

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 832**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/20**

(2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05754171 .6**

96 Fecha de presentación: **23.05.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1755560**

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

54 Título: **Comprimidos farmacéuticos que presentan un segmento relativamente inactivo**

30 Prioridad:  
**21.05.2004 US 573042 P**  
**21.05.2004 US 573134 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.08.2012**

73 Titular/es:  
**Accu-Break Technologies, Inc.**  
**1000 S Pine Island Road, Suite 230**  
**Plantation, FL 33324, US**

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

74 Agente/Representante:  
**Curell Aguilá, Mireia**

**ES 2 385 832 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 presentan un segmento relativamente inactivo.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a comprimidos farmacéuticos de liberación inmediata en capas que comprenden una capa que contiene un fármaco y una capa que carece de un fármaco o bien que contiene dicho fármaco como parte de una granulación diferente, tal como en una forma menos concentrada.

10

**Antecedentes**

La invención procede de la necesidad de resolver dos problemas relacionados con la industria farmacéutica. Uno de ellos es que los comprimidos farmacéuticos de liberación inmediata suelen romperse, y se producen a menudo con una muesca de ayuda a la rotura, pero esta rotura del comprimido está bien documentada que adolece de muchos problemas, algunos de los cuales se esbozan a continuación. El segundo problema es que los productos farmacéuticos combinados se suelen producir en forma de mezclas homogéneas o en forma de cápsulas, de modo que un médico que receta estos productos, como por ejemplo para tratar la hipertensión arterial, se limita a ajustar la dosis de sólo una de dicha combinación.

20

La documentación de la importancia del primer problema se resume a continuación:

Muchos fármacos requieren ajustes de dosis, tal como la warfarina, cuyos comprimidos con muesca se rompen con frecuencia. Estos ajustes de la dosis por rotura de comprimidos por los pacientes se ha determinado que son imprecisos. Como la demuestra la exposición siguiente, durante muchos años los expertos han exigido a la industria farmacéutica mejorar la calidad de la rotura de los comprimidos, sin embargo esto no se ha optimizado hasta la invención actual.

25

En 1984, Stimpel *et al.* ("Stimpel"), describieron la precisión relativa de la rotura de varios comprimidos para el tratamiento de problemas cardiovasculares. M. Stimpel *et al.*, "Breaking Tablets in Half." *The Lancet* (1984): 1299. Aun cuando la rotura la realizó una persona diestra e ingeniosa, Stimpel observó que la rotura no era precisa, y opinó que la utilización en el mundo real por los pacientes proporcionaría resultados aún más insatisfactorios. Stimpel exigió a la industria farmacéutica mejorar la precisión de la división de los comprimidos: "Evidentemente cualquier suposición de que al partir por la mitad un comprimido no dará lugar a dosis imprecisas no es válida. Esta fuente potencial de imprecisión podría ser aún más importante en situaciones clínicas (este estudio se realizó en condiciones ideales) y la industria farmacéutica debería abordarlo, ya sea mejorando la divisibilidad (como ya se ha hecho para loproson y logroton) o, mejor aún, comercializando una amplia gama de comprimidos sin muesca para proporcionar todas las dosis que pueden ser indicadas clínicamente".

30

35

A pesar de este descubrimiento y su declaración, y a pesar de la concesión de varias patentes relacionadas con la optimización de un modelo de ranurado y/o forma del comprimido, Rodenhuis *et al.*, (2004) señalaron que: "Mejorar el funcionamiento de las líneas de corte puede ser un enfoque más práctico que la prohibición de esta forma galénica" (énfasis añadido). N. Rodenhuis *et al.* "The rationale of scored tablets as dosage formulación". *European J. of Pharmaceutical Sciences* 21 (2004):305-308 (en adelante "Rodenhuis"). Rodenhuis observó que las autoridades competentes europeas comenzaron una política para desalentar la realización de muescas en los comprimidos en 1998. Este cambio de política, según Rodenhuis, probablemente relacionado con "muchos informes recientes de mal funcionamiento de las líneas de ranurado", que "muchos comprimidos con muesca son difíciles de romper," y que "muchos comprimidos con muesca presentan uniformidad de masa insatisfactoria de las mitades subdivididas". Los autores a continuación pasan a describir aspectos útiles de los comprimidos con ranurado. Para un artículo de revista comprensivo sobre este tema, véase van Santen, E., Barends, D.M. y Frijlink, H.W. "Breacking of scored tablets: a review". *European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 53 (2002):139-145.

