

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 897 981**

(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)  
**A61K 9/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2017 PCT/EP2017/065970**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.01.2018 WO18002124**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2017 E 17735455 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.08.2021 EP 3474858**

---

(54) Título: **Composición de dos componentes que comprende ácido acetilsalicílico**

(30) Prioridad:

**28.06.2016 NO 20161073**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**03.03.2022**

(73) Titular/es:

**ASAMEDIC AS (100.0%)  
P.O. Box 474 Bedriftssenteret  
1411 Kolbotn, NO**

(72) Inventor/es:

**FREDRIKSON, JOHN BJØRN**

(74) Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 897 981 T3**

---

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición de dos componentes que comprende ácido acetilsalicílico

- 5 La presente invención se refiere a una composición de dos componentes para el uso en el tratamiento del infarto de miocardio inminente, en donde la composición de dos componentes comprende un primer y un segundo componente, en donde el dicho primer componente comprende 100-600 mg de ácido acetilsalicílico (ASA) y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y en donde el dicho segundo componente comprende una solución acuosa que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico y una de sus combinaciones; y en donde el pH de la solución acuosa del segundo componente es 8 - 11,5; y en donde el pH de la solución obtenida después de añadir y disolver el ASA en la solución acuosa está en el intervalo de 5-8. La presente invención se refiere además a una cápsula para el uso en el tratamiento del infarto de miocardio inminente que comprende una primera y una segunda cámara, en donde la primera cámara comprende 100-600 mg de ácido acetilsalicílico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y en donde la dicha segunda cámara comprende una solución acuosa que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la sal de un ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en una sal de ácido acético, una sal de ácido cítrico, una sal de ácido ascórbico y una de sus combinaciones; y en donde el pH de la solución acuosa de la segunda cámara es 8 - 11,5; y en donde el pH de la solución obtenida después de añadir y disolver el ASA en la solución acuosa debe estar en el intervalo de 5-8. La composición de dos componentes permite una disolución inmediata de ASA al mezclar el primer y segundo componentes de la presente composición de dos componentes, y es útil en el tratamiento del infarto de miocardio inminente. La presente composición de dos componentes es particularmente útil como tratamiento de primeros auxilios en pacientes que necesitan la administración inmediata de ASA para evitar el desarrollo de un ataque cardíaco, o reducir la extensión del daño de un ataque cardíaco.

Antecedentes de la invención

- 30 Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en el mundo occidental. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial, y se estima que 17,5 millones de personas mueren cada año por enfermedades cardiovasculares, lo que se estima a aproximadamente el 31 % de todas las muertes en todo el mundo. Además, el 80% de todas las muertes por enfermedades cardiovasculares son causadas por ataques cardíacos o accidentes cerebrovasculares (cf. [http://www.who.int/enfermedades\\_cardiovasculares/en/](http://www.who.int/enfermedades_cardiovasculares/en/) y <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>).

- 40 Aunque se encuentran disponibles numerosos agentes medicinales para el tratamiento de las diversas enfermedades cardiovasculares, tales como, por ejemplo, fármacos reductores del colesterol, numerosos medicamentos destinados a reducir la presión arterial, anticoagulantes, etc., los pacientes con enfermedades cardiovasculares todavía tienen un alto riesgo de muerte prematura.

- 45 Un infarto de miocardio (ataque cardíaco) suele ser anunciado por precursores, es decir, señales de alerta que se producen con antelación, lo que permite actuar y así evitar o reducir las graves consecuencias de un infarto de miocardio.

- 50 Se conoce bien que la probabilidad de supervivencia de los pacientes que experimentan síntomas de un infarto de miocardio aumenta significativamente si los pacientes reciben ASA lo más rápido posible, preferentemente de inmediato. Por lo tanto, la administración rápida de ASA es crucial para evitar la muerte y reducir el daño al sistema cardiovascular. Para asegurar una rápida absorción y una alta biodisponibilidad, el ASA debe disolverse en el momento de la administración. Sin embargo, el ASA tiene una solubilidad escasa, lo que dificulta proporcionar rápidamente una solución acuosa de ASA. Además, el ASA y las sales de ASA se hidrolizan rápidamente en agua (Connors y otros, *Chemical stability of Pharmaceuticals, A Handbook for Pharmacists*, páginas 151 - 160), por lo que apenas es posible almacenar ASA disuelto.

- 55 Por lo tanto, para tratar con éxito un próximo infarto de miocardio, un paciente necesita tener ASA disponible en una forma que pueda disolverse rápidamente y fácilmente y tomar o administrar al paciente rápidamente.
- 60 Hoy en día, los comprimidos efervescentes que contienen ASA se usan comúnmente como tratamiento inmediato de pacientes que experimentan síntomas de un ataque cardíaco. Un producto comúnmente usado para este propósito es, por ejemplo, Dispril®, un comprimido efervescente que contiene 300 mg de ácido acetilsalicílico.

- 65 Las formulaciones efervescentes en general, así como también las que contienen ASA, comprenden comúnmente agentes efervescentes, como una fuente de ácido junto con un tipo de carbonato o hidrogenocarbonato, tal como hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de calcio.

Antes de la administración de los comprimidos efervescentes, los comprimidos deben disolverse en agua o disolverse en saliva en la boca del paciente. Esto puede tardar varios minutos, típicamente 5 minutos.

5 El documento GB2321231 describe un producto de dos componentes para el tratamiento de un ataque cardíaco inminente que incluye un primer compartimiento que contiene 30 ml de agua y un segundo compartimiento que contiene 300 mg de ASA en forma de comprimido soluble. Antes de la administración, se mezclan los dos componentes, el ASA se disuelve rápidamente y la solución resultante se administra por vía oral al paciente.

10 El documento WO2015/061521 describe un comprimido efervescente que comprende altos niveles de ASA y una sustancia alcalina (por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio) y vitamina C.

