

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 946 237**

51 Int. Cl.:

A61K 31/616 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2018** **PCT/EP2018/086260**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2019** **WO19122165**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2018** **E 18825697 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2023** **EP 3727396**

54 Título: **Sistemas de dos componentes que comprenden ácido acetilsalicílico y una sal de carbonato**

30 Prioridad:

22.12.2017 EP 17210437

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

14.07.2023

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 2 946 237 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

Sistemas de dos componentes que comprenden ácido acetilsalicílico y una sal de carbonato

La presente invención se refiere a una composición o sistema de dos componentes útil en el tratamiento y prevención del infarto de miocardio inminente. En particular, la invención se refiere a un sistema farmacéutico de dos componentes, que comprende un primer componente y un segundo componente, en el que el primer componente comprende un polvo seco, el polvo seco comprende ácido acetilsalicílico (ASA) y el segundo componente comprende una solución acuosa, que comprende una sal de ácido carbónico. Adicionalmente, una sal de ácido sórbico y/o una sal de ácido benzoico pueden estar comprendidas en el primer componente y/o en el segundo componente. El sistema de dos componentes permite una disolución inmediata de ASA al mezclar el primer y segundo componentes del presente sistema de dos componentes, y es en particular útil en el tratamiento del infarto de miocardio inminente. El presente sistema de dos componentes es en particular útil como tratamiento de primeros auxilios de pacientes que necesitan la administración inmediata de ASA para evitar el desarrollo de un ataque al corazón, o reducir la extensión del daño de un ataque al corazón.

Antecedentes de la invención

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en el mundo occidental. Según la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo, y se estima que 17.5 millones de personas mueren cada año por enfermedades cardiovasculares, lo que representa aproximadamente el 31 % de todas las muertes en todo el mundo. Adicionalmente, el 80 % de todas las muertes por enfermedades cardiovasculares son causadas por infartos o accidentes cerebrovasculares (cf. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/_and <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>).

Aunque numerosos agentes medicinales están disponibles para el tratamiento de 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.

Un infarto de miocardio (ataque al corazón) suele ser anunciado por presagios, es decir, señales de advertencia que se producen con antelación, lo que permite tomar medidas y así evitar o reducir las graves consecuencias de un infarto de miocardio.

Es bien sabido que la probabilidad de supervivencia de los pacientes que experimentan síntomas de infarto de miocardio aumenta significativamente si los pacientes reciben ASA lo más rápido posible, preferiblemente inmediatamente. De este modo, la administración rápida de ASA es crucial para evitar la muerte y reducir el daño al sistema cardiovascular. Para asegurar una absorción rápida y una alta biodisponibilidad, el ASA debe disolverse en el momento de la administración. Sin embargo, el ASA tiene una solubilidad pobre, lo que dificulta proporcionar rápidamente una solución acuosa de ASA. Además, el ASA y las sales de ASA se hidrolizan rápidamente en agua (Connors et al., Chemical stability of Pharmaceuticals, A Handbook for Pharmacists, páginas 151 - 160), por lo que no es posible almacenar ASA disuelto a lo largo del tiempo.

Por consiguiente, para tratar con éxito un próximo infarto de miocardio, un paciente necesita tener ASA disponible en una forma que pueda disolverse y administrarse (tragarse) muy rápidamente y sin necesidad de agua adicional o producción adecuada de saliva.

Actualmente, los comprimidos efervescentes que contienen ASA se usan comúnmente como tratamiento inmediato de pacientes que experimentan síntomas de un ataque al corazón. Un producto comúnmente usado para este propósito es, por ejemplo, Dispril®, un comprimido efervescente que contiene 300 mg de ácido acetilsalicílico.

Las formulaciones efervescentes en general, así como las que contienen ASA, comúnmente comprenden agentes efervescentes, tales como una fuente ácida 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, por lo general 5 minutos.

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

El documento EP1428525 divulga una preparación farmacéutica para su uso veterinario que contiene ASA en forma de polvo regulado. Dicho polvo todavía necesita agua para disolver el polvo y, de este modo, no resolverá el problema de tener un vaso de agua disponible.

El documento US20120316140 A1 describe una composición de aspirina soluble (= ASA), en la que 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 que se disuelven rápidamente en el agua.

- 5 El documento US5776431 A divulga composiciones de aspirina solubles en agua que comprenden aspirina, citrato de potasio (tri) monohidrato o citrato de sodio (tri) dihidrato, y un agente con actividad de superficie (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Dicha composición que comprende 500 mg de aspirina se disuelve en 150 ml de agua.

Se han descrito cápsulas multicompartimentales que comprenden diferentes cámaras para ingredientes con diferentes estados físicos en los documentos US2005008690 A1 y EP2777802 A1. Sin embargo, en dicho documento no se divulga una incorporación satisfactoria de ASA en una cápsula de este tipo.

- 10 Los inconvenientes de los comprimidos y cápsulas de la técnica anterior son que los pacientes necesitan tener un vaso de agua accesible para disolver los comprimidos, y que el tiempo de disolución completa puede tardar varios minutos. De este modo, los comprimidos de la técnica anterior no son óptimos para la administración rápida de ASA, es decir, tales comprimidos no son óptimos para aumentar el cambio de supervivencia de los pacientes que experimentan síntomas de infarto de miocardio.

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

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

- 25 En conjunto, a pesar de que hay disponibles productos que contienen ASA para su uso de emergencia (véase, por ejemplo, <http://dummvpage2.tripod.com/index.htm#origin>), tales productos serán inadecuados en caso de falta de agua o producción deficiente de saliva.

