция, содержащая первый и второй компоненты, где указанный первый компонент содержит терапевтически эффективное количество ASA и возможно один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент; и где указанный второй компонент содержит водный раствор, содержащий по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль органической кислоты и возможно один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент. Указанный фармацевтически приемлемый эксципиент второго компонента может представлять собой карбонат, такой как, например, карбонат натрия, такой как, например, безводный карбонат натрия.

Согласно одному из аспектов указанная соль органической кислоты представляет собой соль трехосновной органической кислоты, такую как соль лимонной кислоты. Согласно еще одному аспекту соль органической кислоты представляет собой соль одноосновной кислоты, такую как соль уксусной кислоты или соль молочной кислоты или их комбинация. Согласно еще одному аспекту соль органической кислоты представляет собой соль двухосновной органической кислоты, такую как соль аскорбиновой кислоты, соль малоновой кислоты, соль янтарной кислоты, соль глутаровой кислоты или их комбинация.

Согласно одному из аспектов соль органической кислоты выбрана из группы, состоящей из соли щелочного металла и органической кислоты, соли щелочноземельного металла и органической кислоты и их комбинации. Согласно еще одному аспекту соль органической кислоты, присутствующая во втором компоненте двухкомпонентной системы по настоящему изобретению, выбрана из группы, состоящей из натриевой соли органической кислоты, калиевой соли органической кислоты и их комбинации.

Согласно еще одному аспекту второй компонент содержит водный раствор, содержащий соль лимонной кислоты, такую как цитрат натрия или калия.

Согласно одному из аспектов второй компонент водного раствора содержит соль лимонной кислоты, такую как цитрата натрия дигидрат.

Согласно еще одному аспекту вторая составная часть двухкомпонентной композиции имеет pH примерно 8.

Согласно еще одному аспекту вторая составная часть двухкомпонентной композиции имеет pH примерно 11,5.

Согласно еще одному аспекту вторая составная часть двухкомпонентной композиции по изобретению содержит консервант. Согласно одному из аспектов консервант представляет собой парабен или бензалконийхлорид.

Согласно одному из аспектов настоящего изобретения консервант выбран из группы, состоящей из метилпарабена, этилпарабена, пропилпарабена и бензалконийхлорида.

Согласно одному из аспектов настоящего изобретения консервант выбран из группы, состоящей из соли метилпарабена, соли этилпарабена, соли пропилпарабена и бензалконийхлорида.

Согласно еще одному аспекту вторая составная часть содержит помимо соли органической кислоты соль парабена, такую как натриевая соль парабена.

Согласно еще одному аспекту парабен выбран из группы, состоящей из натриевой соли метилпарабена и натриевой соли пропилпарабена.

Согласно еще одному аспекту предложена двухкомпонентная композиция, где первая составная часть содержит ASA в диапазоне 100-600 мг.

Согласно еще одному аспекту изобретения объем водного раствора второго компонента находится в диапазоне от 6 мл до 50 мл. Согласно одному из аспектов объем второго компонента находится в диапазоне 10-15 мл.

Согласно одному из аспектов двухкомпонентная композиция по изобретению содержит 300-325 мг ASA в первом компоненте, и при этом объем второго компонента находится в диапазоне 8-15 мл.

Согласно другому аспекту предложена двухкомпонентная композиция, содержащая: a) первый компонент, состоящий из 300-325 мг ASA, и b) второй компонент, содержащий 10-15 мл водного раствора, состоящего из цитрата натрия в концентрации 30-50 мг/мл и консерванта, выбранного из группы, состоящей из натриевой соли метилпарабена, натриевой соли этилпарабена, натриевой соли пропилпарабена и бензалконийхлорида.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложена двухкомпонентная композиция по настоящему изобретению для применения в лечении приближающегося инфаркта миокарда. Согласно одному из аспектов первый компонент, содержащий ASA, растворяют во втором компоненте, содержащем соль органической кислоты, таким образом получая до введения готовый к применению водный раствор ацетилсалициловой кислоты, ASA.

Согласно еще одному аспекту изобретения указанный готовый к применению водный раствор ASA готовят приблизительно за 2 мин. Согласно еще одному аспекту указанный готовый к применению водный раствор готовят приблизительно за одну минуту или меньше. Согласно еще одному аспекту указанный готовый к применению водный раствор ASA готовят приблизительно за 0,5-1 мин. Согласно еще одному аспекту указанный готовый к применению водный раствор ASA готовят приблизительно за 10-40 с. Согласно еще одному аспекту указанный готовый к применению водный раствор ASA готовят приблизительно за 15-20 с.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложена капсула, содержащая первый и второй отсеки, где первый отсек содержит терапевтически эффективное количество ASA и возможно один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент; и где указанный второй отсек содержит водный раствор, содержащий по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль органической кислоты и возможно один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент. Указанный фармацевтически приемлемый эксципиент второго компонента может представлять собой карбонат, такой как, например, карбонат натрия, например, безводный карбонат натрия.

