

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290815 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.30

(22) Дата подачи заявки
2017.06.28

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

(54) ДВУХКОМПОНЕНТНАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(31) 20161073

(32) 2016.06.28

(33) NO

(62) 201990093; 2017.06.28

(71) Заявитель:
АСАМЕДИК АС (NO)

(72) Изобретатель:

Фредриксон Йон Бьёрн (NO)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

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

202290815

A1

A1

202290815

ДВУХКОМПОНЕНТНАЯ КОМПОЗИЦИЯ

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

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

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

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

Несмотря на то, что для лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний доступны многочисленные лекарственные средства, такие как, например, снижающие уровень холестерина лекарственные средства, многочисленные средства, предназначенные для снижения кровяного давления,

разжижители крови и т.д., пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями по-прежнему подвержены высокому риску преждевременной смерти.

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

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

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

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

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

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

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

35 В EP1428525 описывается фармацевтический препарат для применения в ветеринарии, содержащий ASA в форме забуференного порошка. Указанный

порошок по-прежнему требует добавления воды для своего растворения, и поэтому проблема необходимости иметь в наличии стакан воды не будет решена.

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

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

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

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

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

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

В целом, даже если доступны продукты, содержащие ASA, для применения в экстренном случае (см. например, <http://dummyspage2.tripod.com/index.htm#origin>), таких продуктов будет недостаточно в случае отсутствия воды или плохой выработки слюны.

Следовательно, по-прежнему существует потребность в ASA-содержащей композиции или системе, подходящей для быстрого приготовления водного раствора, содержащего ASA, который можно вводить пациентам, нуждающимся в

неотложном лечении приближающегося инфаркта миокарда. В частности, существует потребность в ASA-содержащей композиции, которая позволяет избежать необходимости в использовании дополнительного количества воды или в адекватной выработке слюны у данного пациента, для быстрого введения или приема внутрь ASA.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

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

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

Согласно одному из аспектов соль органической кислоты выбрана из группы, состоящей из соли щелочного металла и органической кислоты, соли щелочноземельного металла и органической кислоты и их комбинации. Согласно еще одному аспекту соль органической кислоты, присутствующая во втором

компоненте двухкомпонентной системы по настоящему изобретению, выбрана из группы, состоящей из натриевой соли органической кислоты, калиевой соли органической кислоты и их комбинации.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Согласно другому аспекту предложена двухкомпонентная композиция, содержащая а) первый компонент, состоящий из 300-325 мг ASA, и б) второй компонент, содержащий 10-15 мл водного раствора, состоящего из цитрата натрия в концентрации 30-50 мг/мл и консерванта, выбранного из группы, состоящей из

35

натриевой соли метилпарабена, натриевой соли этилпарабена, натриевой соли пропилпарабена и бензалконийхлорида.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

б) смешивания содержимого композиции из первого компонента/отсека, содержащего фармацевтически приемлемое количество ASA, с содержимым композиции из второго компонента/отсека, содержащего водный раствор соли органической кислоты, находящийся во втором отсеке, с получением таким образом водного раствора ASA;

25 в) введения нуждающемуся в этом субъекту смеси, приготовленной на стадии б).

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

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

Определения

35 Термин “сердечно-сосудистое заболевание”, использованный в данном описании, относится к заболеваниям, когда пациенты, страдающие от сердечно-

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

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

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

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

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

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

меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль органической кислоты и возможно один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент.

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

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

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

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

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

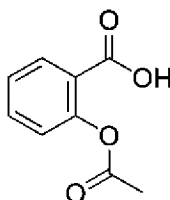
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Для пациентов с сердечным приступом либо испытывающих симптомы или настораживающие признаки приближающегося сердечного приступа показано, что введение ASA, выполненное как можно скорее, увеличивает шансы на выживание и снижает риски развития поражения сердечно-сосудистой системы и сердца. Установлено, что соответствующая дозировка ASA для такого применения составляет 300 мг, что соответствует количеству активного ингредиента в шипучей таблетке Dispril®, ср. Elwood et al., 2001, The Pharmaceutical Journal, 266: 315. Таблетки Dispril® содержат карбонат кальция, кукурузный крахмал, лимонную кислоту, тальк, сахарин и лаурилсульфат натрия (<http://slv.no/layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-02602.pdf>).

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

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

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



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

(Connors et al., Chemical stability of Pharmaceuticals, A Handbook for Pharmacists, pages 151-160).