El documento WO2017001468 divulga una composición de dos componentes que comprende aspirina y un carbonato en un componente y una solución de disolución con un surfactante en el otro componente. Sin embargo, en retrospectiva, el solicitante se ha dado cuenta de que esta solución no era óptima.

- 30 Por lo tanto, todavía existe la necesidad de una formulación o sistema de ASA apropiado para proporcionar rápidamente una solución acuosa que comprenda ASA que pueda administrarse a pacientes que necesitan 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 la producción adecuada de saliva en un paciente dado para que el ASA se administre y absorba rápidamente.

Sumario de la invención

- 35 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 compartimento y una solución acuosa de ácido carbónico en el segundo compartimento, que al mezclar el contenido de los dos compartimentos proporciona rápidamente una solución acuosa de ASA que puede ser administrada o tomada por un paciente que lo necesite. Los presentes inventores también han encontrado que una sal de ácido sórbico y/o ácido benzoico puede estar comprendida en el primer componente junto con ASA o en el segundo componente junto con la sal de ácido carbónico o tanto en el primero como en el segundo componente. Tal solución también proporciona rápidamente una solución acuosa de ASA, pero con un pH final más bajo.

- 45 En particular, la presente invención proporciona un sistema de dos componentes que comprende un primer y un segundo componente que están separados físicamente, en el que el primer componente comprende un polvo seco, el polvo seco comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido acetilsalicílico (ASA) y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y en el que el segundo componente comprende una solución acuosa que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de ácido carbónico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; con la condición de que el segundo componente no comprenda una sal de ácido cítrico; y en el que se obtendrá una solución acuosa de ASA con un pH superior a 7.5 al mezclar los dos componentes.

- 55 En particular, la presente invención proporciona un sistema de dos componentes que comprende un primer y un segundo componente que están separados físicamente, en el que el primer componente comprende un polvo seco, el polvo seco comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido acetilsalicílico (ASA) y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y en el que el segundo componente comprende una solución acuosa que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de ácido carbónico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; con la condición de que el segundo componente no comprenda una sal

de ácido cítrico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido malónico, ácido succínico y/o ácido glutárico; y en el que se obtendrá una solución acuosa de ASA con un pH superior a 7.5 al mezclar los dos componentes.

La presente invención comprende adicionalmente un sistema de dos componentes que comprende un primer y un segundo componente que están físicamente separados, en el que el primer componente comprende polvo seco, comprendiendo el polvo seco una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido acetilsalicílico (ASA), al menos una de las sales farmacéuticamente aceptables de un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido sórbico y/o ácido benzoico, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y en el que el segundo componente comprende una solución acuosa que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de ácido carbónico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y en el que se obtendrá una solución acuosa de ASA con un pH superior a 7.5 al mezclar los dos componentes.

La presente invención comprende adicionalmente un sistema de dos componentes que comprende un primer y un segundo componente que están físicamente separados, en el que el primer componente comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido acetilsalicílico (ASA) y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y en el que el segundo componente comprende una solución acuosa que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de ácido carbónico, al menos una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido sórbico y/o ácido benzoico, y opcionalmente uno o más farmacéuticamente aceptables excipientes; y en el que se obtendrá una solución acuosa de ASA con un pH superior a 7.5 al mezclar los dos componentes.

Según un aspecto, dichas sales de un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido sórbico y/o ácido benzoico están comprendidas tanto en el primer como en el segundo componente.

Cuando una sal de ácido sórbico y/o ácido benzoico está comprendida en el primer componente junto con ASA, debe entenderse que la sal de ácido sórbico y/o ácido benzoico está presente en forma sólida, tal como un polvo.

Según un aspecto, el pH obtenido después de la disolución de ASA en el segundo componente es superior a 8, tal como un pH de aprox. 8.5, 9, 9.5 o 10.

Según un aspecto, la sal de ácido carbónico se selecciona del grupo que consiste en carbonato de sodio y carbonato de potasio.

Según un aspecto, la sal de ácido sórbico es sorbato de potasio y la sal de ácido benzoico es benzoato de sodio.

Según otro aspecto más, se proporciona un sistema de dos componentes en el que el primer componente comprende ASA en el intervalo de 100 - 600 mg, tal como 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg o 600 mg.

Según otro aspecto más de la invención, el volumen de la solución acuosa del segundo componente está en el intervalo de 6 ml - 50 ml. Según un aspecto, el volumen del segundo componente está en el intervalo de 8-15 ml.

En un aspecto, el sistema de dos componentes según la invención comprende de 300 - 325 mg de ASA en el primer componente y en el que el volumen del segundo componente está en el intervalo de 8 - 15 ml.

Según otro aspecto más de la presente invención, el sistema de dos componentes consiste en un primer y un segundo componente, en el que el primer componente consiste en un polvo seco, comprendiendo el polvo seco una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido acetilsalicílico (ASA); y en el que el segundo componente consiste en una solución acuosa de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de ácido carbónico; y en el que al menos una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido sórbico y/o ácido benzoico está comprendida ya sea en el primer componente junto con ASA o en el segundo componente junto con la sal de ácido carbónico o en ambos primero y en el segundo componente; y en el que el pH obtenido tras la disolución de ASA en el segundo componente es superior a 7.5. La presente invención proporciona además un sistema de dos componentes según la presente invención para su uso en el tratamiento de infarto de miocardio inminente. Según un aspecto, el primer componente que comprende ASA se disuelve en el segundo componente que comprende la solución acuosa, proporcionando, de este modo una solución acuosa lista para su uso de ácido acetilsalicílico ASA antes de la administración.

