

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 967**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05753917 .3**

96 Fecha de presentación: **23.05.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1755563**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.02.2007**

54 Título: **Comprimidos farmacéuticos que comprenden dos o más segmentos unitarios**

30 Prioridad:
21.05.2004 US 573042 P
21.05.2004 US 573134 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.05.2012

73 Titular/es:
ACCU-BREAK TECHNOLOGIES, INC.
1000 S PINE ISLAND ROAD, SUITE 430
PLANTATION, FL 33324, US

72 Inventor/es:
SOLOMON, Lawrence y
KAPLAN, Allan, S.

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 379 967 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

Comprimidos farmacéuticos que comprenden dos o más segmentos unitarios

Campo de la invención

5 La invención se refiere a un comprimido farmacéutico que contiene al menos tres segmentos, dos de los cuales tienen una composición idéntica y están formados a partir de la misma capa o capas. La invención aborda la rotura imprecisa de los comprimidos farmacéuticos.

Antecedentes de la invención

El documento CH 648 754 divulga comprimidos farmacéuticos comprimidos que tienen una ranura y procedimientos para producir dichos comprimidos.

10 Desde hace tiempo los comprimidos farmacéuticos se han producido con una indentación conocida como ranura que ubica y tiende a ayudar físicamente a romper dichos comprimidos en unidades más pequeñas, denominadas en el presente documento fracción de comprimido, que están destinadas para servir como formas farmacéuticas de dosificación, Por desgracia, al romper los comprimidos ranurados ha surgido numerosos problemas, como se indica:

15 Muchos fármacos requieren ajustes de la dosis, tal como warfarina, cuyos comprimidos ranurados con frecuencia se fraccionan. Se ha determinado que estos ajustes de la dosis mediante el fraccionamiento del comprimido por los pacientes son imprecisos. Como trata la siguiente discusión, durante muchos años los expertos han estado exigiendo a la industria farmacéutica que mejore la calidad del fraccionamiento de los comprimidos, aunque todavía no se ha optimizado hasta la presente invención.

20 En 1984-82; Stimpel y col. ("Stimpel"), han descrito la relativa precisión de fraccionar varios comprimidos para el tratamiento de problemas cardiovasculares. described the relative accuracy of breaking of various tablets for treatment of cardiovascular problemas. M. Stimpel y col., "Breaking Tablets in Half." The Lancet (1984):1299. Aunque el fraccionamiento lo realizara una persona sofisticada y con destreza, Stimpel descubrió que el fraccionamiento no era preciso y opinó que el uso en el mundo real por los pacientes proporcionaría resultados todavía más insatisfactorios. Stimpel solicitó a la industria farmacéutica que mejorara la precisión de la división de comprimidos: "Claramente, cualquier suposición de que disponer de un comprimido no conducirá a dosis inadecuadas no es válida. Esta potencial fuente de imprecisión podría ser todavía más significativa en situaciones clínicas (nuestro estudio se realizó en condiciones ideales) y la industria farmacéutica debería pulsarlas, mejorando la divisibilidad (como ya se ha hecho para loproson y logroton) o, todavía mejor, comercializando un abanico más amplio de comprimidos sin ranurar para proporcionar todas las dosis que podrían estar indicadas clínicamente.

30 A pesar de que hallar y afirmar, y a pesar de la emisión de varias patentes relacionadas con la optimización de un patrón de ranurado y/o forma de comprimido, Rodenhuis y col., (2004) observó que "mejorar el funcionamiento de las líneas de ranura puede ser un abordaje más práctico que prohibir esta forma de dosificación." (con énfasis). N. Rodenhuis y col., "The rationale of scored tablets as dosage form." European J. of Pharmaceutical Sciences 21 (2004):305-308 (en adelante "Rodenhuis"). Rodenhuis observó que las autoridades reguladoras Europeas comenzaban una política de desalentar el ranurado de los comprimidos en 1198. Este cambio de política, de acuerdo con Rodenhuis, probablemente esté relacionado con "muchos informes recientes de mal funcionamiento de las líneas de ranurado", que "muchos comprimidos ranurados son difíciles de fraccionar" y que "muchos comprimidos ranurados muestran una uniformidad de masa insatisfactoria en las mitades que se han subdividido". Después, los autores describen aspectos útiles de los comprimidos ranurados. Para un artículo de revisión más exhaustivo sobre este tema, véase Santen, E., Barends, D.M. and Frijlink, H.W. "Breaking of scored tablets: a review." European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 53 (2002):139-145.

45 Algunos estudios actuales en los que se demuestra la gravedad del problema se describen a continuación. Peek y col., (2002), estudiaron la división de comprimidos por los "pacientes ancianos" de 50-79 años de edad. Peek, B.T., Al-Achi, A., Coombs, S.J. "Accuracy of Tablet Splitting by Elderly Patients." The Journal of the American Medical Association 288 No.4 (2002): 139-145. El fraccionamiento de comprimidos ranurados con divisores mecánicos de comprimidos sin instrucciones específicas condujo a una separación altamente insatisfactoria de los comprimidos. Por ejemplo, la warfarina de 5 mg se dividió, de media, en comprimidos de 1,9 y 3,1 mg. Este potente anticoagulante tiene un margen terapéutico tan estrecho que se fabrican comprimidos de dosis de 2, 2,5 y 3 mg. Biron y col., (1999), demostraron que la warfarina de 10 mg a menudo también se divide en menos de 4,25 o más de 5,75 mg. Biron, C., Liczner, P., Hansel, S., Schved, J.F., "Oral Anticoagulant Drugs: Do Not Cut Tablets in Quarters." Thromb Haemost 1201 (1999). Además, demostraron que la pérdida de masa por desmenuzamiento o migas debido a la rotura de los comprimidos de warfarina era estadísticamente significativa. También demostraron que dividir los comprimidos en cuatro partes era extremadamente impreciso.

55 McDevitt y col., (1998), encontraron que los comprimidos de 25 mg de hidroclorotiazida (HCTZ) sin ranurar se dividían manualmente tan mal que el 12,4% se desviaba en más del 20 % del peso ideal. McDevitt, J.T., Gurst, A.H., Chen, Y. "Accuracy of Tablet Splitting." Pharmacotherapy 18 No.1(1998):193-197. El 77% de los sujetos indicó que estarían encantados de pagar un extra por comprimidos de HCTZ de 12,5 mg producidos de forma individual en

lugar de tener que dividir los comprimidos de 25 mg sin ranurar.

Rosenberg y col., (2002), estudiaron comprimidos divididos dispensados por farmacéuticos. Rosenberg, J.M., Nathan, J.P., Plako-giannis, F. "Weight Variability of Pharmacist-Dispensed Split Tablets." Journal of American Pharmaceutical Association 42 No.2 (2002):200-205. Encontraron que la "división de comprimidos daba lugar a una incidencia inaceptablemente alta de variación del peso." Recomendaron que "se deberían desarrollar patrones para asegurar la uniformidad de los comprimidos divididos."

Teng y col., (2002), usando un individuo entrenado en una situación de laboratorio para dividir comprimidos, concluyeron que "la mayoría de los 11 fármacos analizados, cuando se evaluó su capacidad para ser divididos en dos mitades de la misma dosis, no pasaron un ensayo de uniformidad de la USP (Farmacopea de Estados Unidos) interpretado de un modo liberal... La práctica de la división de comprimidos para ahorrar costes o mejorar un régimen de dosificación no está recomendada en pacientes que usan fármacos con una toxicidad más considerable y curvas de eficacia de respuesta a la dosis con pendiente." Teng, J., Song, C.K., Williams, R.L., Polli, J.E. "Lack of Medication Dose Uniformity in Commonly Split Tablets." Journal of American Pharmaceutical Association 42 No. 2 (2002) :195-199.

Rodenhuis informó que el 31% de todos los comprimidos en un estudio de los Países Bajos se subdividían antes de ser deglutidos. En EE.UU., muchas organizaciones aseguradoras de "atención gestionada" animan a los pacientes a dividir comprimidos que pueden no estar ranurados y tener una forma irregular. En EE.UU., muchos fármacos no están ranurados o se proporcionan como cápsulas, a pesar de poderse producir como comprimidos.

Con la intención de mejorar los problemas anteriores, los inventores han ideado mejoras en el diseño de los comprimidos y la estructura, como se demuestra a continuación.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un comprimido farmacéutico comprimido como se define en la reivindicación 1. Además, la presente invención proporciona un comprimido farmacéutico comprimido como se define en la reivindicación 2. La invención proporciona comprimidos farmacéuticos nuevos que tienen un primero y un segundo "segmentos unitarios" de composición sustancialmente idéntica y que cada uno de ellos linda con la misma cara (superficie) de un primer segmento ni unitario de composición distinta. Dichos comprimidos farmacéuticos comprenden dos o más segmentos unitarios de composición idéntica, que incluyen un primer segmento unitario y un segundo segmento unitario, en el que dicho primer segmento unitario y dicho segundo segmento unitario contienen un fármaco o fármacos, habiéndose formado dicho primer segmento unitario y dicho segundo segmento unitario a partir de la misma capa o capas que se dividió o dividieron; teniendo dicho primer segmento una ranura en su superficie colocada entre dicho primer y dicho segundo segmentos unitarios; teniendo, opcionalmente, dicho comprimido segmentos unitarios adicionales; y teniendo dicho comprimido al menos un segmento que no es un segmento unitario.

El comprimido farmacéutico como se define en el presente documento puede tener uno o más segmentos unitarios adicionales además de dichos primero y segundo segmentos unitarios que están opcionalmente presentes y que derivan de la misma capa o capas que dichos primero y segundo segmento unitario.

La invención implica comprimidos farmacéuticos que se producen como comprimidos comprimidos. Una máquina preferida con la que producir dichos comprimidos es una prensa de comprimidos bicapa, tricapa o de cinco capas (o máquina de formación de comprimidos).

Como se describe en el presente documento, el procedimiento de la invención usa una protuberancia conocida como un relieve que sube desde un punzón inferior de un troquel de formación de pastillas en una máquina de formación de comprimidos. En el procedimiento de fabricación, un granulado que contiene una cantidad terapéutica de un ingrediente farmacéutico activo entre en el troquel, forma una capa por encima del punto más elevado de dicho relieve y es apisonado por el punzón superior. A continuación, un segundo granulado que es diferente de dicho primer granulado entra en dicho troquel encima de dicho primer granulado, preferentemente es apisonado por el punzón superior y, después, el comprimido es comprimido por el punzón superior de modo que dicha compresión empuja dicho primer granulado por debajo de los puntos más elevados de dicho relieve. En la invención, dicho relieve ocupa una posición sobre el punzón inferior que puede biseccionar o tetraseccionar dicho punzón inferior, de modo que dicha compresión hace que dicha primera capa se divida en dos o más segmentos no contiguos. En el presente documento, a dicha primera capa formada a partir de dicho primer granulado se hace referencia como a una capa dividida; en el presente documento a dichos segmentos formados a partir de una capa dividida se hace referencia como segmentos unitarios. Por tanto, la invención permite la división precisa de dicho comprimido, cuando se desee, permitiendo fraccionar sólo a través de la segunda capa que se formó mediante dicho segundo granulado, de modo que se puede obtener una precisión máxima de la dosificación con un fragmento de comprimido que surge de la rotura intencionada del comprimido.