15 El documento EP1428525 describe una preparación farmacéutica para uso veterinario que contiene ASA en forma de polvo tamponado. Dicho polvo todavía necesita agua para disolverse, y por lo tanto, no resolverá el problema al necesitar un vaso de agua disponible.

20 El documento US20120316140 A1 describe una composición de aspirina soluble (= ASA), en donde la composición de aspirina soluble (ASA) cuando se introduce en agua experimenta una reacción. Esta reacción desencadena una acción efervescente y la desintegración de los gránulos de ASA se disuelven rápidamente en el agua.

25 El documento US5776431 A describe composiciones de aspirina solubles en agua que comprenden aspirina, citrato de potasio (tri) monohidrato o citrato de sodio (tri) dihidrato y un agente tensioactivo (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Una composición de este tipo que comprende 500 mg de aspirina se disuelve en 150 ml de agua.

30 Cápsulas multicompartmentales que comprenden diferentes cámaras para ingredientes con diferentes estados físicos se han descrito en los documentos US2005008690 A1 y EP2777802 A1. Sin embargo, en dicho documento no se describe una incorporación exitosa de ASA en dicha cápsula.

35 Los inconvenientes con los comprimidos de la técnica anterior son que los pacientes necesitan un vaso de agua para disolver los comprimidos y la disolución completa puede llevar algún tiempo, con frecuencia demasiado tiempo.

40 Además, un paciente que experimenta signos de un infarto de miocardio inminente (es decir, que se está desarrollando) normalmente tiene una producción de saliva reducida o deficiente, lo que da como resultado una boca seca. La producción de saliva reducida o deficiente dificulta la disolución de un comprimido oral que contiene ASA. Por lo tanto, es crucial que el paciente tenga líquido disponible para disolver y/o ingerir el ASA.

45 Además, los comprimidos masticables que contienen ASA están disponibles como tratamiento inmediato para pacientes que experimentan síntomas de un ataque cardíaco. Sin embargo, por la misma razón que se mencionó anteriormente, también la disolución y liberación de ASA de un comprimido masticable a menudo se obstaculiza por la producción reducida o deficiente de saliva en los pacientes.

50 En conjunto, aunque se encuentran disponibles productos que contienen ASA para uso de emergencia (ver, por ejemplo, <http://dummypage2.tripod.com/index.htm#origin>), dichos productos serán inadecuados ante la falta de agua o producción de saliva deficiente.

55 Por lo tanto, todavía existe la necesidad de una formulación o sistema de ASA adecuado para proporcionar rápidamente una solución acuosa que comprenda ASA que pueda administrarse a pacientes que necesiten un tratamiento urgente de un infarto de miocardio inminente. En particular, existe la necesidad de una formulación de ASA que evite la necesidad de agua adicional o una producción adecuada de saliva en un paciente dado para que el ASA se administre y se absorba rápidamente.

#### Resumen de la invención

60 El presente inventor ha descubierto que se puede proporcionar una formulación estable de ASA con un sistema de dos componentes que comprende el ingrediente activo ASA en un primer compartimiento y una solución acuosa de una sal de un ácido orgánico en un segundo compartimiento, que al mezclar el contenido de los dos compartimientos proporciona rápidamente una solución acuosa de ASA que puede ser administrada o ingerida por un paciente que lo necesite.

65 En particular, la presente invención se refiere a una composición de dos componentes para el uso en el tratamiento del infarto de miocardio inminente, en donde la composición de dos componentes comprende un primer y un segundo componente, en donde el dicho primer componente comprende 100-600 mg de ácido acetilsalicílico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y en donde el dicho segundo componente comprende una solución acuosa que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico

y una de sus combinaciones; y en donde el pH de la solución acuosa del segundo componente es 8 - 11,5; y en donde el pH de la solución obtenida después de añadir y disolver el ASA en la solución acuosa está en el intervalo de 5-8. Dicho excipiente farmacéuticamente aceptable del segundo componente podría ser un carbonato, tal como por ejemplo carbonato de sodio, tal como por ejemplo, anhídrido de carbonato de sodio.

5 De acuerdo con un aspecto, la sal del ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en una sal de metal alcalino del ácido orgánico, una sal de metal alcalinotérreo del ácido orgánico y una de sus combinaciones. De acuerdo con otro aspecto más, la sal del ácido orgánico presente en el segundo componente del presente sistema de dos componentes se selecciona del grupo que consiste en una sal sódica del ácido orgánico, una sal potásica del ácido orgánico y una de sus combinaciones.

10 En otro aspecto más, el segundo componente de la solución acuosa comprende una sal de ácido cítrico, tal como citrato de sodio o potasio.

15 De acuerdo con un aspecto, el segundo componente de la solución acuosa comprende una sal de un ácido cítrico, tal como citrato de sodio dihidratado.

20 En otro aspecto más, la segunda composición de la composición de dos componentes tiene un pH de aproximadamente 8.

25 En otro aspecto más, la segunda composición de la composición de dos componentes tiene un pH de aproximadamente 11,5.

30 En otro aspecto más, la segunda composición de la composición de dos componentes de la invención comprende un conservante. En un aspecto, el conservante es un parabeno o cloruro de benzalconio.

35 En un aspecto de la presente invención, el conservante se selecciona del grupo que consiste en metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno y cloruro de benzalconio.

40 En un aspecto de la presente invención, el conservante se selecciona del grupo que consiste en una sal de metil parabeno, una sal de etil parabeno, una sal de propil parabeno y cloruro de benzalconio.

45 En otro aspecto más, la segunda composición comprende además de la sal de un ácido orgánico, una sal de un parabeno, tal como una sal sódica de un parabeno.

50 En otro aspecto más, el parabeno se selecciona del grupo que consiste en metil parabeno de sodio y propil parabeno de sodio.

55 De acuerdo con otro aspecto más de la invención, el volumen de la solución acuosa del segundo componente está en el intervalo de 6 ml - 50 ml. De acuerdo con un aspecto, el volumen del segundo componente está en el intervalo de 10-15 ml.