Según otro aspecto más de la invención, dicha solución acuosa de ASA lista para su uso se obtiene en un minuto o menos. En otro aspecto más, dicha solución acuosa lista para su uso se obtiene en aprox. 40 s. o menos. En otro aspecto más, dicha solución acuosa de ASA lista para su uso se obtiene en aprox. 25-30 s. o menos. Según otro aspecto más, dicha solución acuosa de ASA lista para su uso se obtiene en aprox. 10-15 s.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un recipiente que comprende una primera y una segunda cámara, en el que la primera cámara comprende polvo seco, comprendiendo el polvo seco una cantidad terapéuticamente eficaz de ASA y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y en el que la segunda cámara comprende una solución acuosa que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de ácido carbónico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; con la condición de que la segunda cámara

no comprenda una sal de ácido cítrico; y en el que se obtendrá una solución acuosa de ASA con un pH superior a 7.5 al mezclar el contenido de las dos cámaras.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un recipiente que comprende una primera y una segunda cámara, en el que la primera cámara comprende un polvo seco, comprendiendo el polvo seco una cantidad terapéuticamente eficaz de ASA y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y en el que la segunda cámara comprende una solución acuosa que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de ácido carbónico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y en el que al menos una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido sórbico y/o ácido benzoico está comprendida en la primera cámara junto con ASA o en la segunda cámara junto con la sal de ácido carbónico o tanto en la primera y en la segunda cámara; y en el que se obtendrá una solución acuosa de ASA con un pH superior a 7.5 al mezclar el contenido de las dos cámaras.

Según un aspecto más del presente recipiente, el pH obtenido tras la disolución de ASA en el segundo componente es superior a 8.

Según un aspecto más del presente recipiente, la sal de ácido carbónico se selecciona del grupo que consiste en carbonato de sodio y carbonato de potasio. Según un aspecto más del presente recipiente, la sal de ácido sórbico es sorbato de potasio y la sal de ácido benzoico es benzoato de sodio.

Definiciones

El término "enfermedad cardiovascular", como se usa en este documento, se refiere a enfermedades en las que los pacientes que padecen la enfermedad cardiovascular corren el riesgo de sufrir un ataque al corazón. En particular, "enfermedades cardiovasculares" como se usa en este documento incluye enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, enfermedad cardíaca valvular, aterosclerosis general, hipercolesterolemia, etc. El espectro de la cardiopatía isquémica comprendía la angina estable e inestable y el infarto agudo de miocardio, condiciones que normalmente se tratan ya sea con farmacología o con revascularización coronaria. Los procedimientos de revascularización se pueden realizar con un catéter o mediante un injerto de derivación de la arteria coronaria.

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 al corazón" se usan en este documento de manera intercambiable.

Los términos "que trata" o "tratar" tal como se usan en este documento se refieren a la reducción de la gravedad y/o reducción del desarrollo adicional de un ataque al corazón, y mejora o mejoramiento del daño que puede causar un ataque al corazón.

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 un ataque cardíaco inminente. Los términos "tratamiento", "que trata" o "tratar", como se usan en este documento de acuerdo con la presente invención, se refieren al tratamiento de pacientes diagnosticados con una enfermedad cardiovascular como se definió anteriormente, y que necesitan ASA debido a la aparición inminente de un infarto agudo de miocardio.

Los términos "aspirina" o "ácido acetilsalicílico" o "ASA" se usan de forma intercambiable en este documento.

El término "componente", como se usa en este documento con respecto al primer y segundo componente del presente sistema de dos componentes, se refiere en este documento a un componente que comprende al menos un ingrediente o compuesto, y que también puede ser una mezcla de diferentes ingredientes o compuestos. Esto es evidente a partir de la descripción en este documento del primer y segundo componente de la presente invención, por ejemplo, por el hecho de que el primer componente comprende ASA y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y que el segundo componente comprende una solución acuosa que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de ácido carbónico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Adicionalmente, una sal de ácido sórbico y/o una sal de ácido benzoico pueden estar comprendidas en el primer componente junto con ASA y/o en el segundo componente junto con carbonato o en ambos componentes. De este modo, debe entenderse que el primer componente comprende una composición que comprende ASA y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El término "sistema de dos componentes", como se usa en este documento, se refiere a un producto que comprende al menos dos composiciones que se mantienen separadas antes de la administración y que deben mezclarse para proporcionar una solución lista para su uso para administrar a los pacientes que lo necesitan.

El término "agente regulador del pH" o "agentes reguladores de la acidez", como se usa en este documento, se refiere a un compuesto agregado al primer o segundo componente del presente sistema para cambiar o mantener el pH de los componentes.

El término "conservante", como se usa en este documento, se refiere a una sustancia o un producto químico comúnmente agregado a la composición farmacéutica para evitar el crecimiento o descomposición microbiana o cambios químicos no deseados en un producto.

5 El término "agente edulcorante", como se usa en este documento, se refiere a los compuestos que se agregan comúnmente 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 aromatizante", como se usa en este documento, se refiere a los compuestos que se agregan comúnmente 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.

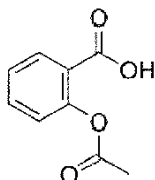
10 Descripción detallada de la invención

Para los pacientes que sufren un ataque al corazón o experimentan síntomas o advertencias de un ataque al corazón inminente, se demuestra 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 el corazón. La dosificación adecuada de ASA para tal uso se encuentra en 300 mg, que corresponden a la cantidad de ingrediente activo en el comprimido efervescente Dispril®, cf. Elwood et al, 2001, The Pharmaceutical Journal, 266:315. Los comprimidos de Dispril® contienen carbonato de calcio, almidón de maíz, ácido cítrico, sal, sacarina y laurilsulfato de sodio (http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-02602.pdf).