Dicho segundo granulado carece de un fármaco activo (es decir, es un granulado inactivo).

Cuando los comprimidos de la invención se fraccionan, en el presente documento se usa la expresión "fracción de

comprimido" para indicar los principales fragmentos que surgen de dicho fraccionamiento, El fraccionamiento de un comprimido como en la Fig. 1 biseccionando una ranura crea dos fracciones de comprimidos, cada una de las cuales contiene cantidades muy similares de ingredientes activos si el comprimido se fracciona a través de un segmento en gran medida inactivo. Los trozos pequeños y migas que normalmente se forman cuando un comprimido se fracciona no se consideran fracciones de comprimidos.

La invención usa, preferentemente, el término "segmentos" para describir la estructura de un comprimido. Las partes no contiguas pequeñas de una capa dividida se consideran segmentos. Menos preferida, pero posible, es la situación en la que dos capas sustancialmente idénticas entran en el troquel primero y segundo, seguidas de una tercera capa diferente y, después, la compresión empuja los dos primeros granulados (que son las primeras dos capas) por debajo del punto más elevado del relieve que surge del punzón inferior, formando segmentos unitarios. En este caso, no es una sino dos capas las que forman parte de la estructura de cada segmento unitario.

La invención también usa la estructura descrita anteriormente como estructura central que es parte de un comprimido con segmentos que surgen de capas no divididas y/o segmentos unitarios adicionales.

De acuerdo con esto, es un objeto principal de la invención proporcionar un comprimido nuevo que está adaptado para fraccionarse en dos o más dosis sustancialmente predeterminables de un fármaco o fármacos, creando fracciones de comprimidos, cada una de las cuales contiene menos segmentos unitarios que están presentes en todo el comprimido.

También es un objeto de la invención proporcionar un nuevo comprimido que si forma migas o pedacitos mediante dicho fraccionamiento de comprimidos, la cantidad de fármaco activo que se pierde se minimiza.

Es también un objeto proporcionar nuevos comprimidos adaptados para contener fármacos con un índice terapéutico estrecho o que, de otro modo, tienen efectos terapéuticos o tóxicos significativamente diferentes con alteraciones de la dosificación relativamente modestas, tales como warfarina sódica y L-tiroxina.

Dada las finas tolerancias de menos de un (1) mm implicadas en el procedimiento de fabricación de los comprimidos de la invención, los comprimidos pueden no incluir segmentos unitarios. No obstante, también está dentro del alcance de la invención producir comprimidos que carecen de segmentos unitarios pero que tienen una ranura que penetra tan profundamente dentro de un primer segmento que contienen un fármaco hacia un segundo segmento, que un comprimido farmacéutico con un primer segmento que contiene un fármaco o fármacos en el que una ranura que penetra el 95-00% o más de la distancia entre el origen de dicha ranura y la interfaz entre dichos primero y segundo segmento es una parte de la presente invención. Dicho de otro modo, si menos del 5% de la masa de un primer segmento reside entre la longitud de una ranura que atraviesa dicho primer segmento y la interfaz entre dicho primero y segundo segmento, dicho comprimido también está dentro del alcance de la presente invención.

Éstos y otros objetos de la invención serán evidentes a partir de la presente especificación.

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 representa una sección transversal de un comprimido de tres segmentos con una ranura;
 Las figuras 2a-b representen secciones trasversales de las fracciones de comprimidos fabricadas rompiendo el comprimido de la Fig. 1;
 La Fig. 3 representa una sección transversal de un comprimido de tres segmentos en el que la ranura está hecha con un perfil de forma triangular;
 La Fig. 4 representa una vista en perspectiva desde abajo de un comprimido de tres segmentos.
 La figura 4b es una sección transversal de l Fig. 4 tomada a lo largo de las líneas 4-4;
 La Fig. 5 es una sección transversal de un comprimido de cuatro segmentos con una ranura;
 Las figuras 6a-b representan dos fracciones de comprimidos fabricadas rompiendo el comprimido de la Fig. 5;
 Las figuras 7a-b representan dos fracciones de comprimidos fabricadas rompiendo uno de los fracciones de comprimidos de la Fig. 6b;

Descripción detallada de la invención

Antes de describir la presente invención con detalle, se ha de entender que la presente invención está dirigida a comprimidos farmacéuticos, es decir los comprimidos farmacéuticos que se fabrican mediante compresión, tal como compresión aplicada en un troquel en una máquina automática de formación de comprimidos y, preferentemente, los comprimidos farmacéuticos que no están recubiertos. Los comprimidos de la invención no se forman usando un cemento, cola, adhesivo o similar. Si se desea, se pueden aplicar recubrimientos pelliculares convencionales para reforzar el aspecto de los comprimidos y facilitar la manipulación de los comprimidos, También se debe entender que al describir y reivindicar la presente invención se han usado las definiciones siguientes:

Un segmento representa la totalidad de una parte contigua sustancialmente homogénea de un comprimido o fracción de comprimido (véase más adelante) de la invención.

Una capa comprimida que no es adyacente a una capa formada a partir de un granulado sustancialmente idéntico

que formó dicha primera capa mencionada es un “segmento simple”. Los comprimidos de la invención comprenden dos o más segmentos y cada segmento puede estar formado por dos o más capas.

5 La expresión “segmento unitario” significa una parte no contigua físicamente separada de una capa o capas divididas de un comprimido y que pueden fabricarse usando un troquel con relieve inferior que hace que el
 10 granulado se divida a medida que entra en el troquel de formación de comprimidos o tras la compresión mediante un perforado superior en el troquel; o mediante un ranurado posterior a la formación del comprimido que elimina una parte de un segmento hasta una profundidad que expone un segmento subyacente.

10 Una capa se produce introduciendo una cantidad de un granulado individual en un troquel de formación de comprimidos para rellenar al menos una parte del troquel. Se considera que existe una capa si está en forma de un granulado no apisonado, apisonado o completamente comprimido. Dado que en la máquina de formación de comprimidos puede tener lugar algo de migración del granulado, alguna cantidad (preferentemente sin importancia terapéutica) de un granulado que forma una capa se puede transferir a otra capa.

15 Las expresiones “agente activo”, “fármaco”, “fármaco activo”, “agente farmacéutico activo”, “agente farmacológicamente activo” son intercambiables e incluyen, sin limitaciones, compuestos farmacéuticos de prescripción médica o de libre dispensación, así como dosis farmacológicamente eficaces de vitaminas, cofactores y similares. En el presente documento no se consideran un “fármaco” sustancias como alimentos o vitaminas en cantidades “diarias permitidas recomendadas”

El término “interfaz” se refiere a la parte del comprimido que representa la región en la que las dos capas lindan una con otra.

20 La expresión “cantidad indetectable” significa que, usando técnicas analíticas convencionales tales como cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC), resonancia magnética nuclear (RMN) y similares, la presencia de un compuesto activo no se puede detectar. La expresión “cantidad farmacológicamente ineficaz” significa una cantidad que no tiene efecto farmacológico. Se entiende que, debido a las condiciones bajo las cuales se acciona un
 25 equipo automático de formación de comprimidos de alta velocidad, se puede producir algún mezclado no intencionado de diferentes granulados que puede hacer que aparezcan cantidades, preferentemente rastros, de un granulado en un segmento en el que no tenían que estar.

30 Los términos “horizontal”, “transversal” y “vertical”, cuando se usa en relación con un comprimido, se basan en la orientación especial del comprimido cuando, y después, se produce en un troquel, pero antes de la eliminación o expulsión del troquel. El primer granulado en un troquel de formación de comprimidos produce la capa inferior. En los comprimidos de la invención, con mayor frecuencia dicha primera capa se convierte en una capa dividida después de apisonar o la compresión final, una capa dividida a partir de la cual se crea una pluralidad de segmentos unitarios. Dicho primer granulado, capa dividida y segmentos unitarios ocupan la parte inferior de dicho comprimido. Si dicho comprimido está compuesto por dichos segmentos unitarios y una segunda capa no dividida que forma otro
 35 segmento que no es un segmento unitario, dicho segmento no unitario representa la parte superior de dicho comprimido. Las partes del comprimido que están en contacto con las caras internas, habitualmente orientadas verticalmente, de dicho troquel para formación de comprimidos son los lados de dicho comprimido.

40 Un comprimido de la invención que contiene una capa dividida en la parte inferior y una capa no dividida en la capa superior, y ninguna otra capa, normalmente es más ancho que alto. La anchura es la dimensión transversal mayor que representa el perímetro del comprimido de sección transversal, tal como el lado más largo de un perímetro rectangular (no cuadrado). La invención se crea con un relieve inferior que separa la capa inferior para convertirse en una capa dividida. Dicho relieve también penetra en el segmento inmediatamente superior para hacer que dicho segmento superior tenga una ranura.

A continuación se describe un procedimiento de fabricación de una realización preferida de la invención.

45 Un granulado entra en el troquel de una prensa de comprimidos, tal como una prensa de alta velocidad de bicapa estándar. El granulado es apisonado y forma una capa que está indentada desde abajo mediante un relieve presente en el punzón inferior. Dicho relieve puede estar en forma de un relieve de bisección o puede ser más complejo y puede implicar más de una ranura. Como segunda estación de llenado, un segundo granulado no idéntico compuesto por excipientes inactivos entra en el troquel y es apisonado opcionalmente.
 50 En la misma estación de llenado, se aplica una fuerza de compresión completa suficiente para empujar ambas capas hacia abajo de modo que la primera capa inferior es empujada sustancialmente completamente al nivel de la parte superior del relieve del punzón inferior. Si dicho efecto más importante de dicho relieve alcanza dicha segunda capa, se habrá creado un comprimido nuevo. Este comprimido comprende como su primera capa lo que en el presente documento se denomina una capa dividida. Las partes pequeñas de una capa dividida no tienen contigüidad y en el presente documento se denominan segmentos unitarios.

55 Por tanto, se forma una capa cuando el granulado ha entrado completamente en un troquel de formación de comprimidos. Se considera que está presente una capa después de que dicho granulado ha entrado completamente en dicho troquel, después de que se ha producido cualquier apisonamiento y después de una compresión final para formar un comprimido comprimido. Los comprimidos de la presente invención requieren dos granulados de

composición no idéntica (“diferentes”) y, por tanto, están formados a partir de una pluralidad de capas.