40

45

50

Se describen a continuación algunos estudios actuales que demuestran la gravedad del problema.

55

Peek *et al.*, (2002), estudiaron la división de comprimidos por "pacientes de edad avanzada" de entre 50 y 79 años. 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. La rotura de comprimidos con muesca con divisores mecánicos de comprimidos sin instrucción específica llevó a una separación muy insatisfactoria de los comprimidos. Por ejemplo, 5 mg de warfarina se dividió de promedio en comprimidos de 1,9 y 3,1 mg. Este potente anticoagulante tiene tal margen terapéutico estrecho que se preparan dosis de 2, 2,5, y 3 mg de comprimido. Biron *et al.*, (1999), demostró que 10 mg de warfarina dividen también a menudo en menos de 4,25 o más de 5,75 mg. Biron, C., Liczner, P., Hansel, S., Schved, JF, "Oral Anticoagulant Drugs: Do Not Cut Tablets in Quarters". *Thromb. Haemost.* 1201 (1999). Además, demostraron que la pérdida de masa debida al desmenuzamiento o astillado de la rotura de los comprimidos de warfarina fue estadísticamente significativa. También demostraron que la descuartización de los comprimidos fue extremadamente imprecisa.

60

65

McDevitt *et al.*, (1998), descubrieron que 25 mg de comprimidos de hidroclorotiazida (HCTZ) sin muesca se dividieron a mano lo suficientemente mal que el 12,4% se desvió más de un 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 pacientes de la prueba afirmaron que estarían dispuestos a pagar una prima por comprimidos de 12,5 mg de HCTZ producidos de forma individual en lugar de dividir comprimidos de 25 mg sin muesca.

Rosenberg *et al.*, (2002), estudiaron comprimidos divididos distribuidos por el farmacéutico. Rosenberg, J.M., Nathan, J.P., Plakogiannis, F. "Weight Variability of Pharmacist-Dispensed Split Tablets". *Journal of American Pharmaceutical Association* 42 nº 2 (2002):200-205. Descubrieron que "la división del comprimido daba como resultado una frecuencia inaceptablemente alta de variación de peso". Recomendaron que "deben desarrollarse normas para asegurar la uniformidad de los comprimidos divididos".

Teng *et al.*, (2002), utilizando una persona capacitada en un laboratorio para dividir comprimidos, concluyeron que "la mayoría de los 11 productos farmacéuticos que probamos, cuando se evaluó su capacidad para dividirse en medios comprimidos de igual dosis, fracasó un ensayo de uniformidad de la USP (United States Pharmacopeia) interpretado libremente... La práctica de dividir comprimidos para ahorrar costes o para mejorar un régimen de dosis... no se recomienda para pacientes que utilizan fármacos con toxicidad más sustancial y curvas empinadas de eficacia de respuesta a la dosis". 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 de que el 31% de todos los comprimidos en un estudio de los Países Bajos se subdividieron antes de su toma. En los EE.UU., muchas organizaciones de seguros con "contención del gasto sanitario" fomentan la división de los comprimidos por los pacientes incluyendo comprimidos sin muesca, de forma irregular. Muchos productos farmacéuticos en los EE.UU. son sin muesca, o se suministran en forma de cápsulas a pesar de poderse elaborar en comprimidos. La presente invención proporciona unos medios para mejorar los problemas anteriores.

El segundo problema ha impedido, por ejemplo, la aceptación de los tratamientos combinados para la hipertensión arterial ("hipertensión"). Si no hubiera ninguna ventaja en los costes para un paciente en la toma de una forma galénica que comprende dos fármacos (una forma galénica de "combinación") y no dos formas galénicas que comprenden cada una un medicamento, y si los pacientes estuvieran tan dispuestos y fueran capaces de tomar dos formas galénicas como de tomar una, habría por lo tanto un inconveniente para una forma galénica combinada, debido a la inflexibilidad de tratar con las circunstancias cambiantes, tales como la presión sanguínea variable o la aparición de efectos secundarios para un fármaco. En los EE.UU. esta observación se ha propuesto muchas veces durante años, pero no obstante los tratamientos combinados para la hipertensión han demostrado ser populares en costes y posibles razones de observancia al tratamiento.