20 El problema con los comprimidos estándar de la técnica anterior que contienen ASA tales como, por ejemplo, Dispril®, es que primero deben disolverse en agua y, de este modo, es necesario que haya un vaso de agua disponible cuando sea necesario. Además, la falta de saliva en la boca en pacientes que sufren un ataque al corazón 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 se traduce en la necesidad de agua, lo que es un inconveniente para la administración rápida. Además, el tiempo que tardan en disolverse los comprimidos de la técnica anterior da como resultado que los pacientes que necesitan una administración inmediata de ASA no reciban dicho medicamento con la suficiente rapidez.

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

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



30 ASA tiene asignado 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 usa para reducir el riesgo de muerte por ataque al corazón. Sin embargo, el ASA tiene poca solubilidad en agua, y la baja solubilidad del ASA hace que sea difícil proporcionar rápidamente una solución para administrarla inmediatamente cuando un paciente experimenta síntomas de sufrir un ataque al corazón. En las composiciones farmacéuticas estándar, el ASA se reorganiza 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 hidrolizarán rápidamente formando ácido salicílico y ácido acético (Connors et al., Chemical stability of Pharmaceuticals, A Handbook for Pharmacists, páginas 151-160).

40 La presente invención proporciona un sistema de dos componentes que comprende por separado i) un primer componente que comprende ASA y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y ii) un segundo componente que comprende una solución acuosa que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de ácido carbónico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y eventualmente iii) una sal farmacéuticamente aceptable de ácido sórbico y/o ácido benzoico comprendida ya sea en el primer componente o en el segundo componente o tanto en el primero como en el segundo componente. Además, la sal de ácido carbónico se selecciona del grupo que consiste en carbonato de sodio (Na₂CO₃) o carbonato de potasio (K₂CO₃), las sales de ácido sórbico y ácido benzoico se seleccionan del grupo que consiste en sorbato de potasio y benzoato de sodio; y el pH obtenido tras la disolución de ASA en el segundo componente está por encima de 7.5, tal como por encima de 8 o por encima de 8.5, 9, 9.5 o 10.

El sistema de dos componentes según la presente invención representa una mejora del tratamiento de emergencia de pacientes que tienen un ataque al corazón inminente, o que están en proceso de desarrollar un infarto, ya que proporciona:

- una solución lista para su uso que comprende ASA,
- tratamiento inmediato del infarto de miocardio inminente sin necesidad de un vaso de agua,
- tratamiento inmediato del infarto de miocardio independiente de la producción de saliva en un paciente dado,
- un medicamento de emergencia listo para usar que puede ser transportado fácilmente por una amplia población, incluidos los pacientes con riesgo de sufrir un ataque al corazón y sus familiares, o que está disponible en botiquines de primeros auxilios en casas particulares o lugares públicos, así como en las salas de emergencia en consultorios médicos y hospitales.

Aunque el presente sistema de dos componentes es particularmente útil como producto de cuidados de emergencia para el tratamiento de ataques al corazón, el experto en la técnica reconocerá que el sistema de dos componentes puede tener otras aplicaciones útiles. Por ejemplo, la aspirina es bien conocida como analgésico y agente antipirético. Por lo tanto, el sistema de dos componentes de la presente invención también se puede usar para el tratamiento o la prevención de cualquier otra afección médica en la que se desee la administración de aspirina a un paciente.

Según la presente invención, el ASA presente en el primer componente/compartimento se disuelve rápidamente cuando se mezcla o se agregue a la solución acuosa comprendida en el segundo componente/compartimento. La solución acuosa comprendida en el segundo componente o compartimento de la presente invención comprende una sal de ácido carbónico. Adicionalmente, una sal de ácido sórbico y/o ácido benzoico puede estar comprendida en el primer componente y/o en el segundo componente.

Según una realización, la sal de ácido sórbico es sorbato de potasio, la sal de ácido benzoico es benzoato de sodio y la sal de ácido carbónico es carbonato de sodio y/o carbonato de potasio o una combinación de los mismos.

La sal de ácido sórbico, ácido benzoico y/o ácido carbónico como se usa según 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 carbónico y eventualmente el ácido sórbico y/o el ácido benzoico deben tener suficiente capacidad reguladora para retardar o contrarrestar la reducción del pH afectada por la mezcla con ASA.

Según un aspecto, el pH de la solución acuosa del segundo componente de la presente invención tiene un pH superior a 10 (antes de la disolución de ASA). En otro aspecto más, el segundo componente del sistema de dos componentes tiene un pH de 11-11.6 (antes de la disolución de ASA).

Sin estar ligado a la teoría, se cree que el ASA comprendido en el primer componente cuando se mezcla con el segundo componente se ioniza contribuyendo a la rápida disolución de ASA.

Según un aspecto, el pH de la solución obtenida al mezclar el primer y el segundo componente de la presente invención es 10.

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 8-8.5.

El pH final que se va a obtener después de la disolución de ASA está en un aspecto influenciado simplemente por ASA y la sal de ácido carbónico. En otro aspecto más, el pH final que se va a obtener después de la disolución de ASA está influenciado simplemente por ASA, la sal de ácido carbónico y la sal de ácido sórbico, o simplemente por ASA y la sal de ácido carbónico y la sal de ácido benzoico, o simplemente por ASA y la sal de ácido carbónico, la sal de ácido sórbico y la sal de ácido benzoico.

El pH deseado de la solución acuosa del segundo componente puede obtenerse adicionalmente incluyendo un agente regulador de pH apropiado.