Las unidades funcionales de los comprimidos comprimidos de la invención se denominan, en general, segmentos, no capas, por las consideraciones siguientes. Si se vertieron dos granulados idénticos secuencialmente en el troquel en dos estaciones de llenado consecutivas, el comprimido comprimido que contiene ambas capas formadas a partir de dichos granulados no serían, en términos prácticos, distinguibles entre sí; funcionarían como un segmento (un “segmento de compuesto” en el presente documento, ya que se forma dicho segmento a partir de una pluralidad de capas contiguas). Un segmento formado a partir de una capa es un segmento simple. Los segmentos nuevos de la invención derivan, en general, de una capa. La capa dividida da lugar a dos o más “segmentos unitarios.” En el caso menos preferido de que dos granulados consecutivos sustancialmente idénticos entren en el troquel de forma consecutiva y que ambos se dividan y, después, se forme un comprimido comprimido, se habrán formado los segmentos unitarios que también son segmentos del compuesto.

Además, la invención requiere que se divida una capa. Cada parte no contigua del comprimido formado a partir de las partes de una capa se puede considerar un segmento. En general, los comprimidos de la invención se forman a partir de una capa dividida que da lugar a dos o más segmentos. Los segmentos formados a partir de una capa dividida se denominan “segmentos unitarios” en el presente documento. No obstante, en ciertos casos, dos granulados de composición sustancialmente idéntica pueden entrar en el troquel y dar lugar a dos capas divididas. Las partes contiguas de las capas divididas comprenderían segmentos unitarios que tienen la característica descrita anteriormente de ser “compuesto”.

En la mayoría de los casos, la invención básica tenderá a tener una capa de “soporte” o de “refuerzo” que también se cita como segmento. Un segmento formado a partir de una capa no contigua con una capa de composición sustancialmente idéntica es un segmento simple. En la mayoría de los casos, un segmento unitario se forma a partir de una capa y, por tanto, es un segmento simple.

Los procedimientos actuales de fabricación producen comprimidos con un granulado que entra en el troquel encima de otro, de modo que los comprimidos de la invención producidos de tal modo comprenden uno o más segmentos superiores (externos), uno o más segmentos inferiores (internos) y, opcionalmente, uno o más segmentos internos. Un segmento que no es un segmento superior o inferior (es decir, externo) se considera un segmento interno. Los segmentos internos tienen lados que son externos y que pueden desempeñar un papel importante, ya que pueden estar ranurados, se pueden fraccionar etc., si el comprimido contiene segmentos unitarios adyacentes a un primer segmento no formado a partir de una capa dividida y dicho primer segmento sobre su lado opuesto adyacente a dicho segmento unitario linda con otro segmento. Ni el número de segmentos internos, ni el número de segmentos unitarios que lindan con un segmento interno están limitados a uno.

Ciertas realizaciones importantes de la invención implican uno o más segmentos adicionales añadidos verticalmente encima del segmento que linda con una capa dividida inferior (es decir, una pluralidad de segmentos unitarios). En un caso, un granulado de composición sustancialmente idéntica al que forma dicha capa dividida inferior puede comprender el segmento superior del comprimido. Por tanto, el comprimido puede comprender tres capas y cuatro segmentos. Dos segmentos unitarios inferiores formados a partir de una capa; un segmento interno formado a partir de un granulado inactivo que tiene la altura adecuada como para ser fraccionado sustancialmente a través de dicho segmento solo; y, un segmento superior que contienen sustancialmente el mismo granulado en la misma cantidad que formó la capa dividida inferior. Por tanto, de este modo, un comprimido permitiría fraccionar el segmento interno en dos partes (“fracciones de comprimidos”), cada una de las cuales contiene la misma cantidad de fármaco (es decir, la mitad de la dosis presente en el comprimido completo). Después, el comprimido que contiene los segmentos unitarios podría dividirse adicionalmente para dar dos cuartos de dosis.

En otra realización preferida que es una variación de la descrita justo antes, un segmento superior puede comprender un fármaco diferente del de un segmento unitario inferior. Con respecto a los segmentos unitarios, sigue existiendo la ventaja sobre la práctica presente.

Los comprimidos de la invención no están limitados en dimensiones o en el número de segmentos. Se pueden formar dos o más segmentos unitarios a partir de una capa dividida. Un límite práctico del número de segmentos unitarios formados a partir de una capa en un comprimido adecuado como un comprimido entero para ingestión oral por seres humanos es ocho. Además, aunque menos preferido, un comprimido puede tener dos tipos diferentes de segmentos unitarios, producidos mediante la formación de dos capas divididas cada una de ellas formada por diferentes granulados.

Aunque no se representa en un diagrama, se puede formar un comprimido a partir de una capa interna no dividida que tenga segmentos unitarios en los lados opuestos.

Además, es técnicamente factible producir segmentos unitarios a partir de una capa que sale del troquel como una capa sin dividir, tal como tomando un instrumento afilado o abrasivo o de corte y eliminando material suficiente de un segmento para hacer que se convierta en una pluralidad de segmentos no contiguos. Dicha técnica podría dejar que se cree un segmento superior del comprimido descrito en el párrafo inmediatamente superior. Además, dicha técnica también podría permitir la existencia de un comprimido de dos capas en el que cada capa da lugar a un segmento

unitario. Esto podrían realizarse, por ejemplo, tomando el comprimido de la Figura 1 y creando una muesca, en una ubicación distinta a la directamente sobre la ranura en el aspecto inferior de dicho segmento superior, de un modo tal como mediante un filo, que se extiende en uno de los segmentos unitarios. Dicha realización es una realización menos preferida.

5 Estas formas de dosificación nuevas pueden contener una capa (o capas) dividida y una pluralidad de segmentos unitarios que surgen a partir de dicha capa (o capas) dividida. Los comprimidos de la invención con la estructura como se representa en las Fig. 1, Fig. 3, y Fig. 4 son para fraccionar, si se desea crear dosis más pequeñas precisas del fármaco activo que las presentes en el comprimido completo, mediante el segmento superior no dividido, tal como localizando el espacio entre dos o más segmentos unitarios y aplicando fuerza en el segmento no dividido de modo que tiene lugar el fraccionamiento de sustancialmente todo el comprimido en dicho segmento no dividido, que, preferentemente, contiene una cantidad mínima del fármaco o, en algunos casos, contiene un fármaco para el que el fraccionamiento preciso tienen menor importancia. Ejemplos de dichos fármacos podrían incluir ácido fólico o vitaminas del "complejo B" a dosis farmacológicamente activas, o potencialmente un fármaco que trata la hipertensión que tiene un amplio intervalo de dosificación sobre el cual el efecto farmacológico cambia poco,. Como alternativa, un comprimido como en las Figs. 1, 3 y 4a-b, se puede fraccionar cogiendo el comprimido por sus extremos y aplicando fuerza de modo que, como región potencialmente más débil, se produce el fraccionamiento centralmente a través de la región de los segmentos no unitarios por el espacio entre dichos segmentos unitarios y proporciona la rotura prevista.

Los comprimidos de la invención se pueden fraccionar de formas estándar, de acuerdo con la invención, tal como aplicando fuerza tal como un borde cortante directamente en la región de fraccionamiento deseada como se ha descrito anteriormente o sujetando los extremos del comprimido y aplicando fuerza de modo que el comprimido se rompe sustancialmente completamente a través del segmento no dividido.

Las Figuras 1-7 representan vistas transversales de comprimidos y fracciones de comprimidos de la invención, a excepción de la Fig. 4a, que es una vista externa. Las figuras representan vistas transversales verticales de los comprimidos y fracciones de comprimidos de la invención. Los comprimidos se representan como si estuvieran en el troquel, de modo que la parte superior del comprimido como está orientada en la página corresponde a la parte superior del comprimido en el troquel. En otras palabras, el segmento superior del comprimido tal como se ve contiene el último granulado que entra en el troquel. Las fracciones de comprimidos se representan tal como hubieran estado en el troquel antes de que se separaran del comprimido intacto.

Las figuras representan vistas transversales verticales de los comprimidos y fracciones de comprimidos de la invención. Los comprimidos se representan como si estuvieran en el troquel, de modo que la parte superior del comprimido como está orientada en la página corresponde a la parte superior del comprimido en el troquel. En otras palabras, el segmento superior del comprimido tal como se ve contiene el último granulado que entra en el troquel. Las fracciones de comprimidos se representan tal como hubieran estado en el troquel antes de que se separaran del comprimido intacto.

"Vistas frontales" se refieren a una vista transversal de un comprimido que tiene un plano geométrico teórico a través del comprimido con respecto a un lateral que está designado arbitrariamente como la parte frontal. Las figuras etiquetadas como "vista lateral", que también tienen una correspondiente "vista frontal", se toman como una sección transversal a través de todo el comprimido desde el lado derecho de una vista frontal, es decir una vista lateral es una sección transversal tomada pasando un plano por el eje vertical del comprimido completo a un ángulo de 90° con la vista frontal transversal. Cada vista frontal representa una sección transversal esquemática que atraviesa el punto medio de la sección transversal horizontal medida desde la parte frontal del comprimido a la parte trasera del comprimido o de la fracción de comprimido. La vista frontal también es paralela al eje principal del comprimido (p. ej., para un comprimido con una sección transversal rectangular (pero no cuadrada), el lado más largo del perímetro es paralelo al plano que representa la vista frontal transversal. Dicho plano se localiza a mitad de camino entre las superficies frontal y trasera de dicho comprimido.

Las secciones transversales del segmento se muestran a rayas si contienen un fármaco y si carecen de una cantidad farmacológicamente eficaz de fármaco se muestran normales (vacías, sin rayas ni punteados). La parte superior de cada figura corresponde a la parte superior de un comprimido, todas ellas representadas tal como están situadas en un troquel tras la compresión final y antes de la salida del troquel. Por consistencia, las fracciones de comprimidos se representan en la misma orientación que los comprimidos a partir de los que se han formado, aunque las fracciones de comprimidos se crean después de la salida del comprimido de un troquel.

Las fracciones de comprimidos se representan con las superficies fraccionadas como indica un patrón de diente de sierra fino. Dicha representación en diente de sierra es esquemática y no pretende representar el patrón real de fraccionamiento de un comprimido o fracción de comprimido.