60 En un aspecto, la composición de dos componentes de acuerdo con la invención comprende 300 - 325 mg de ASA en el primer componente y en donde el volumen del segundo componente está en el intervalo de 8-15 ml.

65 De acuerdo con otro aspecto, se proporciona una composición de dos componentes que comprende a) un primer componente que consiste de 300 - 325 mg de ASA, y b) un segundo componente que comprende 10-15 ml de una solución acuosa que consiste de 30-50 mg/ml de citrato de sodio y un conservante seleccionado del grupo que consiste en metil parabeno de sodio, etil parabeno de sodio, propil parabeno de sodio y cloruro de benzalconio.

70 De acuerdo con un aspecto, el primer componente que comprende el ASA se disuelve en el segundo componente que comprende la sal del ácido orgánico, para proporcionar así una solución acuosa lista para usar de ácido acetilsalicílico ASA antes de la administración.

75 De acuerdo con otro aspecto más de la invención, dicha solución acuosa de ASA lista para usar se obtiene dentro de aproximadamente 2 minutos. En otro aspecto más, dicha solución acuosa de ASA lista para usar se obtiene dentro de aproximadamente un minuto o menos. En otro aspecto más, dicha solución acuosa de ASA lista para usar se obtiene dentro de 0,5-1 minuto. De acuerdo con otro aspecto más, dicha solución acuosa de ASA lista para usar se obtiene dentro de aproximadamente 10-40 s. De acuerdo con otro aspecto más, dicha solución acuosa de ASA lista para usar se obtiene dentro de aproximadamente 15-20 s.

80 Además, la presente invención proporciona una cápsula para el uso en el tratamiento del infarto de miocardio inminente que comprende una primera y una segunda cámara, en donde la primera cámara comprende 100-600 mg de ácido acetilsalicílico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y en donde la dicha segunda cámara comprende una solución acuosa que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la sal de un ácido orgánico

- se selecciona del grupo que consiste en una sal de ácido acético, una sal de ácido cítrico, una sal de ácido ascórbico y una de sus combinaciones; y en donde el pH de la solución acuosa de la segunda cámara es 8 - 11,5; y en donde el pH de la solución obtenida después de añadir y disolver el ASA en la solución acuosa debe estar en el intervalo de 5-8. Dicho excipiente farmacéuticamente aceptable del segundo componente podría ser un carbonato, tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, tal como anhídrido de carbonato de sodio.
- En otro aspecto, la segunda cámara comprende una solución acuosa de una sal de ácido cítrico, tal como citrato de sodio o citrato de sodio dihidratado.
- 10 En otro aspecto, la segunda cámara de la cápsula comprende una solución acuosa de una sal de un ácido orgánico que tiene un pH de aproximadamente 8.
- En otro aspecto más, la segunda cámara de la cápsula comprende una solución acuosa de una sal de un ácido orgánico que tiene un pH de aproximadamente 11,5.
- 15 En otro aspecto más, la segunda cámara de la cápsula comprende además un carbonato, tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, tal como, por ejemplo, anhídrido de carbonato de sodio.
- 20 En otro aspecto más, la solución acuosa en la segunda cámara de la cápsula comprende además un conservante, tal como un parabeno, tal como una sal de un parabeno, tal como una sal sódica de un parabeno. La segunda cámara también puede comprender cloruro de benzalconio como conservante.
- 25 En un aspecto, dicho parabeno se selecciona del grupo que consiste en metil parabeno de sodio y propil parabeno de sodio.
- 30 Finalmente, la presente invención proporciona una composición o una cápsula para el uso en un método para tratar el infarto de miocardio inminente mediante la administración de una solución acuosa de ASA a un paciente que lo necesite, dicho método comprende las etapas de:
- 35 a) proporcionar una composición o cápsula de dos componentes que comprende un primer y un segundo componente/cámara de acuerdo con la presente invención;  
 b) mezclar la composición del primer componente/cámara que comprende una cantidad farmacéuticamente aceptable de ASA con la composición del segundo componente/cámara que comprende una solución acuosa de una sal de un ácido orgánico comprendida en la segunda cámara, para obtener así una solución acuosa de ASA;  
 c) administrar a quien lo necesite la mezcla obtenida en la etapa b).
- De acuerdo con un aspecto, la solución acuosa de ASA obtenida en la etapa b) se proporciona dentro de aproximadamente dos minutos o menos, tal como aproximadamente un minuto o menos.
- 40 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se obtiene una solución acuosa de ASA dentro de 15-20 segundos.
- Definiciones
- 45 El término "enfermedad cardiovascular" como se usa en la presente descripción se refiere a enfermedades en las que los pacientes que padecen la enfermedad cardiovascular tienen riesgo de sufrir un ataque cardíaco. En particular, "enfermedades cardiovasculares" como se usa en la presente descripción incluye enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, enfermedad cardíaca valvular, aterosclerosis general, hipercolesterolemia, etc. El espectro de la enfermedad de la cardiopatía isquémica comprende la angina estable e inestable y el infarto agudo de miocardio, afecciones generalmente tratadas por farmacología o por revascularización coronaria. Los procesos de revascularización se pueden realizar con un catéter o mediante un injerto de derivación de la arteria coronaria.
- 55 El producto de la presente invención es aplicable en el tratamiento del infarto agudo de miocardio inminente, donde los términos "infarto de miocardio" y "ataque cardíaco" se utilizan indistintamente en la presente descripción.
- 60 Los términos "que trata" o "tratar", como se usa en la presente descripción, se refieren a la reducción de la gravedad y/o eliminación de los síntomas, la prevención del (posterior) desarrollo de un ataque cardíaco y mejorar o aminorar el daño que puede ser causado por un ataque cardíaco.
- 65 Los pacientes diagnosticados con cualquiera de las indicaciones enumeradas anteriormente pueden correr el riesgo de desarrollar un ataque cardíaco o experimentar síntomas o advertencias de que un ataque cardíaco es inminente. Los términos "tratamiento", "que trata" o "tratar" como se usan en la presente descripción de acuerdo con la presente invención se refieren al tratamiento de pacientes diagnosticados con una enfermedad cardiovascular como se definió anteriormente, y que necesitan el ASA debido a la aparición de un infarto agudo de miocardio inminente.