Un aspecto adicional de la presente invención es que la disolución de ASA no necesita el uso de un surfactante. Según un aspecto de la presente invención, el segundo componente del presente sistema de dos componentes comprende una solución acuosa que comprende opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, con la condición de que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables no sean un surfactante.

Una técnica bien conocida para aumentar la velocidad de disolución de un fármaco poco soluble es la micronización. Cuando se microniza un fármaco, el área superficial del fármaco aumenta y, de este modo, el fármaco se disolverá más rápidamente.

De este modo, un aspecto adicional de la presente invención es tener ASA micronizado en el primer componente. La micronización del fármaco a veces puede conducir a la agregación. Si se produce la agregación de ASA micronizado, se puede agregar un surfactante al primer componente.

- 5 Según la presente invención, el primer componente comprende una cantidad farmacéuticamente aceptable de ASA. Dicho primer componente puede comprender desde 50 mg hasta 2000 mg de ASA, tales como 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg o 600 mg. Con el fin de tratar un infarto de miocardio inminente o reducir los daños del mismo, el primer componente de la presente invención comprende por lo general desde 300 a 325 mg de ASA.

- 10 El volumen de la solución acuosa del segundo componente del presente sistema de dos componentes depende de la indicación médica específica así como del tamaño del dispositivo que comprende por separado los dos componentes del sistema. Por lo tanto, el volumen de la segunda solución acuosa del segundo componente está dentro del intervalo desde 6 - 50 ml, tal como desde 6 - 40 ml, tal como desde 8 - 30 ml, tal como desde 8 - 20 ml, o cualquier número entre dichos intervalos. Según una realización de la presente invención, el volumen de la solución acuosa del segundo componente está en el intervalo de 8-15 ml. Según una realización, el volumen de la solución acuosa está en el intervalo de 10-12 ml.

- 15 Según una realización, el primer componente comprende desde 100 mg a 600 mg, tal como 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg o 600 mg de ASA, que se disuelve en 6 - 50 ml de la solución acuosa del segundo componente del presente sistema de dos componentes.

Según otra realización, el primer componente comprende desde 300 a 325 mg de ASA, y el segundo componente comprende desde 8 a 15 ml de la solución acuosa.

- 20 Según otra realización más, el primer componente comprende desde 300 a 325 mg de ASA, y el segundo componente comprende aprox. 8 ml de la solución acuosa.

Según otra realización más, el primer componente comprende desde 300 a 325 mg de ASA, y el segundo componente comprende aprox. 9 ml de la solución acuosa.

- 25 Según otra realización más, el primer componente comprende desde 300 a 325 mg de ASA, y el segundo componente comprende aprox. 10 ml de la solución acuosa.

Según otra realización más, el primer componente comprende desde 300 a 325 mg de ASA, y el segundo componente comprende aprox. 11 ml de la solución acuosa.

Según otra realización más, el primer componente comprende desde 300 a 325 mg de ASA, y el segundo componente comprende aprox. 12 ml de la solución acuosa.

- 30 Según otra realización más, el primer componente comprende desde 300 a 325 mg de ASA, y el segundo componente comprende aprox. 13 ml de la solución acuosa.

Según otra realización más, el primer componente comprende desde 300 a 325 mg de ASA, y el segundo componente comprende aprox. 14 ml de la solución acuosa.

- 35 Según otra realización más, el primer componente comprende desde 300 a 325 mg de ASA, y el segundo componente comprende aprox. 15 ml de la solución acuosa.

- 40 El presente primer y/o segundo componente del presente sistema de dos componentes puede comprender opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, se pueden agregar agentes aromatizantes para proporcionar un sabor agradable y/o enmascarar un sabor desagradable causado por el ingrediente activo o cualquiera de los excipientes usados en el sistema. Ejemplos no limitantes de compuestos que pueden usarse con el fin de proporcionar un cierto sabor son, por ejemplo, esencia de menta o jugo de frutas o bayas, tal como por ejemplo, zumo de grosella negra.

- 45 Según un aspecto, se agrega un agente aromatizante al segundo componente del presente sistema de dos componentes. Por ejemplo, se puede agregar esencia de menta al segundo componente del presente sistema, tal como por ejemplo, en cantidades de aproximadamente el 1 % (v/v) de la cantidad del segundo componente. Alternativamente, se puede agregar jugo de grosella negra al segundo componente del presente sistema, tal como por ejemplo, en la cantidad del 20 % (v/v) de la cantidad del segundo componente. El zumo de grosella negra también puede actuar como agente regulador del pH.

- 50 El presente sistema de dos componentes puede incluir además agentes edulcorantes para mejorar el sabor o enmascarar el sabor desagradable de los otros ingredientes del sistema. El experto en la técnica conoce bien diversos agentes edulcorantes comúnmente usados como agentes edulcorantes en composiciones farmacéuticas. Un ejemplo no limitante de un agente edulcorante que puede usarse con respecto a la presente invención es la sacarina sódica. Puede agregarse sacarina sódica al segundo componente del presente sistema, tal como por ejemplo, en cantidades de aprox. 0.03 a 0.06 % (p/v) de la cantidad del segundo componente.

El sistema de dos componentes incluido en la presente invención puede administrarse al paciente que lo necesite usando un dispositivo, cápsula o recipiente que comprenda dicho primer componente y el segundo componente en departamentos o cámaras separados de un dispositivo, cápsula o recipiente. Una cantidad predeterminada del primer componente y una cantidad predeterminada del segundo componente se mezclarán al operar el dispositivo, la cápsula o el recipiente e inmediatamente formarán una solución lista para su uso de ASA disuelto para que la tome o administre el paciente que la necesite.