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

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

- готовый к применению раствор, содержащий ASA,
- незамедлительное лечение приближающегося инфаркта миокарда без необходимости в стакане воды,
- незамедлительное лечение инфаркта миокарда независимо от выработки слюны у данного пациента,
- готовый к применению продукт для оказания экстренной медицинской помощи, который может легко переноситься широким кругом людей, включая пациентов с риском развития сердечного приступа, а также их родственников, или который может находиться в аптечках для оказания первой помощи в частных домах или публичных местах, а также в отделениях неотложной помощи в медицинских учреждениях и больницах.

Несмотря на то, что двухкомпонентная композиция по настоящему изобретению особенно полезна в качестве продукта для оказания неотложной медицинской помощи в случае лечения сердечного приступа, специалист в данной области признает, что данная двухкомпонентная композиция может иметь другие полезные применения. Например, аспирин хорошо известен как болеутоляющее и жаропонижающее средство. Таким образом, двухкомпонентную композицию по

настоящему изобретению также можно использовать для лечения или предупреждения какого-либо другого состояния здоровья, когда желательно введение аспирина пациенту.

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

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

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

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

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

Согласно еще одному аспекту раствор, полученный после смешивания
35 первого и второго компонентов, представляет собой раствор ASA, имеющий pH в диапазоне 6,6-7,6, например, в диапазоне 6,9-7,3. Согласно одному из аспектов pH

раствора, полученного после смешивания первого и второго компонентов по настоящему изобретению, составляет приблизительно 7,1.

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

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

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

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

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

Парабены (гидроксibenзоаты) представляют собой класс консервантов, обычно используемых в фармацевтических композициях. Парабены, помимо прочего, используют для того, чтобы предотвратить рост микроорганизмов, и они
35 активны в отношении широкого спектра микроорганизмов. Согласно одному из аспектов изобретения парабены, применяемые в качестве консервантов в

соответствии с настоящим изобретением, могут быть выбраны из группы, состоящей из метилпарабена, этилпарабена и пропилпарабена.

Альтернативными консервантами помимо парабенов, подходящими для применения в двухкомпонентной композиции по настоящему изобретению, являются консерванты, эффективные в качестве консерванта при pH в диапазоне 4-10. Неограничивающим примером альтернативного консерванта, который может быть использован, является бензалконийхлорид.

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

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

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

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

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

Объем водного раствора второго компонента двухкомпонентной композиции по настоящему изобретению зависит от конкретного медицинского показания, а также размера устройства, содержащего по отдельности два компонента композиции. Обычно объем второго водного раствора второго компонента

находится в диапазоне 6-50 мл, например 6-40 мл, например 8-30 мл, например 8-20 мл; или представляет собой любое число, находящееся в пределах указанных диапазонов. Согласно одному из воплощений настоящего изобретения объем водного раствора второго компонента находится в диапазоне 8-15 мл. Согласно
5 одному из воплощений объем водного раствора находится в диапазоне 10-12 мл.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Помимо этого, двухкомпонентная композиция по настоящему изобретению может включать в себя подсластители для улучшения вкуса или маскировки неприятного вкуса других ингредиентов в композиции. Специалисту хорошо известны различные подсластители, обычно используемые в качестве подсластителей в фармацевтической композиции. Неограничивающим примером подсластителя, который можно использовать применительно к настоящему изобретению, является натриевая соль сахарина. Натриевую соль сахарина можно добавлять во второй компонент композиции по настоящему изобретению, как

например, в количестве приблизительно 0,03-0,06% (масс./об.) от количества второго компонента.

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

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

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

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

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

по настоящему изобретению, подходит по размеру для хранения желаемого количества указанного первого компонента.

Примеры

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

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

Таблица 1

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

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

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

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

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

Тестировали приведенные далее образцы.

Таблица. Образцы, тестируемые в двухкомпонентном устройстве

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

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

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

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

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

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

На Фиг. 1 приведена фотография устройства, заполненного образцами 3С и 4С из Таблицы 2.

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

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

Таблица 2

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

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

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

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

В отделение для порошка данного устройства помещали 300 мг ASA.

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

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Двухкомпонентная композиция, содержащая первый и второй компонент, где указанный первый компонент содержит 100-600 мг ацетилсалициловой кислоты и возможно один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент; и где указанный второй компонент содержит водный раствор, содержащий по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль органической кислоты и возможно один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент.

2. Двухкомпонентная композиция по п. 1, где органическая кислота представляет собой трехосновную органическую кислоту.