Согласно одному из аспектов, относящихся к капсуле по настоящему изобретению, соль органической кислоты, находящаяся во втором отсеке, представляет собой соль трехосновной органической кислоты, такую как соль лимонной кислоты.

Согласно другому аспекту второй отсек содержит соль одноосновной органической кислоты, такую как соль уксусной кислоты или соль молочной кислоты либо их комбинация. Согласно еще одному аспекту второй отсек содержит соль двухосновной органической кислоты, такую как соль аскорбиновой кислоты, соль малоновой кислоты, соль янтарной кислоты, соль глутаровой кислоты или их комбинация.

Согласно другому аспекту второй отсек содержит водный раствор соли лимонной кислоты, такой как цитрат натрия или цитрата натрия дигидрат.

Согласно другому аспекту второй отсек капсулы содержит водный раствор соли органической кислоты, имеющий pH примерно 8.

Согласно еще одному аспекту второй отсек капсулы содержит водный раствор соли органической кислоты, имеющий pH примерно 11,5.

Согласно еще одному аспекту второй отсек капсулы дополнительно содержит карбонат, такой как, например, карбонат натрия, такой как, например, безводный карбонат натрия.

Согласно еще одному аспекту водный раствор во втором отсеке капсулы дополнительно содержит консервант, такой как парабен, как например, соль парабена, такую как натриевая соль парабена. Второй отсек также может содержать бензалконийхлорид в качестве консерванта.

Согласно одному из аспектов указанный парабен выбран из группы, состоящей из натриевой соли метилпарабена и натриевой соли пропилпарабена.

Наконец, согласно настоящему изобретению предложен способ лечения приближающегося инфаркта миокарда путем введения водного раствора ASA пациенту, нуждающемуся в этом, при этом указанный способ включает стадии:

a) приготовления двухкомпонентной композиции или капсулы, содержащей первый и второй компоненты/отсеки по настоящему изобретению;

b) смешивания содержимого композиции из первого компонента/отсека, содержащего фармацевтически приемлемое количество ASA, с содержимым композиции из второго компонента/отсека, содержа-

щего водный раствор соли органической кислоты, находящийся во втором отсеке, с получением таким образом водного раствора ASA;

c) введения нуждающемуся в этом субъекту смеси, приготовленной на стадии b).

Согласно одному из аспектов предложен способ, в котором водный раствор ASA, получаемый на стадии b), готовят примерно за две минуты или меньше, как например, примерно за одну минуту или меньше.

Согласно другому аспекту, относящемуся к способу по настоящему изобретению, водный раствор ASA готовят примерно за 15-20 с.

Определения.

Термин "сердечно-сосудистое заболевание", использованный в данном описании, относится к заболеваниям, когда пациенты, страдающие от сердечно-сосудистого заболевания, подвергаются риску сердечного приступа. В частности, термин "сердечно-сосудистые заболевания", использованный в данном описании, включает в себя ишемическую болезнь сердца, застойную сердечную недостаточность, гипертензию, порок клапана сердца, генерализованный атеросклероз, гиперхолестеринемию и так далее. Спектр ишемической болезни сердца включает стабильную и нестабильную стенокардию и острый инфаркт миокарда, состояния, которые обычно лечат с применением либо фармакологических средств, либо коронарной реваскуляризации. Процедуры реваскуляризации могут проводиться либо с использованием катетера, либо методом аортокоронарного шунтирования.

Продукт по настоящему изобретению применим для лечения приближающегося острого инфаркта миокарда, при этом термины "инфаркт миокарда" и "сердечный приступ" используются в данном описании взаимозаменяемо.

Термины "лечение" или "лечить", использованные в данном описании, относятся к снижению тяжести и/или устранению симптомов, предупреждению (дальнейшего) развития сердечного приступа и улучшению или уменьшению степени поражения, которое может быть вызвано сердечным приступом.

Пациенты с диагнозом любого из перечисленных выше показаний могут подвергаться риску развития сердечного приступа либо испытывать симптомы или настораживающие признаки приближающегося сердечного приступа. Термины "акт лечения", "лечение" или "лечить", использованные в данном описании, согласно настоящему изобретению относятся к лечению пациентов, у которых диагностировано сердечно-сосудистое заболевание, определенное выше, и которые нуждаются в ASA ввиду наступления острого инфаркта миокарда.