En los dos casos anteriores, la presente invención proporciona medios nuevos y óptimos de mejorar los dos problemas anteriores.

La patente US nº 5.738.874 da a conocer comprimidos de liberación controlada, destinados a proporcionar diferentes velocidades de liberación de diferentes capas.

La patente US nº 3.336.200 describe comprimidos de liberación inmediata formados únicamente por una sola capa, que tienen composiciones homogéneas, y describe comprimidos en capas (segmentados) que contienen una capa de liberación controlada, siendo por lo tanto comprimidos de liberación controlada.

Las patentes US nº 5.756.124 y US nº 4.258.027 se refieren a comprimidos de composiciones homogéneas de una sola capa.

La patente US 6602521 describe comprimidos de liberación inmediata y que tienen composiciones de liberación prolongada para proporcionar dos perfiles de liberación diferentes de los fármacos activos contenidos en cada compartimiento de comprimido, siendo por lo tanto un producto de liberación controlada.

El documento de patente japonesa JP 06009375 (Base de datos WPI AN 1994-077223) da a conocer comprimidos divisibles que se forman adhiriendo dos subunidades con una capa de adhesivo o cemento.

La técnica anterior en cuanto se refiere a comprimidos farmacéuticos de liberación inmediata que comprenden un fármaco, o una mezcla de un gran número de fármacos en una granulación, parece clara: no se ha dado a conocer la colocación de dos capas sustancialmente idénticas en diferentes lugares de un comprimido farmacéutico de liberación inmediata con una capa diferente interpuesta, o el utilizar un fármaco en dos concentraciones diferentes en el mismo comprimido. La presente invención explica las razones por las que las dos anteriores pueden ser útiles.

La técnica anterior en lo que se refiere a fármacos combinados enseña a separarlos en capas diferentes con una capa inactiva interpuesta (es decir, un derivado de un fármaco sin granulación) sólo cuando existe una incompatibilidad física o química entre ellos. En ese caso, la técnica anterior enseña específicamente que dicha "capa de separación" es de un tamaño tan limitado como sea necesario para separar las capas incompatibles. Por el

contrario, la presente invención da a conocer la colocación de granulaciones compatibles en diferentes partes del comprimido, con una capa interpuesta preferentemente inactiva (preferentemente de altura adecuada para permitir que penetre); o, en el caso de sustancias incompatibles, requiriendo que cualquier capa de separación sea de una altura diferente de lo dado a conocer actualmente con respecto a las capas que comprenden sustancias incompatibles.

### Sumario de la invención

La invención proporciona un comprimido farmacéutico de liberación inmediata que se puede obtener mediante la producción en una prensa de capas y que comprende segmentos dispuestos verticalmente en los que los segmentos que contienen fármaco están separados por un segmento interno que carece de una cantidad farmacológicamente eficaz de fármaco y cuya altura es lo suficientemente grande para permitir que dicho segmento interno actúe como zona de rotura, conteniendo dicho comprimido un fármaco o fármacos, en los que:

(a) dicho comprimido incluye por lo menos un segmento creado a partir de una granulación inactiva y todos los segmentos que contienen una dosis farmacológicamente eficaz de un fármaco o fármacos que contiene el mismo fármaco o la combinación de fármacos en la misma proporción;

(b) dicho comprimido incluye: (i) un primer segmento que contiene un fármaco o fármacos, (ii) un tercer segmento que contiene un fármaco o gran número de fármacos que es/son diferente(s) del fármaco o fármacos en dicho primer segmento, y (iii) un segundo segmento que está interpuesto entre dichos primer y tercer segmentos y que tiene una cantidad indetectable de, o bien una cantidad farmacológicamente ineficaz de, cualquier fármaco presente en dicho comprimido, (iv) la compatibilidad física y química entre dichos primer y tercer segmentos; o,

(c) dicho comprimido incluye: (i) un primer segmento que contiene un fármaco o dos o más fármacos, (ii) un tercer segmento que contiene un fármaco o fármacos que son diferentes del fármaco o fármacos en dicho primer segmento, (iii) un segundo segmento que está interpuesto entre dichos primer y tercer segmentos y que tiene una cantidad indetectable de, o una cantidad farmacológicamente ineficaz de, cualquier fármaco presente en dicho comprimido; y (iv) dicho tercer segmento tiene uno de los dos o ambos de los siguientes: una altura de por lo menos 2,5 mm o una altura eficaz de por lo menos 1,5 mm.