3. Двухкомпонентная композиция по п. 1, где органическая кислота выбрана из группы, состоящей из уксусной кислоты, молочной кислоты, лимонной кислоты, аскорбиновой кислоты, малоновой кислоты, янтарной кислоты, глутаровой кислоты и их комбинации.

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

5. Двухкомпонентная композиция по любому из п.п. 1-4, где объем водного раствора второго компонента находится в диапазоне от 6 мл до 50 мл.

6. Двухкомпонентная композиция по п. 5, где объем второго компонента находится в диапазоне 8-15 мл.

7. Двухкомпонентная композиция по п.4, где количество ацетилсалициловой кислоты в первом компоненте находится в диапазоне 300-325 мг, и объем второго компонента находится в диапазоне 8-15 мл.

8. Двухкомпонентная композиция по любому из п.п. 1-7 для применения в лечении приближающегося инфаркта миокарда.

9. Двухкомпонентная композиция по п. 8, где водный раствор ацетилсалициловой кислоты готовят приблизительно за две минуты или меньше, например приблизительно за одну минуту или меньше, когда ацетилсалициловую кислоту растворяют во втором компоненте.

10. Двухкомпонентная композиция по любому из п.п. 8-9, где водный раствор ацетилсалициловой кислоты готовят примерно за 10-40 с, когда ацетилсалициловую кислоту растворяют во втором компоненте.

11. Капсула, содержащая первый и второй отсеки, где первый отсек содержит терапевтически приемлемое количество ацетилсалициловой кислоты и

возможно один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент; и где указанный второй отсек содержит водный раствор, содержащий по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль органической кислоты и возможно один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент.

5 **12.** Капсула по п. 11, где соль органической кислоты выбрана из группы, состоящей из соли уксусной кислоты, соли лимонной кислоты, соли аскорбиновой кислоты и их комбинации.

10 **13.** Капсула по любому из п.п. 11-12, где второй отсек содержит водный раствор соли лимонной кислоты, такой как цитрат натрия или цитрата натрия дигидрат.

14. Способ лечения приближающегося инфаркта миокарда путем введения водного раствора ацетилсалициловой кислоты, включающий стадии:

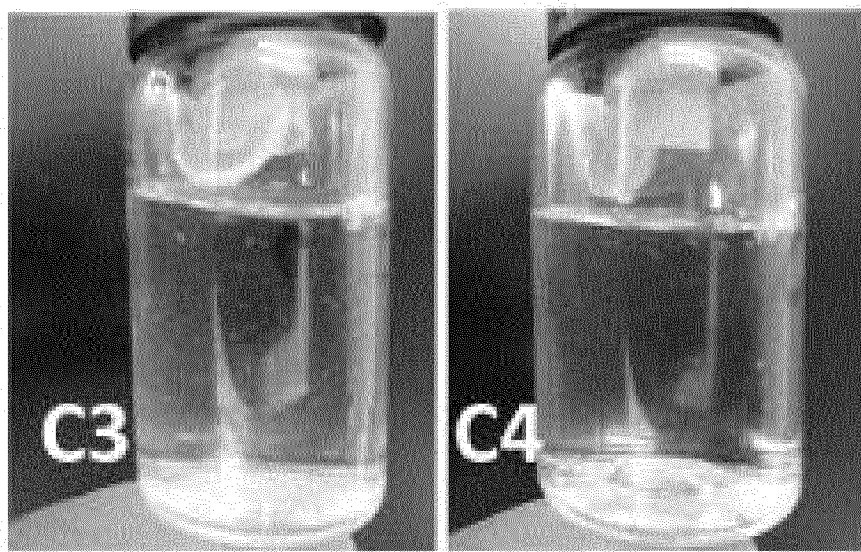
а) приготовления двухкомпонентной композиции по любому из п.п. 1-7 или капсулы по любому из п.п. 11-13;

15 b) смешивания содержимого первого компонента, или указанной составной части, или отсека, содержащих фармацевтически приемлемое количество ацетилсалициловой кислоты, с водным раствором органической кислоты, содержащимся во втором компоненте/отсеке, с получением водного раствора ацетилсалициловой кислоты;

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

15. Способ по п. 14, где водный раствор ацетилсалициловой кислоты готовят приблизительно за две минуты или меньше, как например за одну минуту или меньше.