Термины "аспирин", или "ацетилсалициловая кислота", или "ASA" используются в данном описании взаимозаменяемо.

Термин "компонент", использованный в данном описании в отношении первого и второго компонентов двухкомпонентной композиции по настоящему изобретению, относится в данном описании к компоненту, содержащему по меньшей мере один ингредиент или одно соединение, и который также может представлять собой смесь разных ингредиентов или соединений. Это очевидно из приведенного в данной заявке описания первого и второго компонентов по настоящему изобретению, например, из того факта, что первый компонент содержит ASA и возможно один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент, и что второй компонент содержит водный раствор, содержащий по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль органической кислоты и возможно один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Термин "двухкомпонентная композиция", использованный в данном описании, относится к продукту, содержащему по меньшей мере две составные части, которые хранятся отдельно до введения и которые необходимо смешать, чтобы получить готовый к применению раствор, подлежащий введению пациентам, нуждающимся в этом.

Термин "регулирующий pH агент" или "регулирующие кислотность агенты", использованный в данном описании, относится к соединению, добавленному к первому или второму компоненту композиции по настоящему изобретению для изменения или поддержания pH композиции.

Термин "консервант", использованный в данном описании, относится к веществу или химическому соединению, обычно добавляемому в фармацевтическую композицию для предотвращения роста микробов или разложения продукта либо нежелательных химических изменений в продукте.

Термин "подсластитель", использованный в данном описании, относится к соединениям, обычно добавляемым в фармацевтическую композицию, чтобы подсластить или замаскировать неприятный вкус, вызываемый активным ингредиентом или каким-либо из эксципиентов, используемых в композиции.

Термин "ароматизатор", использованный в данном описании, относится к соединениям, обычно добавляемым в фармацевтическую композицию для придания приятного вкуса и/или маскировки неприятного вкуса, вызываемого активным ингредиентом или каким-либо из эксципиентов, используемых в композиции.

Подробное описание изобретения

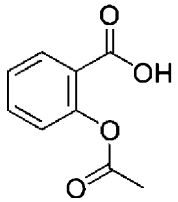
Для пациентов с сердечным приступом либо испытывающих симптомы или настораживающие признаки приближающегося сердечного приступа показано, что введение ASA, выполненное как можно скорее, увеличивает шансы на выживание и снижает риски развития поражения сердечно-сосудистой

системы и сердца. Установлено, что соответствующая дозировка ASA для такого применения составляет 300 мг, что соответствует количеству активного ингредиента в шипучей таблетке Dispril®, ср. Elwood et al., 2001, The Pharmaceutical Journal, 266: 315. Таблетки Dispril® содержат карбонат кальция, кукурузный крахмал, лимонную кислоту, тальк, сахарин и лаурилсульфат натрия (http://slv.no/lavouts/Preparatomtaler/Spc/0000-02602.pdf).

Проблема, связанная со стандартными таблетками предшествующего уровня техники, содержащими ASA, такими как, например, Dispril®, заключается в том, что сначала они должны быть растворены в воде и поэтому в случае необходимости требуют наличия стакана воды. Помимо этого, недостаток слюны во рту пациентов, страдающих от приближающегося сердечного приступа, обусловленный сильным испугом и адренергическими реакциями, приводит к тому, что у пациентов возникают проблемы с растворением таблеток в полости рта. В обеих ситуациях это приводит к необходимости иметь воду, что является недостатком для быстрого введения. Помимо этого, время, необходимое для растворения таблеток предшествующего уровня техники, обуславливает тот факт, что пациенты, нуждающиеся в незамедлительном введении ASA, не получают указанное лекарственное средство достаточно быстро.

Настоящее изобретение решает эту проблему путем предложения продукта, который обеспечивает быстрое растворение ASA и получение раствора, который может быть быстро введен пациенту, независимо от того, доступен ли стакан воды или нет, и независимо от выработки слюны пациентом.