Los comprimidos con núcleo preferidos de la invención son comprimidos que tienen por lo menos dos segmentos con distinta composición, con un primer segmento que contiene un fármaco activo y un segundo segmento que:

(b) no presenta fármaco detectable o presenta el mismo fármaco que está en dicho primer segmento en una cantidad farmacológicamente eficaz, y dicho comprimido también incluye un tercer segmento que tiene el mismo fármaco que está presente en dicho primer segmento; o

(d) no presenta fármaco detectable o presenta el mismo fármaco que está en dicho primer segmento en una cantidad farmacológicamente ineficaz, y dicho comprimido también incluye un tercer segmento que tiene un fármaco diferente del fármaco que está presente en dicho primer segmento en el que los componentes de dicho tercer segmento son compatibles con los componentes de dicho primer segmento; o

(e) no presenta fármaco detectable o presenta el mismo fármaco que está en dicho primer segmento en una cantidad farmacológicamente eficaz, y dicho comprimido también incluye un tercer segmento que tiene un fármaco diferente del fármaco que está presente en dicho primer segmento, presentando dicho segundo segmento una altura vertical de por lo menos 3 mm.

La invención comprende comprimidos farmacéuticos de liberación inmediata. Las expresiones "agente activo", "fármaco activo", "fármaco", "principio farmacéutico activo" y "agente farmacológicamente activo" pueden utilizarse indistintamente en la presente memoria para referirse a un material o compuesto químico que, cuando se administra a un organismo (humano o animal) provoca un efecto farmacológico, y que incluye compuestos farmacéuticos con receta y sin receta médica; y sustancias tales como dosis farmacológicamente eficaces de vitaminas o cofactores y similares. Quedan excluidos como fármacos en la presente memoria son sustancias tales como comestibles y vitaminas en cantidades recomendadas de complemento diario.

Los comprimidos de la invención pertenecen a la clase de comprimidos farmacéuticos de liberación inmediata formulados con dos o más capas, y por lo tanto son heterogéneos. Los comprimidos de la invención están adaptados para ser útiles no sólo como comprimidos enteros, sino también para poderse romper en subunidades conocidas en la presente memoria como pastillas, con una dosificación precisa tanto en comprimidos enteros como en forma de pastilla. La invención consigue estos fines utilizando en la mayoría de sus formas de realización preferidas un segmento que se crea a partir de un granulado sin fármaco activo (una "granulación inactiva").

Un objetivo principal de la invención consiste en crear comprimidos farmacéuticos de liberación inmediata adaptados para romperse cuando se desea crear una dosificación más baja (incluyendo una dosis de cero) de un fármaco o fármacos presentes en el comprimido entero, permitiendo penetrar en un segmento que no contiene ningún fármaco,

o bien una concentración mínima de fármaco o una mezcla de fármacos (en p/p) o una cantidad farmacológicamente ineficaz de fármaco o mezcla de fármacos, y menos preferentemente mediante un segmento que contiene una concentración disminuida pero más que mínima de un fármaco en relación a otro segmento en el comprimido.

- 5 Un objetivo principal de la invención consiste en aplicar la invención tanto a una dosificación precisa de productos de un solo agente y a productos combinados.