25



ФИГ. 1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P24778PC00	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2017/065970	International filing date (<i>day/month/year</i>) 28 June 2017 (28-06-2017)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 28 June 2016 (28-06-2016)
Applicant ASAMEDIC AS		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/065970

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K31/616 B65D51/28	A61K47/12 A61P9/10
	A61J3/07 A61J1/20	A61K9/48 B65D81/32
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61J B65D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 912 894 A (GUY LEOPOLD VAN MOORLEGHEM) 12 December 1962 (1962-12-12)	1-15, 21-23
Y	page 1, left-hand column, lines 31-43 page 1, right-hand column, line 78 - page 2, left-hand column, line 7 claims 1-3	1-30
X	FR 2 320 759 A1 (UNION PHARMA SCIENT APPL [FR]) 11 March 1977 (1977-03-11)	1,10,21
Y	page 1, lines 17-25 page 2, lines 4-16 claims	1-30
	----- -/-	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 September 2017		Date of mailing of the international search report 29/09/2017
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gradassi, Giulia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/065970

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/09666 A1 (BOOTS CO PLC [GB]; KEATING DAVID ANTHONY [GB]; NORMAN KURT [GB]) 7 February 2002 (2002-02-07)	1-4,6, 10-14, 21-24
Y	page 2, lines 1-30 page 14, lines 6-24 examples 1,2,5	1-30
Y	----- GB 2 321 231 A (PARKINSON SYDNEY [GB]) 22 July 1998 (1998-07-22) page 1, paragraphs 2,3 page 3, paragraphs 4,6 claims 1-11	1-30
Y	----- US 5 157 030 A (GALAT ALEXANDER [US]) 20 October 1992 (1992-10-20) column 4, lines 24-37 column 10, lines 11-27 claims 1-13	1-30
Y	----- US 2010/125242 A1 (PHYKITT HOWARD [US]) 20 May 2010 (2010-05-20) paragraphs [0001] - [0003], [0005] - [0007], [0035]; claims 1-12	1-30
Y	----- WO 98/38104 A1 (BORMIOLI ROCCO & FIGLIO SPA [IT]; MORINI EMILIO [IT]) 3 September 1998 (1998-09-03) cited in the application the whole document	1-30
Y	----- WO 00/66456 A2 (AELVEBORN ANDERS [NO]; HALVORSEN PER ERIK STRIBOLT [NO]) 9 November 2000 (2000-11-09) cited in the application the whole document	1-30
X,P	----- WO 2017/001468 A1 (ASAMEDIC AS [NO]) 5 January 2017 (2017-01-05) page 4, line 39 - page 5, line 3 page 11, line 28 - page 12, line 28 page 13, lines 10-34 example 6 claims	1-4,6, 10-14, 16-24, 26-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/065970

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 912894	A	12-12-1962	ES 262116 A1 01-03-1961 GB 912894 A 12-12-1962
FR 2320759	A1	11-03-1977	AU 1673776 A 16-02-1978 BE 845038 A1 01-12-1976 DE 2635843 A1 24-02-1977 ES 450583 A1 01-02-1978 FR 2320759 A1 11-03-1977 GB 1525765 A 20-09-1978 JP S5241212 A 30-03-1977 NL 7608951 A 15-02-1977 SE 7608909 A 12-02-1977 ZA 7604781 B 27-07-1977
WO 0209666	A1	07-02-2002	AT 301452 T 15-08-2005 AU 8976201 A 13-02-2002 DE 60112584 D1 15-09-2005 DE 60112584 T2 01-06-2006 EP 1303257 A1 23-04-2003 ES 2244653 T3 16-12-2005 WO 0209666 A1 07-02-2002
GB 2321231	A	22-07-1998	NONE
US 5157030	A	20-10-1992	NONE
US 2010125242	A1	20-05-2010	NONE
WO 9838104	A1	03-09-1998	AT 209591 T 15-12-2001 AU 4396597 A 18-09-1998 BR 9714624 A 28-03-2000 CA 2279893 A1 03-09-1998 DE 69708687 D1 10-01-2002 DE 69708687 T2 01-08-2002 EP 0963325 A1 15-12-1999 ES 2165627 T3 16-03-2002 IT M0970029 A1 28-08-1998 MX 216044 B 27-08-2003 PT 963325 E 31-05-2002 US 6148996 A 21-11-2000 WO 9838104 A1 03-09-1998
WO 0066456	A2	09-11-2000	AT 234241 T 15-03-2003 AU 4321200 A 17-11-2000 CA 2372502 A1 09-11-2000 DE 60001656 D1 17-04-2003 DE 60001656 T2 18-12-2003 EP 1189821 A1 27-03-2002 JP 2003525071 A 26-08-2003 NO 992128 A 06-11-2000 WO 0066456 A2 09-11-2000
WO 2017001468	A1	05-01-2017	NONE