Ацетилсалициловая кислота (ASA), обычно известная как аспирин, имеет следующую структуру:



ASA присвоен регистрационный номер 50-78-2 в CAS (Химическая реферативная служба). Аспирин используют для лечения многочисленных состояний, например, в качестве аналгезирующего средства, для лечения воспалительного нарушения, сердечно-сосудистого расстройства и так далее. В частности, его используют для снижения риска смерти от сердечного приступа. Однако, ASA обладает слабой растворимостью в воде, и низкая растворимость ASA затрудняет быстрое приготовление раствора, подлежащего введению, когда пациенты подвергаются непосредственному риску сердечного приступа. В стандартных фармацевтических композициях для улучшения растворимости ASA преобразуют в растворимую соль после растворения композиции. Как ASA, так и соль ASA являются нестабильными в водных растворах и будут быстро гидролизоваться с образованием салициловой кислоты и уксусной кислоты (Connors et al., Chemical stability of Pharmaceuticals, A Handbook for Pharmacists, pages 151-160).

Согласно настоящему изобретению предложена двухкомпонентная композиция, содержащая по отдельности: 1) первый компонент композиции, содержащий ASA и возможно один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент; и 2) второй компонент, содержащий водный раствор, содержащий фармацевтически приемлемую соль органической кислоты и возможно один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент. Например, второй компонент может содержать шипучий агент, такой как, например, карбонат. В типичном случае карбонаты, обычно используемые в шипучих таблетках или порошках, могут быть применены во втором компоненте по настоящему изобретению, такие как, например, карбонаты натрия или карбонаты кальция. Согласно одному из воплощений фармацевтически приемлемый эксципиент второго компонента представляет собой карбонат натрия, такой как, например, безводный карбонат натрия.

Двухкомпонентная композиция по настоящему изобретению относится к усовершенствованию неотложной терапии для пациентов, у которых приближается сердечный приступ или которые находятся в процессе развития сердечного приступа, заключающемуся в том, что предоставляется готовый к применению раствор, содержащий ASA,

незамедлительное лечение приближающегося инфаркта миокарда без необходимости в стакане воды,

незамедлительное лечение инфаркта миокарда независимо от выработки слюны у данного пациента,

готовый к применению продукт для оказания экстренной медицинской помощи, который может легко переноситься широким кругом людей, включая пациентов с риском развития сердечного приступа, а также их родственников, или который может находиться в аптечках для оказания первой помощи в частных домах или публичных местах, а также в отделениях неотложной помощи в медицинских учреждениях и больницах.

Несмотря на то, что двухкомпонентная композиция по настоящему изобретению особенно полезна в качестве продукта для оказания неотложной медицинской помощи в случае лечения сердечного приступа, специалист в данной области признает, что данная двухкомпонентная композиция может иметь

другие полезные применения. Например, аспирин хорошо известен как болеутоляющее и жаропонижающее средство. Таким образом, двухкомпонентную композицию по настоящему изобретению также можно использовать для лечения или предупреждения какого-либо другого состояния здоровья, когда желательно введение аспирина пациенту.

Согласно настоящему изобретению ASA, находящаяся в первой составной части, быстро растворяется при смешивании с водным раствором, содержащимся во второй составной части/втором отделении, или при добавлении к нему.

Водный раствор, содержащийся во второй составной части или отделении по настоящему изобретению, содержит соль органической кислоты, такой как трехосновная органическая кислота, например, соль лимонной кислоты. Согласно одному из воплощений соль органической кислоты представляет собой соль одноосновной кислоты, такую как соль уксусной кислоты или соль молочной кислоты либо их комбинация. Согласно еще одному воплощению соль органической кислоты представляет собой соль двухосновной органической кислоты, такую как соль аскорбиновой кислоты, соль малоновой кислоты, соль янтарной кислоты, соль глутаровой кислоты или их комбинация.

Соль органической кислоты, используемая в соответствии с настоящим изобретением, должна обеспечивать образование легкорастворимого ацетилсалицилата, такого как ацетилсалицилат натрия или ацетилсалицилат калия. Водный раствор соли органической кислоты должен иметь достаточную буферную емкость для того, чтобы замедлять снижение pH или противодействовать снижению pH, которое происходит в результате смешивания с ASA. Согласно одному из аспектов pH водного раствора второго компонента по настоящему изобретению имеет pH приблизительно 8-9, как например, 8-8,5. Согласно еще одному аспекту вторая составная часть двухкомпонентной композиции имеет pH примерно 11,5.

Без вдаваясь в теорию, считаем, что ASA, содержащаяся в первом компоненте, при смешивании со вторым компонентом ионизуется, что способствует быстрому растворению ASA.

Чтобы избежать гидролиза ASA, значение pH раствора, полученного после добавления и растворения ASA в водном растворе, должно быть в диапазоне 5-8. Согласно одному из аспектов pH раствора, полученного после смешивания первого и второго компонентов по настоящему изобретению, составляет приблизительно 5,2.