Por ejemplo, un recipiente o cápsula para el almacenamiento separado de sustancias miscibles de dos componentes como se divulga en el documento WO00/66456 puede usarse en relación con la presente invención para el tratamiento o la prevención del infarto de miocardio.

Un envase para mantener los productos separados antes de usarlos como se divulga en el documento WO98/38104 también se puede aplicar para los fines de la presente invención.

El experto en la técnica comprenderá que un dispositivo, envase, cápsula o recipiente para el almacenamiento segregado de sustancias miscibles de dos componentes, tales como un primer componente que comprende un polvo seco que comprende ASA y un segundo componente que comprende una solución de disolución según la presente invención, puede diseñarse de diversas maneras. Debe entenderse que el sistema de dos componentes según la presente invención puede colocarse en cualquier cápsula, recipiente, envase o dispositivo que proporcione la disolución inmediata del ASA comprendido en el primer componente al mezclarlo con la solución de disolución del segundo componente independientemente del diseño exacto de la cápsula, recipiente, envase o dispositivo, los dos componentes pueden colocarse siempre que los dos componentes estén separados durante el almacenamiento y antes del uso.

El volumen de la cámara de la cápsula, recipiente o dispositivo de almacenamiento que se usará con el presente segundo componente del sistema de dos componentes tiene un tamaño apropiado para el almacenamiento de una solución acuosa que permita 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, recipiente o dispositivo de almacenamiento que se va a usar con el presente primer componente del sistema de dos componentes de la presente invención tiene un tamaño apropiado para el almacenamiento de la cantidad deseada del primer componente.

Ejemplos

Ejemplo 1 Preparación del sistema de dos componentes, disolución de ASA en soluciones acuosas de sales de ácido carbónico

Tres soluciones acuosas de carbonato de sodio (Na_2CO_3) se prepararon disolviendo y mezclando carbonato de sodio en agua en las concentraciones indicadas en la tabla 1.

Tabla 1 Solución de carbonato 1, 2 y 3

Solución de carbonato 1	100 ml de Na_2CO_3 0.33 molar (35 mg/ml de Na_2CO_3)
Solución de carbonato 2	100 ml de Na_2CO_3 0.22 molar (23.3 mg/ml de Na_2CO_3)
Solución de carbonato 3	100 ml de Na_2CO_3 0.11 molar (11.7 mg/ml de Na_2CO_3)

Una alternativa obvia a las tres soluciones de carbonato de sodio anteriores son las soluciones acuosas de carbonato de potasio (K_2CO_3). El sodio y el potasio son cationes iguales que no afectan el pH. De este modo, el presente experimento con carbonato de sodio es representativo tanto para soluciones de carbonato de sodio como para soluciones de carbonato de potasio.

Un dispositivo como se divulga 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 ASA en las soluciones de carbonato anteriores.

Se llenaron 15 ml de las soluciones de carbonato de sodio en el recipiente (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 compartimento de polvo del dispositivo. La tapa que comprende el compartimento de polvo y el elemento de corte se ensambló con el recipiente que comprende la solución.

A continuación, se bajó la tapa hasta que el elemento de corte rompió el sello que mantenía el polvo y la solución por separado. El corte del sello dio como resultado que el ASA contenido en el compartimiento de polvo se liberara en la solución del recipiente. A continuación, se agitó el dispositivo hasta que se disolvió todo el ASA.

Los resultados de las pruebas anteriores y las concentraciones de carbonato probadas se muestran en la tabla 2.

Tabla 2 Disolución de 300 mg de ASA en 15 ml de las soluciones de carbonato probadas en dicho dispositivo de dos componentes.

	pH de la solución antes de la disolución de ASA	Tiempo de disolución de 300 mg de ASA en 15 ml de solución de carbonato	pH de las soluciones después de la disolución de ASA
Solución de carbonato 1 (0.33 M)	11.53	dentro de 10-15 s.	10.03
Solución de carbonato 2 (0.22 M)	11.51	dentro de 30 s.	9.83
Solución de carbonato 3 (0.11 M)	11.43	dentro de 60 s.	7.96

Se ve a partir de los resultados presentados en la tabla 2 que se puede usar una solución acuosa de carbonato para proporcionar una disolución rápida de ASA. En particular, los resultados muestran que las soluciones de carbonato 1 y 2 proporcionan una disolución muy rápida de ASA.

- 5 El pH relativamente alto de la solución final no es un problema con respecto a la estabilidad de ASA ya que la solución debe consumirse inmediatamente después de la disolución.

Ejemplo 2 Disolución de ASA en una solución de carbonato que además comprende sales de ácido sórbico o sales de ácido benzoico

- 10 Las siguientes soluciones acuosas se prepararon disolviendo y mezclando benzoato de sodio ($\text{NaC}_7\text{H}_5\text{O}_2$, benzoato de sodio), sorbato de potasio ($\text{C}_6\text{H}_7\text{KO}_2$, sorbato de K) y carbonato de sodio (Na_2CO_3) en agua. Las concentraciones de benzoato de sodio y sorbato de potasio y la cantidad de carbonato se enumeran en la tabla 3.

Tabla 3 soluciones de carbonato junto con benzoato o junto con sorbato

Solución de benzoato de Na + carbonato	15 ml de benzoato de Na 0.33 Molar (47.6 mg/ml) + 175 mg de Na_2CO_3
Solución de sorbato de K + carbonato	15 ml de sorbato de K 0.33 molar (49.5 mg/ml) + 175 mg de Na_2CO_3

- 15 El dispositivo usado en el ejemplo 1 (divulgado en el documento WO98/38104 proporcionado por Bormioli Rocco S.p.A., Italia) se usó como se describe en el ejemplo 1 para la prueba de las características de disolución de ASA en las soluciones de carbonato, benzoato y sorbato anteriores enumeradas en la tabla 3. Los resultados de dichas pruebas se muestran en la tabla 4.