Los términos "aspirina" o "ácido acetilsalicílico" o "ASA" se utilizan indistintamente en la presente descripción.

El término "componente" como se usa en la presente descripción con respecto al primer y segundo componente de la presente composición de dos componentes se refiere en la presente descripción a un componente que comprende al menos un ingrediente o compuesto, y que también puede ser una mezcla de diferentes ingredientes o compuestos.

El término "composición de dos componentes", como se usa en la presente descripción, se refiere a un producto que comprende al menos dos composiciones que se mantienen separadas antes de la administración, y que se deben mezclar para proporcionar una solución lista para usar que se administra a los pacientes que lo necesitan.

El término "agente regulador del pH" o "agentes reguladores de la acidez" como se usa en la presente descripción se refiere a un compuesto añadido al primer o segundo componente de la presente composición para cambiar o mantener el pH de la composición.

El término "conservante", como se usa en la presente descripción, se refiere a una sustancia o un químico comúnmente añadida a la composición farmacéutica para prevenir el crecimiento o descomposición microbiana o cambios químicos no deseados en un producto.

El término "agente edulcorante" como se usa en la presente descripción se refiere a compuestos comúnmente añadidos a la composición farmacéutica para endulzar o enmascarar un sabor desagradable causado por el ingrediente activo o cualquiera de los excipientes usados en la composición.

El término "agente saborizante" como se usa en la presente descripción se refiere a compuestos comúnmente añadidos a la composición farmacéutica para proporcionar un sabor agradable y/o enmascarar un sabor desagradable causado por el ingrediente activo o cualquiera de los excipientes usados en la composición.

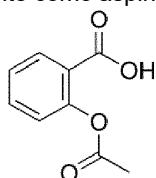
#### Descripción detallada de la invención

Para los pacientes que sufren un ataque cardíaco o que experimentan síntomas o advertencias de que un ataque cardíaco es inminente, se muestra que la administración de ASA tomada lo antes posible aumenta las posibilidades de supervivencia y reduce los riesgos de desarrollar daños en el sistema cardiovascular y en el corazón. Se encuentra que la dosis apropiada de ASA para tal uso es de 300 mg, que corresponde a la cantidad de ingrediente activo en el comprimido efervescente Dispril®, cf. Elwood y otros, 2001, The Pharmaceutical Journal, 266:315. Los comprimidos Dispril® comprenden carbonato de calcio, almidón de maíz, ácido cítrico, talco, sacarina y laurel sulfato de sodio ([http://slv.no/\\_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-02602.pdf](http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-02602.pdf)).

El problema con los comprimidos estándar de la técnica anterior que contienen ASA como, por ejemplo, Dispril®, es que ellos en primer lugar deben disolverse en agua y por tanto, es necesario disponer de un vaso de agua siempre que sea necesario. Además, la falta de saliva en la boca en pacientes que sufren un infarto inminente, por motivos de miedo agudo y reacciones adrenérgicas, hace que los pacientes tengan problemas para disolver los comprimidos en la boca. En ambos escenarios, esto da como resultado la necesidad de agua, lo que es un inconveniente para una administración rápida. Además, el tiempo necesario para disolver los comprimidos de la técnica anterior da como resultado el hecho de que los pacientes que necesitan una administración inmediata de ASA no reciben dicha medicación con la suficiente rapidez.

La presente invención resuelve este problema al proporcionar un producto que asegura la rápida disolución del ASA y proporciona una solución que se puede administrar rápidamente al paciente, independientemente de si hay o no un vaso de agua disponible e independiente de la producción de saliva del paciente.

El ácido acetilsalicílico (ASA) se conoce comúnmente como aspirina y tiene la siguiente estructura:



Al ASA se le asigna el número de registro CAS 50-78-2. La aspirina se usa en el tratamiento de numerosas afecciones, por ejemplo, como analgésico, en el tratamiento de trastornos inflamatorios, trastornos cardiovasculares, etc. En particular, se utiliza para reducir el riesgo de muerte por ataque cardíaco. Sin embargo, el ASA tiene poca solubilidad en agua y la baja solubilidad del ASA hace que sea difícil proporcionar rápidamente una solución para administrar cuando los pacientes corren un riesgo inmediato de sufrir un ataque cardíaco. En las composiciones farmacéuticas estándar, el ASA se reordena en una sal soluble tras la disolución de la composición para mejorar la solubilidad. Tanto el ASA como la sal de ASA son inestables en soluciones acuosas y se hidrolizan rápidamente para formar ácido

salicílico y ácido acético (Connors y otros, Chemical of Pharmaceutical, A Handbook for Pharmaceutis, páginas 151 - 160).

5 La presente invención proporciona una composición de dos componentes para el uso en el tratamiento del infarto de miocardio inminente, en donde la composición de dos componentes comprende un primer y un segundo componente, en donde el dicho primer componente comprende 100-600 mg de ácido acetilsalicílico (ASA) y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y en donde el dicho segundo componente comprende una solución acuosa que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en 10 ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico y una de sus combinaciones; y en donde el pH de la solución acuosa del segundo componente es 8 - 11,5; y en donde el pH de la solución obtenida después de añadir y disolver el ASA en la solución acuosa está en el intervalo de 5-8. Por ejemplo, el segundo componente puede comprender un agente efervescente, tal como por ejemplo un carbonato. Típicamente, en el segundo componente de la presente invención pueden usarse carbonatos comúnmente usados en 15 comprimidos efervescentes o en polvo, tales como, por ejemplo, carbonatos de sodio o carbonatos de calcio. De acuerdo con una modalidad, un excipiente farmacéuticamente aceptable del segundo componente es un carbonato de sodio, tal como por ejemplo, anhídrido de carbonato de sodio.