Согласно еще одному аспекту раствор, полученный после смешивания первого и второго компонентов, представляет собой раствор ASA, имеющий pH в диапазоне 6,6-7,6, например, в диапазоне 6,9-7,3. Согласно одному из аспектов pH раствора, полученного после смешивания первого и второго компонентов по настоящему изобретению, составляет приблизительно 7,1.

Кроме того, желаемого значения pH водного раствора второго компонента можно добиться путем включения подходящего регулирующего pH агента.

Согласно одному из воплощений во втором компоненте используют соль лимонной кислоты, такую как цитрат натрия. Согласно другому воплощению соль лимонной кислоты, используемая во втором компоненте, представляет собой цитрата натрия дигидрат (трехзамещенный цитрат натрия). Применение соли лимонной кислоты в качестве соли органической кислоты представляет собой дополнительное преимущество, поскольку лимонная кислота также обеспечивает приятный вкус. Таким образом, если во втором компоненте в качестве соли органической кислоты использовать, например, натриевую соль лимонной кислоты, то дальнейшее добавление ароматизаторов не является необходимым.

Другой аспект настоящего изобретения состоит в том, что для растворения ASA не требуется применения поверхностно-активного вещества. Согласно одному из аспектов настоящего изобретения второй компонент двухкомпонентной системы по настоящему изобретению содержит водный раствор, содержащий по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль органической кислоты и возможно один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент, при условии, что один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент не является поверхностно-активным веществом. Указанные фармацевтически приемлемые эксципиенты для второго компонента могут представлять собой карбонат, такой как, например, карбонат натрия, такой как, например, безводный карбонат натрия.

Для хранения водного раствора, содержащегося во второй составной части/втором отделении двухкомпонентной композиции по настоящему изобретению, в водный раствор добавляют один или несколько консервантов.

Можно использовать любой фармацевтический приемлемый консервант, эффективный в качестве консерванта при pH примерно 8. Согласно одному из воплощений в качестве консерванта во втором компоненте двухкомпонентной композиции по настоящему изобретению используют парабены.

Парабены (гидроксибензоаты) представляют собой класс консервантов, обычно используемых в фармацевтических композициях. Парабены, помимо прочего, используют для того, чтобы предотвратить рост микроорганизмов, и они активны в отношении широкого спектра микроорганизмов. Согласно одному из аспектов изобретения парабены, применяемые в качестве консервантов в соответствии с настоящим изобретением, могут быть выбраны из группы, состоящей из метилпарабена, этилпарабена и пропилпарабена.

Альтернативными консервантами помимо парабенов, подходящими для применения в двухкомпонентной композиции по настоящему изобретению, являются консерванты, эффективные в качестве кон-

серванта при pH в диапазоне 4-10. Неограничивающим примером альтернативного консерванта, который может быть использован, является бензалконийхлорид.

Некоторые парабены могут иметь слабую растворимость в воде. Чтобы обеспечить более удобный и эффективный процесс приготовления для получения водного раствора второго компонента по настоящему изобретению, можно использовать щелочную соль парабена. Особенно применима натриевая соль парабена.

Согласно одному из аспектов в качестве консерванта в водном растворе второго компонента композиции по настоящему изобретению используют натриевую соль метилпарабена (Nipagin M sodium™) или натриевую соль пропилпарабена (Nipasol M sodium™).

pH водного раствора натриевой соли парабена будет щелочным, давая раствор с pH примерно 9. В присутствии соли органической кислоты, такой как лимонная кислота, pH может быть даже выше. В этом случае pH можно снизить путем добавления фармацевтически приемлемого регулирующего pH агента, как например, путем добавления лимонной кислоты. Кроме того, можно использовать другой фармацевтически приемлемый регулирующий pH агент, такой как, например, уксусная кислота, молочная кислота и/или аскорбиновая кислота.

Согласно одному из аспектов водный раствор второго компонента состоит из водного раствора цитрата натрия, лимонной кислоты и по меньшей мере одной щелочной соли парабена, такого как метилпарабен и/или пропилпарабен.

Согласно настоящему изобретению первый компонент содержит фармацевтически приемлемое количество ASA. Указанный первый компонент может содержать от 50 мг до 2000 мг ASA, как например, от 100 мг до 600 мг. Для лечения приближающегося инфаркта миокарда или уменьшения вызываемых им поражений первый компонент по настоящему изобретению обычно содержит от 300 до 325 мг ASA.