Con respecto a los productos combinados, los puntos de introducción aplicables son: Una mezcla de fármacos dentro de una granulación actúa como un único fármaco en una granulación del punto de vista de la separabilidad de un segmento de otro o de una parte de otra por la invención, en la que dichos dos medicamentos mezclados son inseparables uno del otro. Por otra parte, la invención es muy útil en el caso de que un fármaco dado, o una mezcla de fármacos, esté presente en una cantidad farmacológicamente eficaz en un segmento, y un medicamento diferente o una mezcla diferente de los fármacos, esté presentes en diferentes segmentos. En una forma de realización preferida en la que, por ejemplo, el fármaco A está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz en un segmento superior, un segmento interno que carece de una cantidad farmacológicamente eficaz de cualquier fármaco está interpuesto entre dos segmentos exteriores (es decir, superior e inferior), y el fármaco B está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz en un segmento inferior, entonces la invención es más útil en la situación de que la altura y especialmente la "altura eficaz" de dicho segmento interior sea lo bastante grande para permitir que dicho segmento interno actúe como zona de rotura de dicho comprimido sin romper sustancialmente cualquiera de los dos segmentos externos. La técnica anterior, sin embargo, es tal que ninguna altura mínima de dicho segmento interno es necesaria para la novedad de la invención, si en dicho comprimido, todos los ingredientes de los segmentos superior e inferior son física y químicamente compatibles entre sí, porque en los comprimidos de liberación inmediata, no se ha utilizado capa o segmento de "separación" ni se ha enseñado a utilizar en tal caso. En la situación especial en la que hay una incompatibilidad entre los componentes de dichos segmentos exteriores, entonces el estado de la técnica es tal que cualquier segmento interior de "separación" está limitado en altura al mínimo necesario para eliminar la presencia de cualquiera de dichas incompatibilidades, por razones tales como para reducir al mínimo el tamaño del comprimido como conjunto. En ese caso, la invención continúa siendo novedosa en cualquiera de sus formas más preferidas, en las que hay un exceso de dicho segmento interno de separación para permitir que se rompa.

#### **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1a es una sección transversal de un comprimido más alto que ancho mirando hacia el lado del comprimido que presenta una muesca;

la figura 1b es una sección transversal del comprimido de la figura 1a desde el lado del comprimido donde termina la muesca;

las figuras 2a-d son vistas de la figura 1a y la figura 1b, respectivamente, cuando los comprimidos se han roto por la muesca;

la figura 3 es una sección transversal de un comprimido más alto que ancho que tiene dos segmentos, uno de los cuales es de aproximadamente tres cuartos de la longitud del comprimido;

las figuras 4a-b son vistas de la figura 3 cuando el comprimido se ha roto por el punto medio aproximado del comprimido;

la figura 5 es una sección transversal de un comprimido más alta que ancho que tiene cinco segmentos;

las figuras 6a-b son vistas de la figura 5 cuando el comprimido se ha roto por un segmento;

las figuras 7a-c son vistas de la figura 5 cuando el comprimido se ha roto realmente por dos segmentos en dos etapas, la primera rompiendo el comprimido y luego rompiendo la pastilla de la figura 6b;

la figura 8 es una sección transversal de un comprimido que tiene tres segmentos. La figura 9 es una vista en perspectiva de un comprimido con muesca según la invención;

la figura 10 es una vista frontal de una cápsula con banda según la invención;

la figura 11 es una vista frontal de un comprimido que tiene perforaciones en la superficie según la invención, y

la figura 12 es una vista frontal de un comprimido que tiene dos punteados impresos sobre la superficie según la invención.

**Descripción detallada de la invención**

Los comprimidos de la invención se producen preferentemente en una prensa de capas, tal como una prensa de alta velocidad de tres capas o cinco capas fabricada por Korsch AG de Alemania.

Los comprimidos se moldean a partir de por lo menos dos granulaciones diferentes; los comprimidos más preferidos comprenden tres segmentos dispuestos verticalmente.

De los muchos comprimidos que se pueden producir según la invención, algunos ejemplos son:

Una primera granulación que comprende besilato de amlodipina (o "amlodipina") se introduce en un molde en una primera estación de llenado; una segunda granulación que comprende excipientes inactivos se introduce en la parte superior de dicha primera granulación en una segunda estación de llenado; una granulación sustancialmente idéntica en composición y cantidad (peso) a dicha primera granulación se introduce en una tercera estación de llenado. Después de la compresión final, dicho comprimido es expulsado del molde. Cada granulación, tras la entrada completa en el molde y después, forma una capa. En el mejor de los casos existe un mezclado mínimo, inadvertido entre diferentes granulaciones en la formación de capas, pero algo de mezclado es de esperar y no altera la mejora en la técnica de crear comprimidos quebradizos de la invención. Diferentes granulaciones pueden ser de colores iguales o diferentes.