Los comprimidos de la invención tienen la estructura central A'A" /X, en la que A'A" representa los segmentos unitarios sustancialmente idénticos formados a partir de una capa dividida (completamente), conteniendo, más preferentemente, un fármaco; X representa un segmento que generalmente representa una capa no dividida y una cara (Superficie) de X linda con A' y con A"; X está, preferentemente, ranurado sobre la superficie con la que lindan

A' y A'', para ayudar en el fraccionamiento del comprimido. (X puede estar opcionalmente ranurado sobre otra superficie también.) EL número de segmentos unitarios formados a partir de una capa no está limitado a dos; un patrón de relieve inferior que implica tres ranuras paralelas o dos ranuras en cruz puede permitir que se produzcan cuatro segmentos unitarios sustancialmente idénticos.

5 Los comprimidos de la invención se pueden fabricar mediante la técnica anterior y técnicas relacionadas. Por ejemplo, una primera y segunda introducción de granulados sustancialmente idénticos pueden entrar en el troquel sobre un punzón inferior en relieve con una ranura de bisección, seguido de una tercera introducción no idéntica. Si la compresión final empuja dicho primero y segundo granulado por debajo de la parte más superior de dicho relieve, los primeros dos granulados habrán formado dos capas divididas de un comprimido de tres capas, pero, en conjunto, las dos capas divididas habrán formado dos y no cuatro segmentos unitarios; cada segmentos constará de aproximadamente la mitad de cada capa dividida.

10 La Fig. 1 representa un comprimido que contiene segmentos unitarios 272 y 274 en vista frontal de sección transversal vertical. Ambos dichos segmentos unitarios lindan con la misma cara (superficie) del segmento 270, que está formado a partir de un único granulado y, debido a las mezclas de granulados, contiene una cantidad mínima del fármaco que está presente en los segmentos 272 y 274. Las interfaces 276 y 278 representan las regiones con las que el segmento 270 linda con los segmentos 272 y 274 respectivamente. La ranura 280 indenta el segmento 270 y también representa el espacio entre los segmentos 272 y 274.

15 Las figuras 2a y 2b representan las dos fracciones de comprimidos creadas fraccionando el comprimido de la Fig. 1 a través del segmento 270. En la Fig. 2a, el segmento 302 representa la parte del segmento 270 que linda con el segmento intacto 274. La interfaz 278 representa la región en la que se encuentran los segmentos 302 y 274. En la Fig. 2b, la interfaz 276 representa la región en la que se encuentran los segmentos 304 y 272. La ranura 280 y el segmento 270 de la Fig. 1 no se considera que existan una vez que se han formado las fracciones de comprimidos. Cada fracción de comprimidos de las Figs. 2a y 2b contiene una masa sustancialmente equivalente suponiendo que la ranura 280 de la Fig.1 es una ranura de bisección respecto a la capa que se dividió en la creación de los segmentos 272 y 274.

20 Los comprimidos de la naturaleza de la Fig. 1 pueden contener en los segmentos unitarios una mezcla de fármacos o, como en la Fig. 1, un fármaco. Además, el granulado que forma el segmento 270 de la Fig. 1 se puede proporcionar con un fármaco que es el mismo, o uno diferente, que el de la capa dividida. En este caso, sería probable que dicho fármaco proporcionado en la capa superior tuviera un efecto terapéutico y un perfil de efectos secundarios que no era muy sensible a la precisión de la subdivisión de una dosis.

25 Además, no existe ninguna limitación en lo referente a la presencia de uno o más segmentos adicionales creados superiores (es decir, encima de) a 270, o la composición del mismo. Asimismo, aunque menos probable, podría haber otro grupo de segmentos unitarios diferentes inferiores (es decir, debajo de) a los segmentos 272 y 274.

30 La Fig. 3 representa un comprimido similar al representado en la Fig. 1, pero el comprimido de la Fig. 3 tiene una ranura 300 que se extiende más profundamente en el segmento no unitario 290 que la ranura 280 de la Fig.1. Un modo de producir la ranura 300 es usar la técnica del relieve y fabricación usada para el comprimido de la Fig.1 y, después, eliminar, como con un filo, el material del segmento 290. Como alternativa, el relieve del tamaño y la forma adecuados se puede usar para crear la ranura 300 directamente. El comprimido de la Fig. 3 contiene segmentos unitarios 292 y 294. Las interfaces 296 y 298 están presentes entre los segmentos 292 y 290, y 294 y 290, respectivamente.

35 La Fig. 4a representa una vista externa de un comprimido que contiene los segmentos unitarios 604 y 606 que están en la parte inferior del comprimido. En este comprimido, la ranura 610 penetra en el segmento 608 no unitario superior y transparente. La interfaz 602 representa la región en la cual el segmento 608 se encuentra con el segmento 604. La interfaz 612 representa la región en la que el segmento 606 se encuentra con el segmento 608.

40 La Fig. 4b representa el mismo comprimido representado en la Fig. 4a. Esta sección transversal vertical se toma perpendicularmente a través de la ranura 610, que ocupa el diámetro de la sección transversal circular del comprimido.

45 La Fig. 5 representa un comprimido que contiene cuatro segmentos. Los segmentos unitarios 6 y 8, como con todos los segmentos unitarios, no están contiguos entre sí. La ranura 10 penetra en el segmento 4. El segmento 4 es un segmento compuesto formado por granulados inactivos de composición sustancialmente idéntica añadidos secuencialmente. El segmento superior 2 contiene una cantidad terapéutica de un fármaco que difiere del fármaco que está presente en una cantidad terapéutica en los segmentos 6 y 8. La línea discontinua 12 refleja una ranura en la superficie que recorre transversalmente el segmento 4. Una dimensión horizontal preferida para el comprimido de la Fig. 5 tiene 12-18 mm, pero dicha dimensión no está limitada. La interfaz 14 representa donde los segmentos 2 y 4 están contiguos. Las interfaces 15 y 16 representan donde los segmentos 6 y 8, respectivamente, lindan con el segmento 4. El segmento 4 contiene cantidades terapéuticamente insignificantes de los fármacos encontrados en los segmentos 6 y 2. El comprimido de la Fig. 5 se puede fraccionar de un modo útil de dos formas. Un modo es verticalmente a través de la ranura 10 en la dirección del segmento 2; dicho fraccionamiento no utilizaría la ranura

reflejada por la línea de puntos 12, pero daría una dosis de la mitad del fármaco que se encuentra en los segmentos 6 y 8, aunque probablemente no diera una mita precisa del fármaco que se encuentra en el segmento 2, debido a dificultades con el fraccionamiento de los comprimidos ranurados, como se documenta en los Antecedentes de la invención, en lo que antecede. El resultado de otro modo de fraccionar dicho comprimido se representa en las Figs. 5 6a y 6b. La Fig. 6a muestra una fracción de comprimido formada del fraccionamiento del comprimido de la Fig. 5 a través de la ranura horizontal reflejada por la línea de puntos 12. Como con otras fracciones de comprimidos representadas en el presente documento, no se asume que el fraccionamiento es homogéneo, pero las fracciones de comprimidos se representan de modo que el fraccionamiento esté contenido sustancialmente dentro del segmento 12, es decir un segmento interpuesto entre el segmento superior 2 y los segmentos inferiores 6 y 8 en el comprimido de la Fig. 5. La fracción de comprimido de la Fig. 6a demuestra que el segmento 2 está intacto, como lo está la interfaz 14. El segmento 3 está formado por la parte de segmento terapéutico inactivo 4 del comprimido de la Fig. 5 que permanece contiguo al segmento 2. La fracción de comprimido de la Fig. 6b representa los segmentos 6 y 8 y las interfaces 15 y 16, sin modificar con respecto al comprimido de la Fig. 5. El segmento 7 es la parte del segmento 4 de la Fig. 5 que forma parte de la fracción de comprimido de la Fig. 6b.

Las figuras 7a y 7b representa el resultado de un segundo fraccionamiento, el de la fracción de comprimido de la Fig. 6b. La Fig. 7a representa el segmento 8 que ahora linda con el nuevo segmento 11, formado partir del segmento 7 de la fracción de comprimido de la Fig. 6b. La interfaz 16 y el segmento 8 no han cambiado con respecto al comprimido entero de la Fig. 5. La Fig. 7b represente el segmento 9, formado a partir del segmento 7 de la Fig. 6b, y el segmento 6 y la interfaz 15, que no han cambiado con respecto al comprimido entero de la Fig. 5.

Por tanto, las Figs. 7a y 7b, asociadas con las Figs. 5, 6a y 6b, demuestran un medio por el cual un comprimido de combinación se puede dividir no solo para separar las cantidades terapéuticas de un fármaco activo de otro, sino también para e forma precisa una dosis parcial de uno de dichos fármacos activos.

También se divulga un procedimiento de administrar uno o más fármacos mediante las formas de dosificación tales como comprimidos y fracciones de comprimidos de la invención a un paciente, mamífero u otro animal que necesite agentes farmacéuticos para la prevención o tratamiento de una enfermedad, mantenimiento de buena salud, retraso del envejecimiento u otra finalidad. Se incluyen procedimientos de tratamiento de un paciente con solo un fármaco a partir de un producto de combinación, tal como con una nueva fracción de comprimido de la invención, lo que permite el ajuste descendente de la dosis por varias razones; o un paciente puede ser tratado con un comprimido entero que contiene una pluralidad de fármacos activos y además recibir solo un fármaco con un comprimido similar, lo que permite el ajuste ascendente de la dosis. Los productos de combinación que se pueden beneficiar de la invención, en la que un fármaco está en un segmento activo externo, y un segundo fármaco diferente está en el otro segmento activo externo, y un segmento medio inactivo como en realizaciones como las que se han descrito en los párrafos 3 y 4 anteriores, incluyen los que contienen los pares de fármacos siguientes. Amlodipina y benazeprilo, clortalidona o atorvastatina; benazeprilo e hidroclorotiazida; olmesartán e hidroclorotiazida y muchos otros, incluida la mayoría de los productos de combinación producidos en la actualidad. También se incluye el procedimiento de tratar un paciente con una dosis parcial precisa de medicamento de un comprimido entero, que puede ser una mitad o un cuarto de la dosis completa, pero útilmente puede ser una fracción diferente. Especialmente, la warfarina puede producirse de forma útil y administrarse de acuerdo con la invención con segmentos separables del comprimido que pueden ser, aunque no necesariamente, mitades, cuartos etc. L-tiroxina y digoxina son otros ejemplos que podrían beneficiarse de este modo, junto con warfarina.

A continuación se proporcionan posibles situaciones clínicas en las que los comprimidos de la invención podrían proporcionar importantes beneficios.