Объем водного раствора второго компонента двухкомпонентной композиции по настоящему изобретению зависит от конкретного медицинского показания, а также размера устройства, содержащего по отдельности два компонента композиции. Обычно объем второго водного раствора второго компонента находится в диапазоне 6-50 мл, например 6-40 мл, например 8-30 мл, например 8-20 мл; или представляет собой любое число, находящееся в пределах указанных диапазонов. Согласно одному из воплощений настоящего изобретения объем водного раствора второго компонента находится в диапазоне 8-15 мл. Согласно одному из воплощений объем водного раствора находится в диапазоне 10-12 мл.

Согласно одному из воплощений первый компонент содержит от 100 до 600 мг ASA, которая должна быть растворена в 6-50 мл водного раствора второго компонента двухкомпонентной композиции по настоящему изобретению.

Согласно другому воплощению первый компонент содержит от 300 мг ASA, а второй компонент содержит от 8 до 15 мл водного раствора.

Согласно еще одному воплощению первый компонент содержит от 300 мг ASA, а второй компонент содержит приблизительно 8 мл водного раствора.

Согласно еще одному воплощению первый компонент содержит от 300 мг ASA, а второй компонент содержит приблизительно 10 мл водного раствора.

Согласно еще одному воплощению первый компонент содержит от 300 мг ASA, а второй компонент содержит приблизительно 11 мл водного раствора.

Согласно еще одному воплощению первый компонент содержит от 300 мг ASA, а второй компонент содержит приблизительно 12 мл водного раствора.

Согласно еще одному воплощению первый компонент содержит от 300 мг ASA, а второй компонент содержит приблизительно 14 мл водного раствора.

Согласно еще одному воплощению первый компонент содержит от 300 мг ASA, а второй компонент содержит приблизительно 15 мл водного раствора.

Согласно еще одному воплощению настоящего изобретения предложены двухкомпонентные композиции, содержащие первый и второй компоненты, при этом первый компонент содержит 300-325 мг ASA, а второй компонент состоит из 10-15 мл водного раствора, содержащего раствор цитрата в концентрации 30-50 мг/мл, такого как цитрат натрия, и парабена в концентрации 1 мг/мл, такого как метил-п-гидроксибензоат.

Согласно одному из аспектов предложена двухкомпонентная композиция, содержащая первый компонент, содержащий ASA в диапазоне 300-325 мг, и второй компонент, содержащий водный раствор цитрата натрия в концентрации 30-50 мг/мл.

Согласно другому аспекту предложена двухкомпонентная композиция, содержащая первый компонент, содержащий ASA в диапазоне 300-325 мг, и второй компонент, содержащий водный раствор цитрата натрия дигидрата в концентрации примерно 150 мг/мл.

Согласно еще одному аспекту предложена двухкомпонентная композиция, состоящая из a) первого компонента, содержащего 300-325 мг ASA; и b) второго компонента, содержащего 10-15 мл водного раствора, содержащего цитрата натрия дигидрат в концентрации примерно 150 мг/мл, и карбонат, такой как безводный карбонат натрия.

Согласно другому аспекту предложена двухкомпонентная композиция, содержащая первый компонент, содержащий 300 мг ASA, и второй компонент, содержащий водный раствор соли лимонной кислоты в концентрации примерно 50 мг/мл.

Предлагаемые первый и/или второй компонент двухкомпонентной композиции по настоящему изобретению возможно могут дополнительно содержать фармацевтически приемлемые эксципиенты. Например, чтобы обеспечить приятный вкус и/или замаскировать неприятный вкус, вызываемый активным ингредиентом или каким-либо из эксципиентов, используемых в композиции, могут быть добавлены ароматизаторы. Неограничивающими примерами соединений, которые можно использовать с целью придания определенного вкуса, являются лимонная кислота, уксусная кислота и молочная кислота, перечномятная эссенция или сок фруктов либо ягод, такой как, например, сок черной смородины.

Согласно одному из аспектов во второй компонент двухкомпонентной композиции по настоящему изобретению добавляют ароматизатор. Например, во второй компонент композиции по настоящему изобретению может быть добавлена перечномятная эссенция, например, в количестве примерно 1% (об./об.) от количества второго компонента. Альтернативно, во второй компонент композиции по настоящему изобретению может быть добавлен сок черной смородины, как например, в количестве 20% (об./об.) от количества второго компонента. Сок черной смородины также может действовать как регулирующий pH агент.

Помимо этого, двухкомпонентная композиция по настоящему изобретению может включать в себя подсластители для улучшения вкуса или маскировки неприятного вкуса других ингредиентов в композиции. Специалисту хорошо известны различные подсластители, обычно используемые в качестве подсластителей в фармацевтической композиции. Неограничивающим примером подсластителя, который можно использовать применительно к настоящему изобретению, является натриевая соль сахарина. Натриевую соль сахарина можно добавлять во второй компонент композиции по настоящему изобретению, как например, в количестве приблизительно 0,03-0,06% (мас./об.) от количества второго компонента.