20 La composición de dos componentes de acuerdo con la presente invención representa una mejora del tratamiento de emergencia de pacientes que tienen un ataque cardíaco inminente, o que están en proceso de desarrollar un ataque cardíaco, ya que proporciona:

- una solución lista para usar que comprende ASA,
- Tratamiento inmediato del infarto de miocardio inminente sin la necesidad de un vaso de agua,
- Tratamiento inmediato del infarto de miocardio independiente de la producción de saliva en un paciente determinado,
- un producto médico de emergencia listo para el uso que pueda transportarse fácilmente por una población amplia, incluyendo los pacientes en riesgo de desarrollar un ataque cardíaco, así como también sus familiares, o que esté disponible en botiquines de primeros auxilios en casas privadas o lugares públicos, así como también en las salas de emergencia en consultorios médicos y hospitales.

30 De acuerdo con la presente invención, el ASA presente en la primera composición se disuelve rápidamente cuando se mezcla o se añade a la solución acuosa comprendida en la segunda composición/compartimiento.

35 La sal de un ácido orgánico tal como se usa de acuerdo con la presente invención debe proporcionar la formación de un acetilsalicilato fácilmente soluble, tal como acetilsalicilato de sodio o acetilsalicilato de potasio. La solución acuosa de la sal del ácido orgánico debe tener suficiente capacidad tampón para ralentizar o contrarrestar la reducción del pH afectada por la mezcla con ASA. De acuerdo con un aspecto, el pH de la solución acuosa del segundo componente de la presente invención tiene un pH de aproximadamente 8 - 9, tal como 8 - 8,5. En otro aspecto más, la segunda composición de la composición de dos componentes tiene un pH de aproximadamente 11,5.

40 Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que el ASA comprendido en el primer componente cuando se mezcla con el segundo componente se ioniza contribuyendo al suministro rápido de una disolución del ASA.

45 Para evitar la hidrólisis del ASA, el pH de la solución obtenida después de añadir y disolver el ASA en la solución acuosa debe estar en el intervalo de 5-8. De acuerdo con un aspecto, el pH de la solución obtenida al mezclar el primer y el segundo componente de la presente invención es de aproximadamente 5,2.

50 En otro aspecto más, la solución obtenida al mezclar el primer y el segundo componente proporciona una solución de ASA que tiene un pH en el intervalo de 6,6 - 7,6, tal como en el intervalo de 6,9 - 7,3. De acuerdo con un aspecto, el pH de la solución obtenida al mezclar el primer y el segundo componente de la presente invención es de aproximadamente 7,1.

55 El pH deseado de la solución acuosa del segundo componente puede obtenerse además incluyendo un agente regulador de pH adecuado.

60 De acuerdo con una modalidad, se usa una sal de ácido cítrico en el segundo componente, tal como citrato de sodio. De acuerdo con otra modalidad, la sal de ácido cítrico usada en el segundo componente es citrato de sodio dihidratado (citrato trisódico). El uso de una sal de ácido cítrico como ácido orgánico es además ventajoso ya que el ácido cítrico también proporciona un sabor agradable. Por tanto, si se usa, por ejemplo, sal sódica de ácido cítrico como ácido orgánico en el segundo componente, no es necesario añadir más agentes saborizantes.

65 Otro aspecto de la presente invención es que la disolución de ASA no requiere el uso de un surfactante. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el segundo componente del presente sistema de dos componentes comprende una solución acuosa, que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico como se define en las reivindicaciones, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,

- siempre y cuando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables no sea un surfactante. Dichos excipientes farmacéuticamente aceptables del segundo componente podrían ser un carbonato, tal como por ejemplo, carbonato de sodio, tal como por ejemplo, anhídrido de carbonato de sodio. Para conservar la solución acuosa comprendida en la segunda composición/compartimiento de la composición de dos componentes de acuerdo con la presente invención, se añaden uno o más conservantes a la solución acuosa.
- Puede usarse cualquier conservante farmacéuticamente aceptable que sea efectivo como conservante a un pH de aproximadamente 8. De acuerdo con una modalidad, los parabenos se usan como conservante en el segundo componente de la presente composición de dos componentes.
- Los parabenos (hidroxibenzoatos) son una clase de conservantes comúnmente usados en composiciones farmacéuticas. Los parabenos se usan, entre otras cosas, para prevenir el crecimiento de microorganismos y son activos contra un amplio espectro de microorganismos. De acuerdo con un aspecto de la invención, los parabenos aplicables como conservantes de acuerdo con la presente invención puede seleccionarse del grupo que consiste en metil parabeno, etil parabeno y propil parabeno.
- Los conservantes alternativos además de los parabenos adecuados para el uso en una composición de dos componentes de acuerdo con la presente invención son conservantes que son efectivos como conservantes a un pH en el intervalo de 4-10. Un ejemplo no limitante de un conservante alternativo que puede usarse es el cloruro de benzalconio.
- Algunos parabenos pueden ser poco solubles en agua. Con el fin de proporcionar un proceso de fabricación más conveniente y eficiente para la preparación de la solución acuosa del segundo componente de la presente invención, puede usarse una sal alcalina de un parabeno. Es particularmente aplicable una sal sódica de un parabeno.
- De acuerdo con un aspecto, la sal sódica de metil parabeno (Nipagin M sodium™) o la sal sódica de propil parabeno (Nipasol M sodium™) se usa como conservante en la solución acuosa del segundo componente de la presente composición.
- El pH de una solución acuosa de una sal sódica de un parabeno producirá una solución básica con un pH de aproximadamente 9. En presencia de una sal de un ácido orgánico, como el ácido cítrico, el pH puede ser incluso mayor. En ese caso, el pH puede reducirse mediante la adición de un agente regulador del pH farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo mediante la adición de ácido cítrico. Además, pueden usarse otros agentes reguladores del pH farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido láctico y/o ácido ascórbico.
- De acuerdo con un aspecto, la solución acuosa del segundo componente consiste en una solución acuosa de citrato de sodio, ácido cítrico y al menos una sal alcalina de un parabeno, tal como metil parabeno y/o propil parabeno.
- De acuerdo con la presente invención, el primer componente comprende ASA en una cantidad de 100 mg a 600 mg. Con el fin de tratar el infarto de miocardio inminente o reducir los daños del mismo, el primer componente de la presente invención comprende típicamente de 300 a 325 mg de ASA.
- El volumen de la solución acuosa del segundo componente de la presente composición de dos componentes depende de la indicación médica específica así como también del tamaño del dispositivo que comprende por separado los dos componentes de la composición. Típicamente, el volumen de la segunda solución acuosa del segundo componente está dentro del intervalo de 6 - 50 ml, tal como de 6-40 ml, tal como de 8-30 ml, tal como de 8-20 ml, o cualquier número en o entre dichos intervalos. De acuerdo con una modalidad de la presente invención, el volumen de la solución acuosa del segundo componente está en el intervalo de 8-15 ml. De acuerdo con una modalidad, el volumen de la solución acuosa está en el intervalo de 10-12 ml.
- De acuerdo con una modalidad, el primer componente comprende de 100 a 600 mg de ASA, que se disolverá en 6 - 50 ml de la solución acuosa del segundo componente de la presente composición de dos componentes.
- De acuerdo con otra modalidad, el primer componente comprende de 300 mg de ASA, y el segundo componente comprende de 8 a 15 ml de la solución acuosa.
- De acuerdo con otra modalidad más, el primer componente comprende de 300 mg de ASA, y el segundo componente comprende aproximadamente 8 ml de la solución acuosa.
- De acuerdo con otra modalidad más, el primer componente comprende de 300 mg de ASA, y el segundo componente comprende aproximadamente 10 ml de la solución acuosa.
- De acuerdo con otra modalidad más, el primer componente comprende de 300 mg de ASA, y el segundo componente comprende aproximadamente 11 ml de la solución acuosa.