1. Un producto comercializado actualmente en EE.UU. es Caduet®, que contiene los ingredientes activos atorvastatina cálcico (atorvastatina) y besilato de amlodipina (amlodipina), que en gran medida están interpuestos de forma homogénea en un comprimido sin ranurar. El producto está indicado para tratar hiperlipidemias (atorvastatina) e hipertensión (amlodipina). Un paciente que ingiere este comprimido a diario puede someterse a un análisis de sangre y recibir un diagnóstico de disfunción hepática manifestada por la elevación de la concentración de una enzima en sangre. Después, el médico puede recomendar el cese, posiblemente temporal, de la atorvastatina, que el fabricante ha indicado que es posible que produzca disfunción hepática. No obstante, un paciente que recibe Caduet tendría que dejar de usar amlodipina, que en este ejemplo no es deseado por el médico. Un comprimido de la invención en el que se segregaron atorvastatina y amlodipina en diferentes segmentos activos externos separados por un segmento medio de dimensiones adecuadas serían un claro avance sobre la actual formulación de Caduet, porque dicho comprimido permitiría que un paciente continúe rápidamente ingiriendo amlodipina al tiempo que deja de ingerir atorvastatina, sin tener que ir a una farmacia y rellenar una nueva prescripción de un comprimido que solo contenga amlodipina como ingrediente activo, habiendo tenido anteriormente la comodidad de tener ambos fármacos combinados en una forma de dosificación única. La realización anterior de la invención representa una mejora sobre la actual forma de dosificación de Caduet. Otra situación clínica en la que la invención es superior a Caduet es una en la que un médico aconseja a un paciente que está recibiendo amlodipina 5 mg una vez al día y atorvastatina 20 mg una vez al día que incremente la dosis diaria de amlodipina a 10 mg una vez al día. Un paciente en posesión de los comprimidos adecuados de la invención con los fármacos activos segregados en un comprimido de tres segmentos podría incrementar rápidamente la dosis de amlodipina tomando un comprimido completo de la

invención una vez al día más una fracción de comprimido que contiene 5 mg de amlodipina, producto fraccionando un segundo comprimido completo de la invención. Otra situación clínica en la que la invención es superior a Caduet implica el caso en el que un médico desea que un paciente ingiera atorvastatina 20 mg cada mañana y amlodipina 2,5 mg dos veces al día. La invención proporciona la separación de amlodipina de atorvastatina y, después, fraccionarlo de forma precisa por la mitad. Por tanto, la invención permite que el paciente tiene la ventana de un comprimido, mientras que para conseguir esto actualmente en EE.UU. requeriría un comprimido de 20 mg de Lipitor® (atorvastatina) y dos comprimidos de 2,5 mg de Norvasc® (amlodipina).

2. La combinación de besilato de amlodipina y clorhidrato de benazeprilo (benazeprilo) está comercializada en EE.UU. con la marca de Lotrel®. Este producto es una cápsula que normalmente se ingiere entero. Una realización de la invención proporciona un comprimido entero que contiene un segmento externo que contiene amlodipina como el único fármaco activo y el otro segmento externo que contiene benazeprilo como el único fármaco activo. Si se desea, cualquier capa externa se puede formar en más de un segmento, como en la Fig. 1a. Como en el ejemplo 1 anterior sobre Caduet, el segmento medio es inactivo y se puede fraccionar creando dos fracciones de comprimidos, comprendiendo cada una una cantidad entera de cada segmento activo externo más aproximadamente la mitad de la cantidad del segmento inactivo medio. Si un paciente fuera a desarrollar la necesidad de duplicar la dosis de un fármaco activo pero no del otro, el comprimido de la invención podría satisfacer dicha necesidad. Como alternativa, si un paciente fuera a desarrollar la necesidad de ingerir solo un fármaco activo, posiblemente temporalmente, debido a afecciones tales como cambios de presión arterial o un efecto secundario a un fármaco, pero no al otro, el comprimido de la invención permite realizar esto sin la prescripción de una nueva forma de dosificación.

3. Otro uso de la invención implica la combinación de amlodipina y clortalidona u otro diurético, que se puede combinar de forma útil para tratar la hipertensión. Los beneficios de la invención son similares a los descritos en el párrafo inmediatamente precedente a este párrafo.

4. Otro uso de la invención implica la combinación de olmesartán medoxomilo (olmesartán, un bloqueante del receptor de angiotensina) e hidroclorotiazida (HCTZ). Este producto está actualmente comercializado en EE.UU. con el nombre Benicar/HCT®, con las dosis, respectivamente de, en mg: 20/12,5, 40/12,5, y 40/25. Una dosis de partida muy habitual de un paciente será 20/12,5 una vez al día. Actualmente, el producto está comercializado en todas las concentraciones como un comprimido homogéneo que contiene ambos fármacos activos. Formulado de acuerdo con la presente invención, un paciente que comienza el tratamiento con la dosis de 20/12,5 se puede aumentar con el mismo comprimido a cada una de las demás dosis ingiriendo un comprimido de 20/12,5 entero y la mitad de un comprimido que contiene 20 mg de olmesartán o la mitad del comprimido que contiene 25 mg de HCTZ. Esto proporcionará al médico la oportunidad de investigar la nueva dosis antes de dar al paciente una prescripción nueva. Otras ventajas de la invención son similares a los descritos anteriormente.

5. Otro producto de combinación útil que se puede formular de acuerdo con la invención implica inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y diuréticos tales como HCTZ. Ambos tipos de fármaco no poco habitualmente tienen efectos secundarios, de modo que la invención será útil para los médicos para tratar con los efectos secundarios, así como con las necesidades de cambios de dosis para tratar con los beneficios antihipertensores y otros de tipo clínico de los fármacos.

6. Otro producto que se puede beneficiar de la invención sobre la separación de los fármacos activos en capas externas distintas con un segmento medio inactivo (capa) es un producto de combinación que contiene dos fármacos activos, fluoxetina y olanzapina.

No se pretende que haya limitaciones de los campos terapéuticos anteriores o a los ejemplos específicos dentro de sus campos para los comprimidos de la invención, que se pueden usar en cualquier combinación de fármacos. Tampoco existe ninguna limitación de combinaciones de dos fármacos. Por ejemplo, un segmento activo externo de un comprimido de acuerdo con la invención podría contener levodopa y carbidopa, y el otro segmento activo externo podría contener entacapona, un producto de comprimido que contiene los tres fármacos de un modo homogéneo que está comercializado actualmente en Estados Unidos como Stalevo®. Asimismo, un comprimido según la invención podrían implicar cinco segmentos en capas con, por ejemplo, amlodipina en un segmento externo, un segmento inactivo adyacente a él, un segmento medio que contiene clortalidona o HCTZ y un segundo segmento inactivo adyacente a ambos y el otro segmento externo que contiene benazeprilo (véase la Fig. 8). Si ambos segmentos inactivos fueran de las dimensiones adecuadas para fraccionarlo de forma conveniente sin dañar ninguno de los tres segmentos activos, de modo que se proporcionan significativas ventajas clínicas debido a la adopción de una dosificación flexible de los diferentes segmentos activos.

La siguiente lista de posibles combinaciones de una pluralidad de fármacos es un ejemplo y no es limitante. Las combinaciones a las que se hace referencia pueden incluir dos o más miembros de las clases enumeradas. Los fármacos que se indican en la lista siguiente, y en el presente documento, pueden excluir, por conveniencia, la mención de cualquier sal de un fármaco, por ejemplo "atorvastatina" está indicada aunque su forma comercializada es atorvastatina cálcica.

Sin limitaciones, las combinaciones útiles pueden incluir una pluralidad de fármacos de las siguientes seis clases de

fármaco.

Además, se pueden crear comprimidos de la invención que contengan solo uno de un fármaco de la lista siguiente. Con respecto al uso de la combinación, dos procedimientos de uso se pueden aplicar a la invención. Uno de estos procedimientos es colocar un fármaco individual en un granulado y un fármaco individual diferente (o combinación de fármacos) en un granulado diferente, potencialmente con un granulado inactivo interpuesto entre ellos; otro procedimiento es colocar una pluralidad de fármacos en uno o más segmentos.

1. Agentes antianginosos, por ejemplo:

- A. Antagonistas del calcio (véase la lista más adelante);
- B. Beta-bloqueante (véase la lista más adelante);
- C. Preparación de nitrato orgánico (p. ej., isosorbida mononitrato o dinitrato).

2. Agente antianginoso más un agente antiplaquetario, tal como aspirina, clopidogrel o ticlopidina.

3. Dos agentes hipoglucémicos (véase la lista más adelante);

4. Cloruro potásico y cualquier diurético de tipo tiazida o del asa (véanse la listas más adelante).

5. Agente hipolipemiente más: agente hipoglucémico, agente antiplaquetario, agente antianginoso y/o agente antihipertensor (véanse las listas anteriores y siguientes)

Los agentes hipoglucémicos incluyen: tiazolidindionas: pioglitazona, rosiglitazona; sulfonilureas: gliburida, glipizida, glimepirida, clorpropamida;

Biguanidas: metformina;

Meglitinidas: nateglinida, repaglinida;

Inhibidores de la glucosidasa acarbosa, miglitol.

6. Agentes antihipertensores:

Beta bloqueantes: acebutolol, atenolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol, mebivolol, carvedilol (un alfa-beta bloqueante mixto), nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, timolol, betaxolol, carteolol;

Antagonistas del calcio (bloqueantes de los canales de calcio): nifedipina, amlodipina, verapamilo, diltiazem, nisoldipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, nicardipina, manidipina;

Diuréticos de tipo tiazida (con o sin diuréticos conservadores de potasio, tales como triamtireno, amilorida o espironolactona): hidroclorotiazida, clorotiazida, ciclopentiazida, politiazida, bendrofluazida, hidroflumetiazida, clortalidona, indapamida, metilclotiazida, metolazona;

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: captoprilo, enalaprilo, lisinoprilo, ramiprilo,trandolaprilo, quinaprilo, perindoprilol, moexiprilo, benazeprilo, fosinoprilol;

Bloqueantes del receptor de angiotensina: losartán, valsartán, candesartán, telmisartán, eprosartán, irbesartán;

Diuréticos de techo alto (del asa) (con o sin diuréticos conservadores de potasio, tales como triamtireno, amilorida o espironolactona): furosemida, torsemida, ácido etacrínico, bumetamida;

Diuréticos antagonistas de aldosterona: spironolactona, eplerenona;

Alfa bloqueantes: doxazosina, terazosina, prazosina, indoramina, labetolol (un alfa-beta bloqueante mixto);

Agonistas alfa centrales: clonidina, metildopa;

Imidazolina: moxonidina;

Vasodilatadores directos: hidralazina, minoxidilo;

Bloqueante neuronal adrenérgico: guanetidina.

Los agentes hipolipemiantes incluyen:

Estatinas: lovastatina, simvastatina, pravastatina, rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina;

Fibratos: clofibrato, benzafibrato, fenofibrato, gemfibrozilo, ciprofibrato;

Otros: ezetimida, niacina, acipimox.

Las combinaciones de los fármacos divulgados en el presente documento son para fines ilustrativos y no están destinados a limitar el alcance de la invención.