Tabla 4 Disolución de 300 mg de ASA en 15 ml de solución de benzoato de Na + carbonato o en 15 ml de solución de sorbato de K + carbonato probada en dicho dispositivo de dos componentes

	pH de la solución antes de la disolución de ASA	Tiempo de disolución de 300 mg de ASA en 15 ml de solución de carbonato	pH de las soluciones después de la disolución de ASA
Solución de benzoato de Na + carbonato	11.30	dentro de 30-40 s.	7.98
Solución de carbonato de sorbato de K	11.53	dentro de 25-30 s.	8.43

Se ve a partir de los resultados presentados en la tabla 2 que pueden usarse soluciones acuosas de carbonato y benzoato y de carbonato y sorbato para proporcionar una disolución rápida de ASA.

Ejemplo 3 Disolución de ASA y sales de ya sea ácido sórbico o ácido benzoico en una solución acuosa de carbonato

- 25 En el siguiente ejemplo, se disuelven al mismo tiempo 300 mg de ASA y una sal de ácido benzoico o de ácido sórbico en 15 ml de solución de carbonato.

Se colocaron 300 mg de ASA y 240 mg de benzoato de Na en el compartimiento de polvo del dispositivo de prueba usado en el ejemplo 1 (divulgado en el documento WO98/38104 proporcionado por Bormioli Rocco S.p.A., Italia), y se llenaron 15 ml de la solución de carbonato 1 (0.33 M) (véase la tabla 1) en el recipiente (botella) del dispositivo. A

continuación, se usó el dispositivo como se describe en el ejemplo 1 para probar las características de disolución de ASA y benzoato de Na en la solución de carbonato. El resultado de dicha prueba se muestra en la tabla 5.

Tabla 5 Disolución de ASA y benzoato de sodio en 15 ml de solución de carbonato probada en dicho dispositivo de dos componentes

	pH de la solución antes de la disolución de ASA	Tiempo de disolución de 300 mg de ASA y 240 mg de benzoato de Na en 15 ml de solución de carbonato	pH de las soluciones después de la disolución de ASA
Solución de carbonato 1 (0.33 M)	11.53	dentro de 25 s.	9.95

Se ve a partir de los resultados presentados en la tabla 5 que las soluciones acuosas de carbonato y benzoato, en las que el benzoato antes de la disolución está compuesto junto con ASA, pueden usarse para proporcionar una disolución rápida de ASA.

A continuación, se colocaron 300 mg de ASA y 250 mg de sorbato de K en el compartimiento de polvo del dispositivo de prueba usado en el ejemplo 1 (divulgado en el documento WO98/38104 proporcionado por Bormioli Rocco S.p.A., Italia), y se llenaron 15 ml de la solución de carbonato 1 (0.33 M) (véase la tabla 1) en el recipiente (botella) del dispositivo. A continuación, se usó el dispositivo como se describe en el ejemplo 1 para probar las características de disolución de ASA y sorbato de K en la solución de carbonato. El resultado de dicha prueba se muestra en la tabla 6.

Tabla 6 Disolución de ASA y sorbato de K en 15 ml de solución de carbonato probada en dicho dispositivo de dos componentes

	pH de la solución antes de la disolución de ASA	Tiempo de disolución de 300 mg de ASA y 250 mg de sorbato de K en 15 ml de solución de carbonato	pH de las soluciones después de la disolución de ASA
Solución de carbonato 1 (0.33 M)	11.53	dentro de 25-30 s.	9.97

Se ve a partir de los resultados presentados en la tabla 6 que las soluciones acuosas de carbonato y sorbato, en las que el sorbato antes de la disolución está incluido junto con ASA, pueden usarse para proporcionar una disolución rápida de ASA.

Ejemplo 4 Cálculos de soluciones alternativas de carbonato + benzoato y carbonato + sorbato en base a los valores finales de pH que se van a obtener

Se pueden preparar soluciones alternativas de carbonato, sorbato y benzoato para una disolución rápida de ASA en base al conocimiento del pH final que se va a obtener, es decir, el pH en la solución final de ASA que debe tomar el paciente.

De este modo, por ejemplo, si se va a obtener un pH final de 9 después de la disolución de 300 mg ASA, la cantidad (mg) de carbonato a usar en el segundo componente se calcula fácilmente en base a dicho pH final que se va a obtener.

En tales cálculos, se usa el conocimiento general de pK_a y la masa molar (M).

En general, el pH en una solución reguladora de hidrogenocarbonato/carbonato se puede expresar como

$$pH = pK_a + \log \left(\frac{n[CO_3^{2-}]}{n[HCO_3^-]} \right) \quad \text{Ecuación 1}$$

donde $pK_a = -\log(K_a)$ para $HCO_3^- = 10.3$, $n[CO_3^{2-}] =$ número de moles de CO_3^{2-} y $n[HCO_3^-] =$ número de moles de HCO_3^- .

Si el pH deseado es 9, la sustitución da

$$9.0 = 10.3 + \log \log (n[\text{CO}_3^{2-}]/n[\text{HCO}_3^-])$$

Ecuación 2

$$\log (n[\text{CO}_3^{2-}]/n[\text{HCO}_3^-]) = -1.3$$

Ecuación 3

$$n[\text{CO}_3^{2-}]/n[\text{HCO}_3^-] = 0.05$$

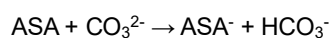
Ecuación 4

$$n[\text{CO}_3^{2-}] = 0.05 n[\text{HCO}_3^-]$$

Ecuación 5

donde todos los números de moles se refieren a lo que está en solución después de la reacción química.