De acuerdo con otra modalidad más, el primer componente comprende de 300 mg de ASA, y el segundo componente comprende aproximadamente 12 ml de la solución acuosa.

5 De acuerdo con otra modalidad más, el primer componente comprende de 300 mg de ASA, y el segundo componente comprende aproximadamente 14 ml de la solución acuosa.

De acuerdo con otra modalidad más, el primer componente comprende de 300 mg de ASA, y el segundo componente comprende aproximadamente 15 ml de la solución acuosa.

10 De acuerdo con una modalidad, la presente invención proporciona composiciones de dos componentes que comprenden un primer y un segundo componente, el primer componente de 300 - 325 mg de ASA; y el segundo componente que consiste de 10-15 ml de una solución acuosa que consiste de 30 - 50 mg/ml de un citrato, tal como citrato de sodio y 1 mg/ml de un parabeno, tal como metil-p-hidroxibenzoato.

15 De acuerdo con un aspecto, se proporciona una composición de dos componentes que comprende un primer componente ASA en el intervalo de 300 - 325 mg y un segundo componente que comprende una solución acuosa que comprende 30 - 50 mg/ml de citrato de sodio.

20 De acuerdo con un aspecto, se proporciona una composición de dos componentes que comprende un primer componente de ASA en el intervalo de 300 - 325 mg y un segundo componente que comprende una solución acuosa que comprende aproximadamente 150 mg/ml de citrato de sodio dihidratado.

25 De acuerdo con otro aspecto más, se proporciona una composición de dos componentes que consiste de a) un primer componente que comprende de 300 - 325 mg de ASA; y b) un segundo componente que comprende de 10 - 15 ml de una solución acuosa que comprende aproximadamente 150 mg/ml de citrato de sodio dihidratado y un carbonato tal como carbonato de sodio anhídrido

30 De acuerdo con otro aspecto, se proporciona una composición de dos componentes que comprende un primer componente que comprende 300 mg de ASA, y el segundo componente que comprende una solución acuosa que comprende aproximadamente 50 mg/ml de una sal de ácido cítrico.

35 El presente primer y/o segundo componente de la presente composición de dos componentes puede comprender opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, se pueden añadir agentes saborizantes para proporcionar un sabor agradable y/o enmascarar un sabor desagradable causado por el ingrediente activo o cualquiera de los excipientes usados en la composición. Ejemplos no limitantes de compuestos que pueden usarse para el propósito de proporcionar un cierto sabor son ácido cítrico, ácido acético y ácido láctico, esencia de menta o jugo de frutas o bayas, tal como por ejemplo jugo de grosella negra.

40 De acuerdo con un aspecto, se añade un agente saborizante al segundo componente de la presente composición de dos componentes. Por ejemplo, puede añadirse esencia de menta al segundo componente de la presente composición, tal como, por ejemplo, en cantidades de aproximadamente 1 % (v/v) de la cantidad del segundo componente. Alternativamente, puede añadirse esencia de grosella negra al segundo componente de la presente composición, tal como por ejemplo, en la cantidad de 20 % (v/v) de la cantidad del segundo componente. El jugo de grosella negra también puede actuar como agente regulador del pH.

45 La presente composición de dos componentes puede incluir además agentes edulcorantes para mejorar el sabor o enmascarar el sabor desagradable de los otros ingredientes de la composición. El experto en la materia es bien conocido por los diversos agentes edulcorantes comúnmente usados como agentes edulcorantes en la composición farmacéutica. Un ejemplo de no limitante de un agente edulcorante que puede usarse con respecto a la presente invención es la sacarina sódica. La sacarina sódica puede añadirse al segundo componente de la presente composición, tal como por ejemplo, en las cantidades de aproximadamente 0,03 a 0,06 % (p/v) de la cantidad del segundo componente.