Con respecto al uso importante de los comprimidos y fracciones de comprimidos de la invención, que implica la división de un comprimido en fracciones de comprimidos que contienen segmentos activos similares, la mayoría de los fármacos que pueden sufrir ajuste de dosis se preferirán si se pueden dividir de un modo óptimamente preciso. Ejemplos de fármacos que se beneficiarán especialmente de los avances de la invención de este modo incluyen fármacos de índice terapéutico estrecho, tal como warfarina, digoxina, L-tiroxina; fármacos vasoactivos tales como amlodipina; agentes hipoglucémicos tales como rosiglitazona y glipizida; y fármacos ansiolíticos tales como alprazolam. No obstante, estos son solo una pequeña fracción de la gran cantidad de fármacos que se beneficiarán de las diversas realizaciones y procedimientos de la invención.

Hay numerosos procedimientos de uso de las formas de dosificación de la invención, incluidos sus comprimidos y fracciones de comprimidos. Los expertos en las técnicas médicas y farmacéuticas reconocerán las muchas ventajas que las diversas realizaciones de la invención permiten sobre los productos actuales. Algunos ejemplos de los beneficios de las invenciones implican comprimidos que contienen exactamente un segmento activo similar se describen inmediatamente después.

1. La warfarina es un anticoagulante comercializado en EE.UU. con la marca Coumadin®, que es un comprimido ranurado. La investigación ha mostrado que los pacientes no fraccionan los comprimidos de 5 mg de warfarina en dos segmentos iguales de 2,5 mg. La invención enseña diferentes tipos de comprimidos que permiten fraccionar los comprimidos de warfarina de cualquier dosis humana común en mitades precisas y, potencialmente, tercios, cuartos etc. precisos (fracciones de comprimidos). Por tanto, un paciente puede usar semicomprimidos de warfarina (fracciones de comprimidos) producidos según la invención con una confianza similar como en el comprimido entero. Dado que las dosis de warfarina con frecuencia se fraccionan, existen muchos escenarios clínicos en los que la invención beneficiará a los pacientes.

2. Norvasc (besilato de amlodipina o amlodipina en el presente documento) está comercializado como comprimidos no ranurados de 2,5 ,5 y 10 mg en EE.UU. Estos comprimidos tienen una forma irregular y son difíciles de fraccionar. El intervalo de dosis aprobado por la FDA es de 2,5 a 10 mg ingeridos por vía oral diariamente. La invención permite mejorar la funcionalidad de amlodipina. Por ejemplo, conforme a la invención, un paciente que recibe 5 mg diarios que un médico desea incrementar a 7,5 mg diarios puede simplemente usar un comprimido de la invención que comprende dos segmentos distintos de 2,5 mg para incrementar la dosis a precisamente 7,5 mg, tal como ingiriendo un comprimido entero de 5 mg y una fracción de comprimido de 2,5 mg creado fraccionando un comprimido de 5 mg en dos fracciones de comprimidos cada una de ellos con 2,5 mg de amlodipina. La conveniencia y los ahorros de costes están claros. De forma similar, un paciente que recibe una dosis de 10 mg de Norvasc al que se le aconseja reducir la dosis a 5 mg al día debe adquirir actualmente una prescripción nueva para comprimidos de Norvasc de 5 mg. La invención proporciona la capacidad para proporcionar un comprimido de 10 mg que se puede fraccionar en dos fracciones de comprimidos, cada una de ellas contiene de un modo preciso 5 mg de amlodipina. Por tanto, la invención puede permitir mayor flexibilidad de tratamiento de los pacientes y proporcionar también ahorros de costes. Otro beneficio de la invención es que varias realizaciones permiten una separación completamente precisa de un comprimido en una fracción de comprimido que comprende un cuarto de la dosis del ingrediente activo como se encuentra en el comprimido entero. Esto se puede realizar para, por ejemplo, amlodipina, proporcionando cuatro segmentos activos, todos ellos con 2,5 mg de amlodipina. Por tanto, se puede usar un comprimido de amlodipina de 10 mg de la invención para proporcionar una dosis de 7,5 mg; o se puede usar para proporcionar cuatro dosis de 2,5 mg.

Otro beneficio de la invención puede referirse a dosis pediátricas o geriátricas que pueden no producirse en adecuadas concentraciones de dosis. En el caso de la amlodipina, una dosis diaria de 1,25 mg puede ser útil en niños pequeños con hipertensión i en pacientes ancianos frágiles con angina o hipertensión que pueden tener disfunción hepática. Aunque la United States Food and Drug Administration (FDA) no ha aprobado la dosis de 1,25 mg, la divisibilidad precisa de la dosis de 2,5 mg aprobada permitiría una dosis diaria de 1,25 mg. Además, la divisibilidad precisa de la dosis de 2,5 mg aprobada permitirá una dosificación precisa de 3,75 mg.

Otro uso de la invención es permitir un procedimiento de ahorros de costes para los aseguradores y las pacientes. La invención lo permite porque muchos fármacos, como Norvasc y Coumadin, tienen precios que difieren poco (si algo) entre dosis diferentes. Dado que la división de comprimidos es imprecisa para la mayoría de los comprimidos ranurados, la práctica de la división obligatoria se ha cumplido con desaprobación por parte de la mayoría de los médicos y organizaciones farmacéuticas, La invención permite dividir los comprimidos porque proporciona la dosificación precisa cuando un comprimido (o algunos fracciones de comprimidos, como en la Fig. 1b) de la invención se fraccionan como se ha descrito en el presente documento. A partir de esta innovación se prevén beneficios sustanciales. Además, la capacidad de separar un fármaco activo de otro en un producto de combinación tiene ventajas de ahorros de costes también.

Aunque ciertas realizaciones preferidas y alternativas de la invención se han expuesto para los fines de divulgar la invención, los expertos en la técnica pueden realizar modificaciones de las realizaciones divulgadas.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES DE REFERENCIA

Un comprimido que tiene dos segmentos unitarios que contiene cantidades iguales de amlodipina que lindan con un primer segmento superior que no tiene fármaco se fabrica del siguiente modo: Se usa una prensa de formación de comprimidos, rotatoria de tres capas de estación 27 de Stokes. Todas las formulaciones son mezclas en polvo directamente compresibles. El mezclado de la formulación de amlodipina se realiza en un mezclador "V" de Patterson-Kelly. El primer segmento consta de NuTab® y no requiere mezcla. Los comprimidos se comprimen usando punzones de comprimidos hasta una dureza de 35 kilolibras. La formulación de amlodipina se introduce primero en un troquel que tiene un troquel de sección inferior con relieve en forma de cuña con tamaño para proporcionar un total de 5 mg de besilato de amlodipina en cada dosis. Un troquel superior que tiene un perfil plano se usa para comprimir los ingredientes que forman el comprimido.

ES 2 379 967 T3

Segmento Inferior	Mg.
Fosfato cálcico dibásico anhidro	51,13
Besilato de amlodipina	7,15
Glicosilato de almidón sódico (Explotab®)	2,48
Estearato de magnesio	0,93
Azul FD&C n°1 Aluminum Lake	0,31
Total	62,00

Instrucciones de fabricación

- 5 1. Pesar cada ingrediente.
2. Cribar cada ingrediente.
3. Triturar el color con el diluyente principal en proporciones geométricas usando un mezclador adecuado.
4. Añadir el resto de los ingredientes, a excepción del lubricante, al mezclador de color de la etapa 3 y mezclar durante el tiempo deseado.
10 5. Añadir el lubricante a la mezcla de la etapa 4 y mezclar el tiempo deseado.
6. Añadir la mezcla a una prensa adecuada equipada con las herramientas deseadas y comprimir en comprimidos.

Segmento superior	Mg.
NuTab® (azúcar compresible 30/35 N.F.)	194,00

Instrucciones de fabricación

- 15 1. Pesar cada ingrediente.
2. Cribar cada ingrediente.
3. Triturar el color con el diluyente principal en proporciones geométricas usando un mezclador adecuado.
4. Añadir el resto de los ingredientes, a excepción del lubricante, al mezclador de color de la etapa 3 y mezclar durante el tiempo deseado.
20 5. Añadir el lubricante a la mezcla de la etapa 4 y mezclar el tiempo deseado.
6. Añadir la mezcla a una prensa adecuada equipada con las herramientas deseadas y comprimir en comprimidos.

Instrucciones de formación de comprimidos

- 25 1. Colocar el polvo para los segmentos unitarios (capa 1) de amlodipina en la tolva 1.
2. Colocar el polvo para el primer segmento en la tolva 2.
3. Colocar el polvo para la capa activa en la tolva 3.
4. Comprimir los segmentos unitarios en el peso deseado (los comprimidos para la capa 1 deberán formar un compacto blando)
5. Comprimir la capa 1 y la capa 2 en el peso combinado deseado de la capa 1 y la capa 2 (los comprimidos deberán formar un compacto blando)
30 6. Comprimir el comprimido bicapa en el peso total deseado del comprimido (peso de la capa 1 y peso de la capa 2 del comprimido deberán tener la dureza deseada),