De la reacción



5 Se deduce que

$$n(\text{ASA})^0 = n[\text{HCO}_3^-]$$

Ecuación 6

dónde $n(\text{ASA})^0$, el número inicial de moles de ASA es 0.00167 para una cantidad de 300 mg ($M_w = 180.16 \text{ g/mol}$). Del balance de masa

$$n[\text{Na}_2\text{CO}_3]^0 = n[\text{CO}_3^{2-}]^0 = n[\text{HCO}_3^-] + n[\text{CO}_3^{2-}]$$

Ecuación 7

10 El número inicial de moles de carbonato disódico, $n[\text{Na}_2\text{CO}_3]^0$, para obtener un pH de 9.0 es entonces igual a

$$1.05 \times n(\text{ASA})^0 = 1.05 \times 0.00167 = \underline{1.18 \cdot 10^{-3} \text{ mol}}$$

Ecuación 8

Ejemplo 5 Prueba de un sistema de dos componentes que comprende ASA junto con una sal de ácido carbónico en un componente

15 En el siguiente ejemplo, ASA y la sal disódica del ácido carbónico (Na_2CO_3) se disuelven al mismo tiempo en 15 ml de agua pura.

300 mg de ASA y 258-263 mg de carbonato de sodio (Na_2CO_3) se colocaron juntos en el compartimento de polvo del dispositivo de prueba usado en el ejemplo 1, y se llenaron 15 ml de agua pura en el recipiente (botella) de dicho dispositivo. Después de liberar el ASA y el carbonato de sodio en el agua, la solución se agitó hasta que se disolvió todo el ASA.

20 Tomó aprox. 120 s. antes de que se disolviera ASA. El pH de las soluciones después de la disolución de ASA y la sal de carbonato estaba entre 9.41 y 9.43.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de dos componentes que comprende un primer y un segundo componente que están separados físicamente, en el que el primer componente comprende un polvo seco, comprendiendo el polvo seco una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido acetilsalicílico (ASA) y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y en el que el segundo componente comprende una solución acuosa que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de ácido carbónico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; con la condición de que el segundo componente no comprenda una sal de ácido cítrico; y en el que se obtendrá una solución acuosa de ASA con un pH superior a 7.5 al mezclar los dos componentes.
2. Un sistema de dos componentes que comprende un primer y un segundo componente que están separados físicamente, en el que el primer componente comprende un polvo seco, comprendiendo el polvo seco una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido acetilsalicílico (ASA) y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y en el que el segundo componente comprende una solución acuosa que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de ácido carbónico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y en el que al menos una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido sórbico y/o ácido benzoico está comprendida ya sea en el primer componente junto con ASA o en el segundo componente junto con la sal de ácido carbónico o tanto en el primero como en el segundo componente; y en el que se obtendrá una solución acuosa de ASA con un pH superior a 7.5 al mezclar los dos componentes.
3. Un sistema de dos componentes según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sal de ácido carbónico se selecciona del grupo que consiste en carbonato de sodio y carbonato de potasio.
4. Un sistema de dos componentes según una cualquiera de las reivindicaciones 2-3, en el que la sal de ácido sórbico es sorbato de potasio y la sal de ácido benzoico es benzoato de sodio.
5. Un sistema de dos componentes según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el volumen de la solución acuosa del segundo componente está en el intervalo de 6 ml - 50 ml.
6. Un sistema de dos componentes según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que 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. Un sistema de dos componentes según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de infarto de miocardio inminente.
8. Un sistema de dos componentes para su uso según la reivindicación 7, en el que la solución acuosa de ácido acetilsalicílico se obtiene en un minuto o menos después de la disolución de ASA en el segundo componente.
9. Un recipiente que comprende una primera y una segunda cámara, en el que la primera cámara comprende un polvo seco, comprendiendo el polvo seco una cantidad terapéuticamente aceptable de ácido acetilsalicílico (ASA) y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y en el que la segunda cámara comprende una solución acuosa que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de ácido carbónico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; con la condición de que la segunda cámara no comprenda una sal de ácido cítrico; y en el que se obtendrá una solución acuosa de ASA con un pH superior a 7.5 al mezclar el contenido de las dos cámaras.
10. Un recipiente que comprende una primera y una segunda cámara, en el que la primera cámara comprende un polvo seco, comprendiendo el polvo seco una cantidad terapéuticamente aceptable de ácido acetilsalicílico (ASA) y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y en el que la segunda cámara comprende una solución acuosa que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de ácido carbónico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y en el que al menos una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido sórbico y/o ácido benzoico está comprendida en la primera cámara junto con ASA o en la segunda cámara junto con la sal de ácido carbónico o tanto en la primera como en la segunda cámara; y en el que se obtendrá una solución acuosa de ASA con un pH superior a 7.5 al mezclar el contenido de las dos cámaras.
11. Un recipiente según una cualquiera de las reivindicaciones 9-10, en el que la sal de ácido carbónico se selecciona del grupo que consiste en carbonato de sodio y carbonato de potasio.
12. Un recipiente según una cualquiera de las reivindicaciones 10-11, en el que la sal de ácido sórbico es sorbato de potasio y la sal de ácido benzoico es benzoato de sodio.
13. El recipiente según cualquiera de las reivindicaciones 9-12 para su uso en el tratamiento de infarto de miocardio inminente.
14. El recipiente para su uso según la reivindicación 13, en el que la solución acuosa de ácido acetilsalicílico se obtiene en un minuto o menos.