55 La composición de dos componentes incluida en la presente invención puede administrarse al paciente que la necesite mediante el uso de un dispositivo o cápsula que comprende dicho primer componente y el segundo componente en departamentos o cámaras separados de un dispositivo o cápsula. Una cantidad predeterminada del primer componente y una cantidad predeterminada del segundo componente, al operar el dispositivo o cápsula, se mezclarán y formarán inmediatamente una solución lista para usar de ASA disuelto para tomarse o administrarse al paciente que lo necesite.

60 Por ejemplo, una cápsula para almacenamiento segregado de sustancias miscibles de dos componentes como se describe en el documento WO00/66456 puede usarse junto con la presente invención para el tratamiento o prevención del infarto de miocardio.

65 Un empaque para mantener los productos separados antes de usarse como se describe en el documento WO98/38104 también se puede aplicar a los fines de la presente invención.

El experto en la materia comprenderá que se puede diseñar un dispositivo, empaque o cápsula para el almacenamiento segregado de sustancias miscibles de dos componentes, tal como un primer componente que comprende un polvo seco que comprende ASA y un segundo componente que comprende una solución de disolución de acuerdo con la presente invención, puede diseñarse de varias maneras. Debe entenderse que la composición de dos componentes de acuerdo con la presente invención puede colocarse en cualquier cápsula, empaque o dispositivo que proporcione la disolución inmediata del ASA comprendido en la composición del primer componente al mezclarlo con la solución de disolución de la composición del segundo componente independientemente del diseño exacto de la cápsula, empaque o dispositivo en el que se pueden colocar los dos componentes siempre que los dos componentes estén separados durante el almacenamiento y antes de su uso.

El volumen de la cámara de la cápsula o dispositivo de almacenamiento que se usará con el segundo componente presente de la composición de dos componentes tiene un tamaño adecuado para almacenar una solución acuosa que permite la disolución de la cantidad deseada de ASA de acuerdo con la presente invención. De manera similar, el volumen de la cámara de la cápsula o dispositivo de almacenamiento que se utilizará con el presente primer componente de la composición de dos componentes de la presente invención tiene un tamaño adecuado para almacenar la cantidad deseada del dicho primer componente.

#### EJEMPLOS

Ejemplo 1 Preparación de una composición de dos componentes, disolución de ASA en agua con ácido cítrico y un conservante

Las soluciones de prueba que no entran dentro del alcance de las reivindicaciones son ejemplos de referencia.

Las siguientes soluciones acuosas (soluciones de prueba) se prepararon mediante disolución y mezcla de ácido cítrico y un conservante en agua. La cantidad de dichos ingredientes se enumera en la tabla 1.

Tabla 1

| Soluciones de agua      | A      | B      | C      | D      |
|-------------------------|--------|--------|--------|--------|
| Metil p-hidroxibenzoato | 0,1 g  | 0,1 g  | 0,1 g  | 0      |
| Citrato de sodio        | 1,0 g  | 3,0 g  | 5,0 g  | 3,0 g  |
| Agua purificada ad.     | 100 ml | 100 ml | 100 ml | 100 ml |

Se incluyó la muestra D con el fin de probar el efecto de la presencia del conservante sobre la disolución de ASA, y para evaluar si la presencia de un conservante daba como resultado una formación de espuma no deseada.

Un dispositivo como se describe en el documento WO98/38104 proporcionado por Bormioli Rocco S.p.A., Italia, se usó con el fin de probar las características de disolución de las soluciones de prueba.

Se llenaron 8, 10, 12 y 14 ml de las soluciones de prueba A-D, respectivamente, en el contenedor (botella) del dispositivo de prueba (kit de 3 fases con botella de PET, Bormioli Rocco S.p.A., Italia). A continuación, se colocaron 300 mg de ASA en el compartimiento de polvo del dispositivo. La tapa que comprende el compartimiento de polvo y el elemento de corte se ensambló con el contenedor que comprende la solución de prueba.

A continuación, se bajó la tapa hasta que el elemento de corte rompa el sello que retiene el polvo y la solución por separado. El corte del sello dio como resultado que el ASA contenido en el compartimiento de polvo se liberó en la solución de prueba en el contenedor. A continuación, se agitó el dispositivo aproximadamente 0,5 a 1 minuto o más en caso de que no se disolviera todo el ASA.

Se probaron las siguientes muestras:

55

Tabla 2 muestras probadas en dispositivo de dos componentes

|    | Citrato<br>de sodio<br>mg/ml | Solución<br>de prueba<br>8 ml | Solución<br>de prueba<br>10 ml | Solución<br>de prueba<br>12 ml | Solución<br>de prueba<br>14 ml |
|----|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 5  | 10                           | 1A                            | 2A                             | 3A                             | 4A                             |
| 10 | 30                           | 1B                            | 2B                             | 3B                             | 4B                             |
| 15 | 50                           | 1C                            | 2C                             | 3C                             | 4C                             |
| 20 | 30<br>sin<br>conservante     | 1D                            | 2D                             | 3D                             | 4D                             |
| 25 |                              |                               |                                |                                |                                |

30 Los resultados muestran que puede usarse una solución acuosa de una sal de ácido cítrico, también en presencia de metil-p-hidroxibenzoato, para proporcionar una rápida disolución de ASA. Los resultados muestran además que el citrato de sodio debe estar en exceso para obtener un pH en la solución final de ASA que permita una solución rápida de ASA.

35 En caso de que el pH obtenido al mezclar el ASA con la solución acuosa de ácido cítrico sea demasiado bajo, el ASA no se disolverá lo suficiente dentro del tiempo necesario para proporcionar una administración rápida de ASA al paciente. En particular, los resultados muestran que la solución de prueba C, la cual al mezclarse con 300 mg de ASA proporcionó una solución acuosa de ASA con un pH de 5,2, mostró mejores características de disolución en comparación con, por ejemplo, la solución de prueba A, la cual al mezclarse con 300 mg de ASA proporcionó un pH de la solución ASA obtenida de 4,1.