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un comprimido farmacéutico comprimido que comprende un primer segmento derivado de un granulado que no contiene un fármaco, siendo una cara del primer segmento contigua a dos o más segmentos unitarios de composición idéntica que comprende un primer segmento unitario y un segundo segmento unitario y dicho segundo segmento unitario contiene cada uno un fármaco o fármacos, derivándose dicho primer segmento unitario y dicho segundo segmento unitario de la misma capa o capas divididas; teniendo dicho primer segmento una ranura sobre su superficie colocada entre dicho primero y dicho segundo segmentos unitarios-, opcionalmente teniendo dicho comprimido segmentos unitarios adicionales, en el que el procedimiento comprende
- 5
- (i) introducir un granulado que contiene una cantidad terapéutica de un ingrediente farmacéutico activo en un troquel de comprimidos de una máquina de formación de comprimidos, que tiene un relieve que sobre del punzón inferior del troquel para comprimidos, de modo que se forma una capa anterior, cuyo punto más elevado de dicho relieve y apisonar por el punzón superior.
- 10
- (ii) introducir un segundo ranurado que es diferente de dicho primer granulado en el troquel, en la parte superior de dicho granulado, careciendo el segundo granulado de un fármaco activo; y
- 15
- (iii) comprimir el comprimido mediante el punzón superior de modo que dicha compresión empuje a dicho primer granulado debajo de los puntos más elevados de dicho relieve.
2. Un comprimido farmacéutico comprimido que se puede obtener mediante el procedimiento de la reivindicación 1.
3. El comprimido farmacéutico comprimido como se define en la reivindicación 2, en el que en el comprimido farmacéutico comprimido uno o más segmentos unitarios adicionales además de dichos primero y segundo segmentos unitarios están opcionalmente presentes y derivan de la misma capa o capas que dichos primero y segundo segmento unitario.
- 20
4. El comprimido farmacéutico comprimido como se define en la reivindicación 2, en el que segmentos unitarios adicionales están contenidos en dicho comprimido que tienen una composición diferente de la composición de dicho primer segmento unitario y dicho segundo segmento unitario y derivan de un granulado que contiene un fármaco.
- 25
5. El comprimido farmacéutico comprimido como se define en la reivindicación 2, en el que en el comprimido farmacéutico comprimido dicho primer segmento unitario y dicho segundo segmento unitario son segmentos externos.
6. El comprimido farmacéutico comprimido como se define en la reivindicación 2, en el que en el comprimido farmacéutico comprimido dicho primer segmento unitario y dicho segundo segmento unitario lindan con otros segmentos unitarios que son segmentos externos.
- 30
7. El comprimido farmacéutico comprimido como se define en la reivindicación 5, en el que en el comprimido farmacéutico comprimido hay segmentos unitarios interpuestos entre dicho primer segmento unitario y dicho primer segmento.
- 35
8. El comprimido farmacéutico comprimido como se define en la reivindicación 2, en el que en el comprimido farmacéutico comprimido hay una ranura sustancialmente vertical en dicho primer segmento, estando dicha ranura alineada verticalmente con el centro del espacio entre dicho primer segmento unitario y dicho segundo segmento unitario.
9. El comprimido farmacéutico comprimido como se define en la reivindicación 2, en el que en el comprimido farmacéutico comprimido además de dicho primer segmento unitario y dicho segundo segmento unitario hay dos segmentos unitarios adicionales que tienen una composición idéntica.
- 40
10. El comprimido farmacéutico comprimido como se define en la reivindicación 2, en el que en el comprimido farmacéutico comprimido dicho fármaco o fármacos es o son farmacológicamente eficaces en el tratamiento de afecciones cardiovasculares, afecciones psiquiátricas, trastornos del tiroides, dolor o trastornos trombóticos.
- 45
11. El comprimido farmacéutico comprimido como se define en la reivindicación 2, en el que en el comprimido farmacéutico comprimido dicho primer segmento linda con una pluralidad de segmentos unitarios en el lado de dicho primer segmento que está opuesto a la superficie que linda con dicho primer y segundo segmentos unitarios.
12. El comprimido farmacéutico comprimido como se define en la reivindicación 2, en el que en el comprimido farmacéutico comprimido, un segundo segmento que contiene un fármaco linda con dicho primer segmento sobre el lado opuesto al lado en el que dicho primer y segundo segmentos unitarios se localizan.
- 50
13. Un procedimiento de fraccionamiento de un comprimido farmacéutico comprimido como se define en la reivindicación 2, en el que dicho comprimido se fracciona aplicando fuerza a dicho primer y dicho segundo segmentos unitarios para hacer que el comprimido se fraccione sustancialmente a través de dicho primer segmento y sustancialmente no a través de ningún segmento unitario.

14. Un procedimiento de fraccionar un comprimido como se define en la reivindicación 12, que comprende fraccionar primero dicho comprimido a través de dicho primer segmento para obtener una fracción de comprimido que contiene parte de dicho primer segmento más segmentos unitarios y, después, fraccionar dicho comprimido entre dicho primero y dicho segundo segmentos unitarios de modo que el comprimido refracciona sustancialmente completamente en dicho primer segmento.
- 5