Двухкомпонентную композицию, включенную в настоящее изобретение, можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, используя устройство или капсулу, содержащее(ую) указанный первый компонент и второй компонент в разных отделениях или отсеках устройства или капсулы. Предварительно заданное количество первого компонента и предварительно заданное количество второго компонента после применения устройства или капсулы будут смешаны и незамедлительно образуют готовый к применению раствор ASA, который будет принят внутрь пациентом, нуждающимся в этом, или введен ему.

Например, капсула для раздельного хранения смешиваемых веществ в виде двух компонентов, как раскрыто в WO00/66456, может быть использована применительно к настоящему изобретению для лечения или предупреждения инфаркта миокарда.

Для цели настоящего изобретения также может быть применена упаковка для хранения разделяемых перед применением продуктов, раскрытая в WO98/38104.

Специалисту будет понятно, что устройство, упаковка или капсула для раздельного хранения смешиваемых веществ в виде двух компонентов, таких как первый компонент, содержащий сухой порошок, содержащий ASA, и второй компонент, содержащий растворяющий раствор по настоящему изобретению, могут быть сконструированы по-разному. Следует понимать, что двухкомпонентная композиция по настоящему изобретению может быть помещена в любую капсулу, упаковку или любое устройство, которые будут обеспечивать немедленное растворение ASA, содержащейся в первом компоненте композиции, после смешивания с растворяющим раствором второго компонента композиции независимо от точной конструкции капсулы, упаковки или устройства, в которые могут быть помещены эти два компонента, при условии, что данные два компонента отделены друг от друга во время хранения и перед применением.

Объем отсека капсулы или устройства для хранения, используемой(ого) для второго компонента по настоящему изобретению в двухкомпонентной композиции, подходит по размеру для хранения водного раствора, позволяющего растворить желаемое количество ASA в соответствии с настоящим изобретением. Аналогично, объем отсека капсулы или устройства для хранения, используемой(ого) для первого компонента по настоящему изобретению в двухкомпонентной композиции по настоящему изобретению, подходит по размеру для хранения желаемого количества указанного первого компонента.

Примеры

Пример 1. Приготовление двухкомпонентной композиции, растворение ASA в воде с лимонной кислотой и консервантом.

Приведенные далее водные растворы (тест-растворы) готовили путем растворения и смешивания лимонной кислоты и консерванта в воде. Количество указанных ингредиентов приведено в табл. 1.

Таблица 1

Тест-растворы	A	B	C	D
Метил-*пара*-гидроксибензоат	0,1 г	0,1 г	0,1 г	0
Цитрат натрия	1,0 г	3,0 г	5,0 г	3,0 г
Очищенная вода до	100 мл	100 мл	100 мл	100 мл

Образец D включали для того, чтобы проверить влияние присутствия консерванта на растворение ASA и оценить, приводит ли присутствие консерванта к нежелательному вспениванию.

С целью тестирования характеристик растворения в тест-растворах использовали устройство, раскрытое в заявке WO98/38104 от Bormioli Rocco S.p.A., Италия.

По 8, 10, 12 и 14 мл тест-растворов A-D, соответственно, вносили в контейнер (флакон) устройства для тестирования (набор 3 phase® с флаконом из полиэтилентерефталата (PET), Bormioli Rocco S.p.A., Италия). Затем в отделение для порошка этого устройства помещали 300 мг ASA. Крышку, содержащую отделение для порошка и режущий элемент, монтировали с контейнером, содержащим тест-раствор.

Затем крышку поворачивали до тех пор, пока режущий элемент не разрывал уплотнение, удерживающее порошок и раствор по отдельности. Разрезание уплотнения приводило к тому, что ASA, содержащаяся в отделении для порошка, высвобождалась в тест-раствор, находящийся в контейнере. Затем устройство встряхивали в течение примерно 0,5-1 мин или больше в случае, если не вся ASA растворялась.

Тестировали приведенные далее образцы.

Образцы, тестированные в двухкомпонентном устройстве

Цитрат натрия, мг/мл	Тест-раствор, 8 мл	Тест-раствор, 10 мл	Тест-раствор, 12 мл	Тест-раствор, 14 мл
10	1A	2A	3A	4A
30	1B	2B	3B	4B
50	1C	2C	3C	4C
30 без консерванта	1D	2D	3D	4D

Эти результаты показывают, что водный раствор соли лимонной кислоты, в том числе в присутствии метил-п-гидроксибензоата, можно использовать для достижения быстрого растворения ASA. Помимо этого, данные результаты показывают, что для получения в конечном растворе ASA значения pH, обеспечивающего быстрое растворение ASA, цитрат натрия должен быть в избытке.