40 Además, los resultados muestran que las soluciones de prueba que comprenden 50 mg/ml de citrato de sodio dieron como resultado una disolución más rápida de ASA en comparación con las soluciones de prueba que comprenden 10 o 30 mg/ml de citrato de sodio, respectivamente.

45 Finalmente, los resultados mostraron que un volumen de la solución de prueba de 10, 12 y 14 ml, respectivamente, disolvió el ASA más rápido en comparación con las muestras de 8 ml de las soluciones de prueba. En particular, las muestras 3C, 4B, 4C y 4D se comportaron muy bien y proporcionaron una disolución suficiente de todo el ASA en 0,5 - 1 minuto. La disolución se inspeccionó visualmente.

50 Los resultados también mostraron que el conservante usado no afectó a la disolución de ASA y no dio como resultado ninguna formación de espuma no deseada.

La figura 1 muestra una imagen del dispositivo relleno con las muestras de 3C y 4C de la tabla 2.

55 Ejemplo 2 Preparación de una composición de dos componentes, disolución de ASA en agua con citrato trisódico y carbonato

60 La siguiente solución acuosa (solución de prueba) se preparó mediante disolución y mezcla de citrato de sodio dihidratado (citrato trisódico) y carbonato de sodio anhídrido en agua. La cantidad de dichos ingredientes se enumera en la tabla 2.

Tabla 2

|                              |       |
|------------------------------|-------|
| Solución de prueba           | E     |
| Citrato de sodio dihidratado | 150 g |
| Carbonato de sodio anhidro   | 10 g  |

65

|                     |         |
|---------------------|---------|
| Solución de prueba  | E       |
| Agua purificada ad. | 1000 ml |

5 El dispositivo usado en el ejemplo 1 (descrito en el documento WO98/38104 proporcionado por Bormioli Rocco S.p.A., Italia) se usó como se describió en el ejemplo 1 para la prueba de la solución de prueba E.

10 Se llenaron 15 ml de la solución de prueba E en el contenedor (botella) del dispositivo de prueba (kit de 3 fases con botella de PET, Bormioli Rocco S.p.A., Italia).

10 El pH de la solución acuosa de citrato de sodio dihidratado y carbonato fue de aproximadamente 11,5. Por tanto, no se necesitan conservantes.

15 Se colocaron 300 mg de ASA en el compartimiento de polvo del dispositivo.

Después de liberar el ASA en la solución de prueba mediante el corte del sello que separa el polvo y la solución, el dispositivo se agitó durante aproximadamente 30 segundos.

20 Todo el ASA se disolvió en 10 segundos y el pH de esta solución mixta obtenida fue de aproximadamente 7,1-7,2.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición de dos componentes para el uso en el tratamiento del infarto de miocardio inminente, en donde la composición de dos componentes comprende un primer y un segundo componente, en donde el dicho primer componente comprende 100-600 mg de ácido acetilsalicílico (ASA) y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y en donde dicho el segundo componente comprende una solución acuosa que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico y una de sus combinaciones; y en donde el pH de la solución acuosa del segundo componente es 8 - 11,5; y en donde el pH de la solución obtenida después de añadir y disolver el ASA en la solución acuosa está en el intervalo de 5-8.
2. Una composición de dos componentes para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el segundo componente es una solución acuosa de una sal de ácido cítrico, tal como citrato de sodio o citrato de potasio.
3. Una composición de dos componentes para el uso de acuerdo con cualquiera la reivindicaciones anteriores, en donde el segundo componente es una solución acuosa de una sal de ácido cítrico y un carbonato.
4. Una composición de dos componentes para el uso de acuerdo con cualquiera la reivindicaciones anteriores, en donde el que el volumen de la solución acuosa del segundo componente está en el intervalo de 6 ml - 50 ml.
5. Una composición de dos componentes para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el volumen del segundo componente está en el intervalo de 8 - 15 ml.
6. Una composición de dos componentes para el uso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en donde la cantidad de ácido acetilsalicílico en el primer componente está en el intervalo de 300 a 325 mg, y el volumen del segundo componente está en el intervalo de 8 a 15 ml.
7. Una cápsula para el uso en el tratamiento del infarto de miocardio inminente que comprende una primera y una segunda cámara, en donde la primera cámara comprende 100-600 mg de ácido acetilsalicílico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y en donde la dicha segunda cámara comprende una solución acuosa que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la sal de un ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en una sal de ácido acético, una sal de ácido cítrico, una sal de ácido ascórbico y una de sus combinaciones; y en donde el pH de la solución acuosa de la segunda cámara es 8 - 11,5; y en donde el pH de la solución obtenida después de añadir y disolver el ASA en la solución acuosa debe estar en el intervalo de 5-8.
8. Una cápsula para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la segunda cámara comprende una solución acuosa de una sal de ácido cítrico, tal como citrato de sodio o citrato de sodio dihidratado.
9. Una cápsula para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-8 anteriores, en donde la segunda cámara comprende una solución acuosa de una sal de ácido cítrico y un carbonato.
10. Una composición de dos componentes para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 o una cápsula para el uso de acuerdo con las reivindicación 7-9, en donde una solución acuosa de ácido acetilsalicílico se proporciona al:
  - a) proporcionar una composición de dos componentes de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6 o una cápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-9;
  - b) mezclar el primer componente o dicha composición o la cámara que comprende una cantidad farmacéuticamente aceptable de ácido acetilsalicílico con la solución acuosa de un ácido orgánico comprendida en el segundo componente/cámara para obtener una solución acuosa de ácido acetilsalicílico.
11. Una composición de dos componentes o una cápsula para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la solución acuosa de ácido acetilsalicílico se obtiene dentro de aproximadamente dos minutos o menos, tal como dentro de un minuto o menos.

Figura 1