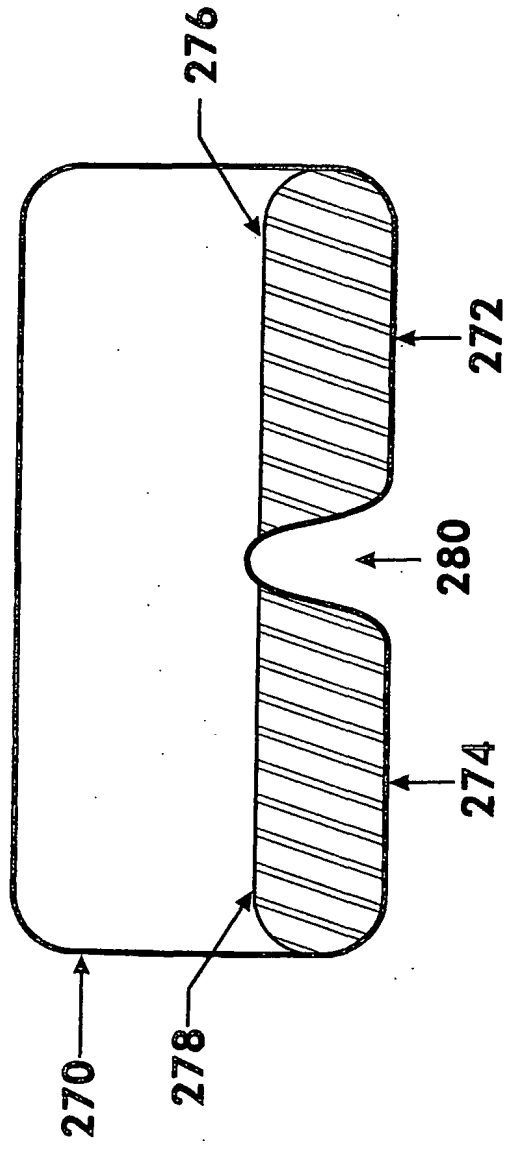


Fig. 1

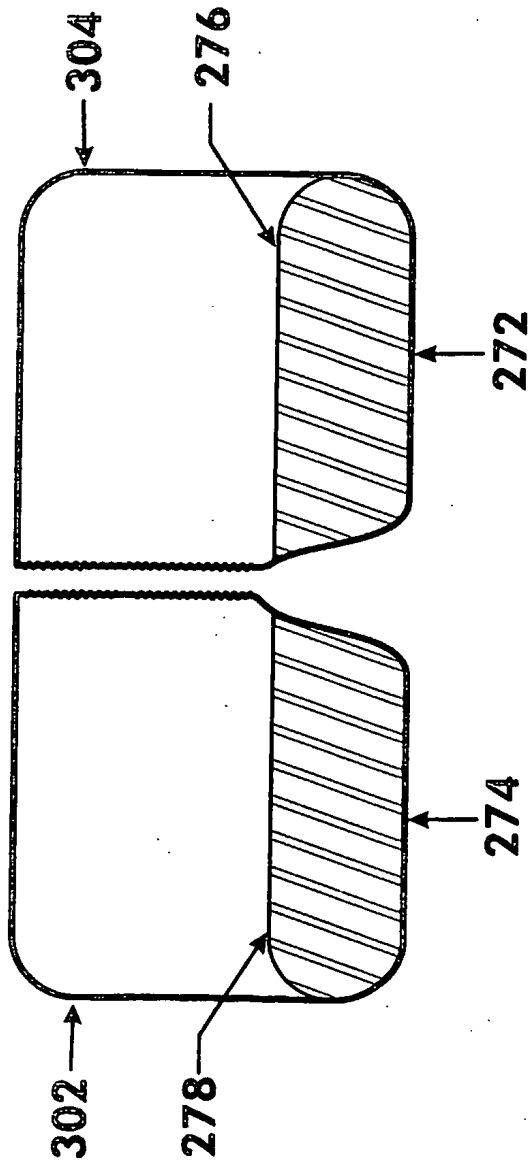


Fig. 2a **Fig. 2b**

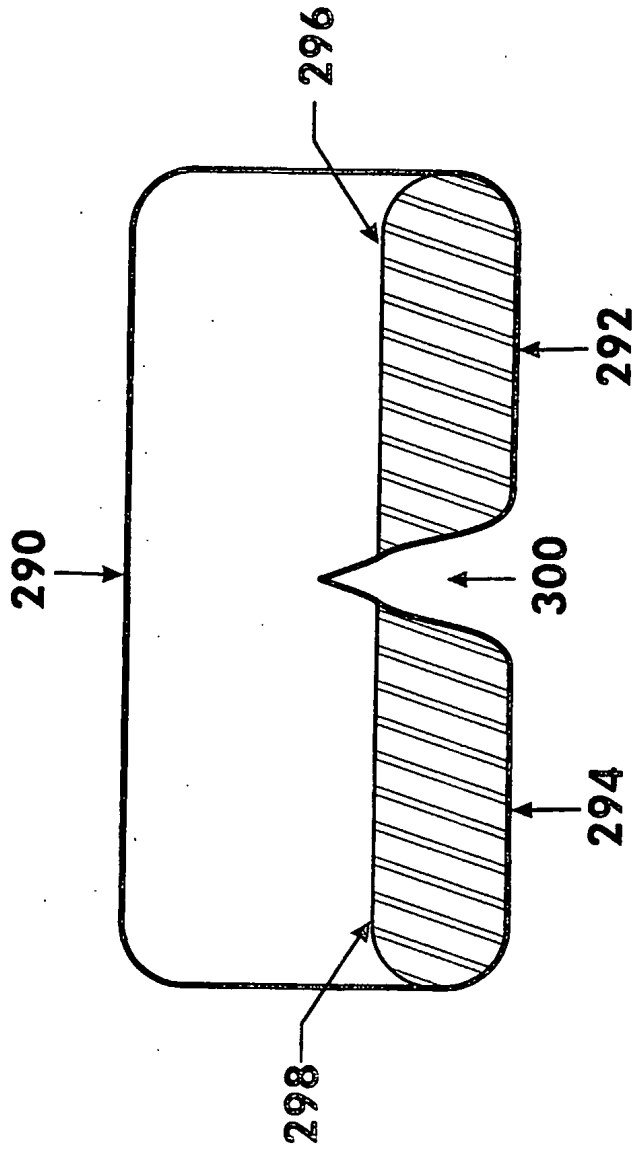


Fig. 3

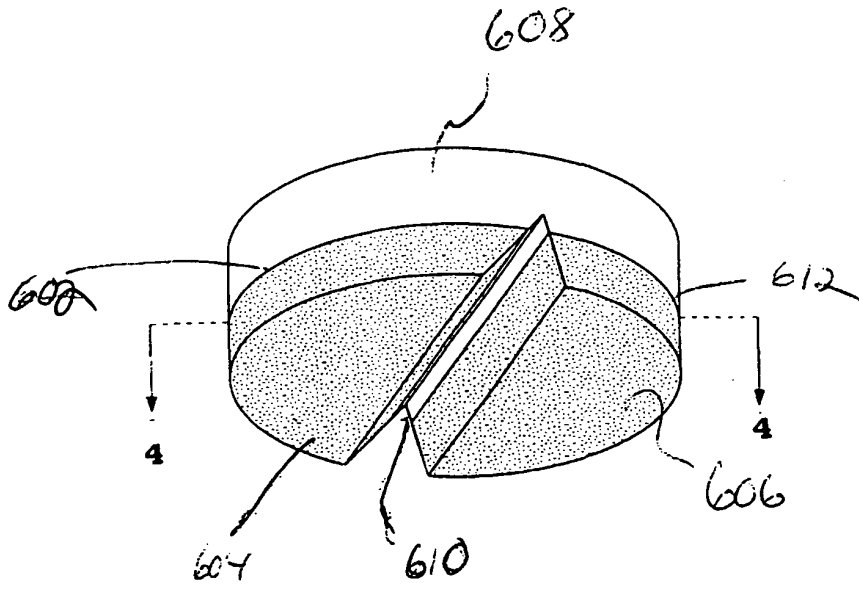


Fig. 4a

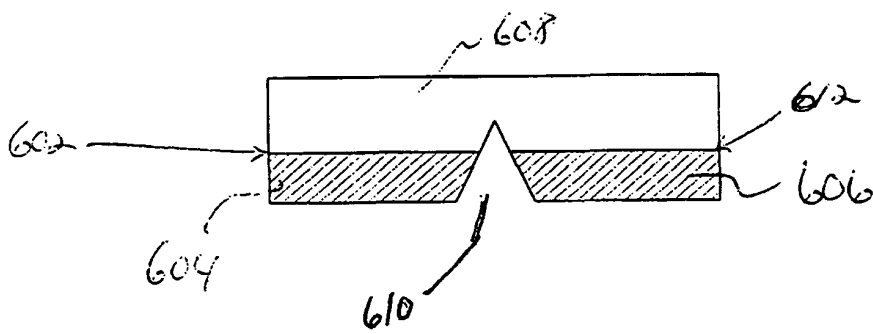


Fig. 4b

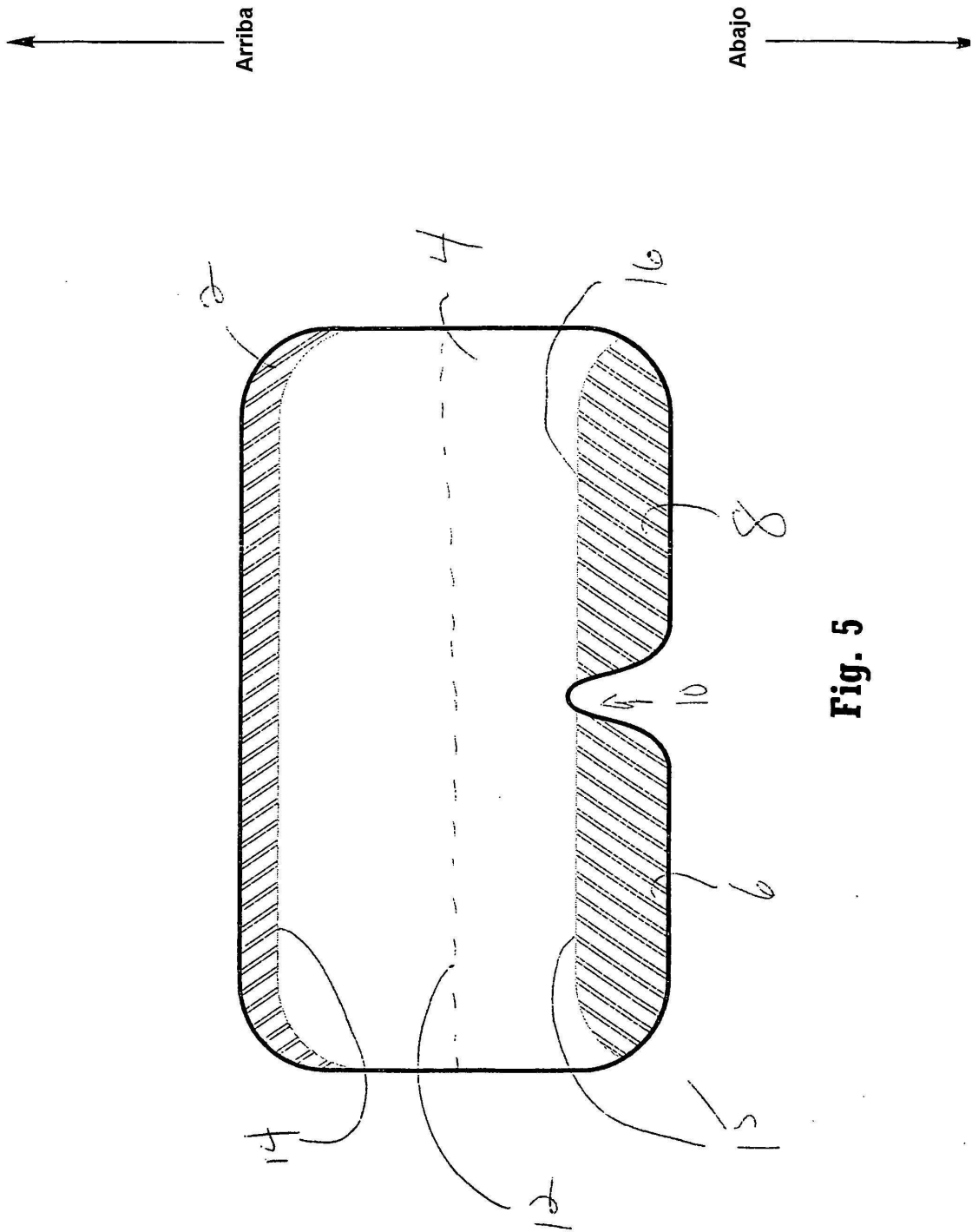


Fig. 5

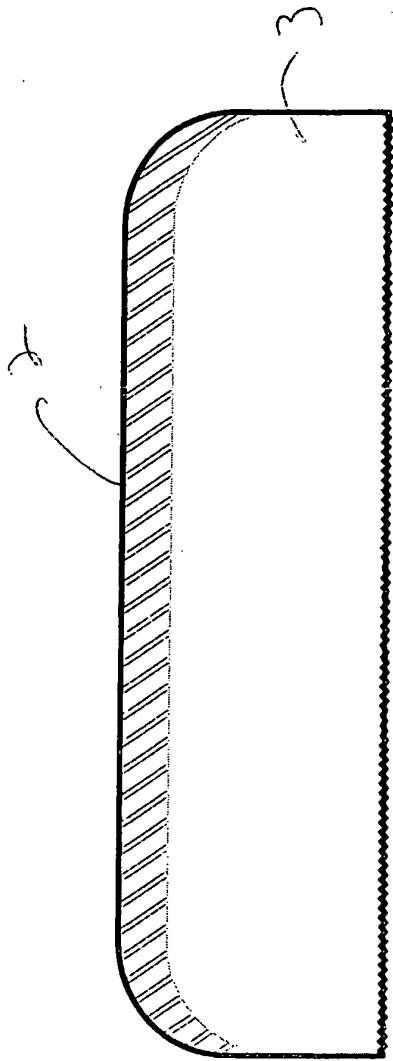


Fig. 6a

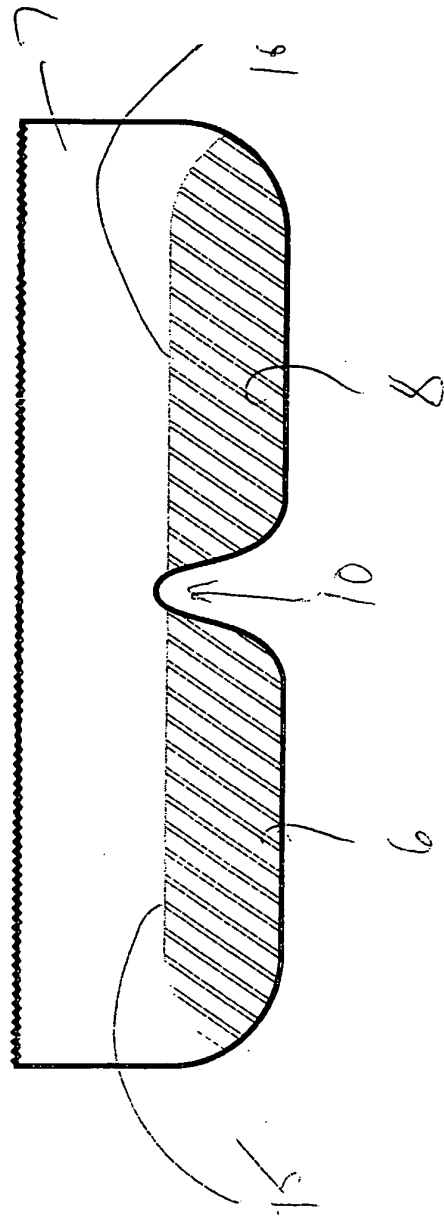


Fig. 6b

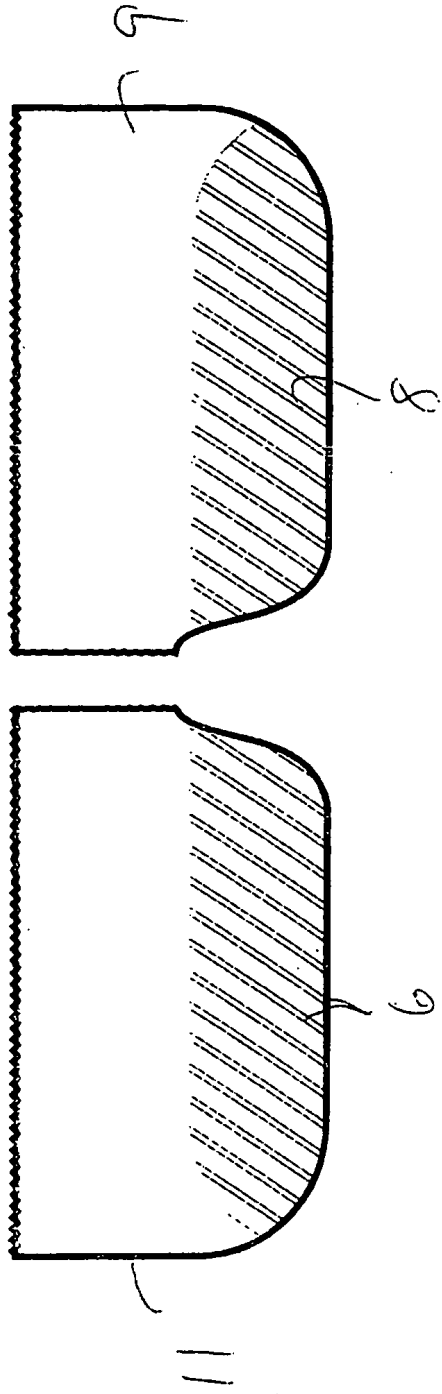


Fig. 7a

Fig. 7b