В случае, если значение pH, получаемое при смешивании ASA с водным раствором лимонной кислоты, снижается, ASA не будет растворена в достаточной степени за то время, которое необходимо для обеспечения быстрого введения ASA пациенту. В частности, результаты показывают, что тест-раствор C, после смешивания которого с 300 мг ASA получался водный раствор ASA с pH 5,2, демонстрировал более хорошие характеризующие растворение свойства по сравнению, например, с тест-раствором A, после смешивания которого с 300 мг ASA pH полученного раствора ASA составлял 4,1.

Кроме того, результаты показывают, что использование тест-растворов, содержащих цитрат натрия в концентрации 50 мг/мл, приводило к более быстрому растворению ASA по сравнению с тест-растворами, содержащими цитрат натрия в концентрации 10 или 30 мг/мл, соответственно.

Окончательно, результаты показали, что в тест-растворах с объемом 10, 12 и 14 мл, соответственно, ASA растворялась быстрее по сравнению с образцами тест-растворов в объеме 8 мл. В частности, растворение в образцах 3C, 4B, 4C и 4D осуществлялось очень хорошо, и их использование обеспечивало растворение всей ASA в достаточной степени в течение 0,5-1 мин. Факт растворения проверяли визуально.

Эти результаты также показали, что используемый консервант не оказывал влияния на растворение ASA и не приводил к какому-либо нежелательному вспениванию.

На фиг. 1 приведена фотография устройства, заполненного образцами 3C и 4C из табл. 2.

Пример 2. Приготовление двухкомпонентной композиции, растворение ASA в воде с тризамещенным цитратом натрия и карбонатом.

Приведенный далее водный раствор (тест-раствор) готовили путем растворения и смешивания цитрата натрия дигидрата (тризамещенного цитрата натрия) и безводного карбоната натрия в воде. Количество указанных ингредиентов приведено в табл. 2.

Таблица 2

Тест-раствор	E
Цитрата натрия дигидрат	150 г
Безводный карбонат натрия	10 г
Очищенная вода до	1000 мл

Устройство, использованное в примере 1 (раскрытое в заявке WO98/38104 от Bormioli Rocco S.p.A., Италия) применяли так, как описано в примере 1, для исследования тест-раствора E.

По 15 мл тест-раствора E заливали в контейнер (флакон) устройства для тестирования (набор 3 phase® с флаконом из PET, Bormioli Rocco S.p.A., Италия).

Значение pH водного раствора цитрата натрия дигидрата и карбоната составляло примерно 11,5. Ввиду этого никакой необходимости в консерванте не было.

В отделение для порошка данного устройства помещали 300 мг ASA.

После высвобождения ASA в тест-раствор в результате разрезания уплотнения, разделяющего порошок и раствор, устройство встряхивали в течение примерно 30 с.

Вся ASA растворялась через 10 с, и значение pH этого полученного после смешивания раствора составляло примерно 7,1-7,2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение двухкомпонентной композиции для перорального введения для обеспечения водного раствора ацетилсалициловой кислоты, содержащей первый и второй компонент, где указанный первый компонент содержит 100-600 мг ацетилсалициловой кислоты и указанный второй компонент содержит водный раствор, содержащий по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль органической кислоты, где органическая кислота выбрана из группы, состоящей из уксусной кислоты, лимонной кислоты, малоновой кислоты и их комбинаций, и где pH водного раствора второго компонента составляет 8-11,5 и где pH раствора, полученного после добавления и растворения ацетилсалициловой кислоты в водном растворе, находится в диапазоне 5-8, для лечения приближающегося инфаркта миокарда, где объем водного раствора второго компонента находится в диапазоне от 6 до 50 мл.

2. Применение по п.1, где первый компонент дополнительно содержит один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент.

3. Применение по любому из пп.1, 2, где второй компонент содержит один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент.

4. Применение по любому из пп.1-3, где второй компонент представляет собой водный раствор соли лимонной кислоты, такой как цитрат натрия или цитрат калия.

5. Применение по п.4, где объем второго компонента находится в диапазоне 8-15 мл.

6. Применение по п.3, где количество ацетилсалициловой кислоты в первом компоненте находится в диапазоне 300-325 мг, и объем второго компонента находится в диапазоне 8-15 мл.