En la presente memoria, el término "segmentos" puede utilizarse en lugar de "capas" en general en la exposición de los comprimidos acabados de la invención, por las razones que se explican a continuación.

Un segmento representa la totalidad de una parte contigua sustancialmente homogénea de un comprimido. Un segmento puede estar formado por más de una capa, sin embargo: Si dos granulaciones sustancialmente idénticas se introdujeron en el molde del comprimido sucesivamente, introduciéndose la segunda directamente después y sobre la primera, tal como en dos estaciones sucesivas de llenado durante la fabricación automatizada del comprimido a alta velocidad, a continuación, cada una de las dos granulaciones formaría una capa separada después de entrar, pero cuando se comprimen, comprenderían un segmento. Un segmento por lo tanto es una unidad básica de cómo los comprimidos de la invención son útiles. Si, sin embargo, dos fármacos activos diferentes, tales como diferentes fármacos activos o sales diferentes del mismo fármaco activo, se comprimían uno en la parte superior del otro, formarían dos segmentos. Las granulaciones que comprenden el mismo fármaco activo pero con excipientes distintos formarían también dos segmentos si una granulación se comprimiera sobre la otra.

Un segmento formado por un gran número de capas que se forman a partir de granulaciones sustancialmente idénticas se denomina un segmento compuesto. Segmentos compuestos pueden ser útiles en situaciones de cantidades relativamente grandes de una granulación inactiva, o granulación que contiene un fármaco o fármacos, de modo que se producen dos rellenos ("alimentaciones") consecutivos de granulación sustancialmente idéntica.

Probablemente, la situación más frecuente en los comprimidos de la invención implica una capa formada a partir de una granulación que no está situada ni sobre ni bajo (es decir, no es colindante ni es contigua a) una granulación sustancialmente idéntica. En este caso, se forma un segmento sencillo. En otras palabras, un segmento no compuesto es un segmento sencillo.

Tal como se usa en la presente memoria, los términos tales como "horizontal" ("transversal") y "vertical" cuando se utilizan en relación con un comprimido, se basan en la orientación espacial del comprimido como, y después, se produce en un molde, pero antes de la retirada o expulsión del molde. Los procedimientos actuales de fabricación producen comprimidos con una granulación que se introduce en el molde encima de otra, de modo que los comprimidos de la invención producidos de tal manera comprenden uno o más segmentos superiores (externos), uno o más segmentos inferiores (externos), y opcionalmente uno o más segmentos medios (es decir, internos). Un segmento que no es un segmento superior ni inferior (es decir, externo) se considera que es un segmento interno. Por supuesto, las partes laterales de un segmento interior tiene una superficie externa.

Si las granulaciones separadas debían colocarse sucesivamente en un molde horizontal (de lado a lado) y verticalmente no como se pone actualmente en práctica, entonces los comprimidos producidos de este modo estarían comprendidos en el alcance de la presente invención, ya que se produciría el mismo producto. Cuando el comprimido de la figura 1, por ejemplo, se coloca sobre una mesa plana, tenderá a colocarse longitudinal a los ángulos rectos a la manera en que se forma en el molde, de modo que si los tres segmentos fueran todos de colores diferentes, entonces los segmentos parecería no estar dispuestos verticalmente (uno en la parte superior del otro), sino más bien horizontalmente (de lado a lado). Para coherencia de terminología, dichos segmentos no obstante se considera en la presente memoria que están colocados verticalmente en la parte superior de cada dos.

Los comprimidos de la invención no se forman utilizando un cemento, pegamento, adhesivo, o similar, y preferentemente están sin recubrir.

La expresión "segmento relativamente inactivo" se refiere a un segmento que contiene una cantidad indetectable de

algun fármaco o contiene una concentración disminuida de algún fármaco o fármacos contenido en otro segmento o segmentos en una cantidad farmacológicamente eficaz. "Concentración disminuida" significa que la concentración de un fármaco o fármacos en dicho segmento relativamente inactivo no es superior al 80% de la de dicho fármaco o fármacos en otro segmento, más preferentemente no más del 20% de dicha otra concentración de fármaco o fármacos en el segmento; aún más preferentemente dicha relación no es más del 5%, sin embargo. La concentración de un fármaco o fármacos en un segmento significa, en la presente memoria, la relación, peso a peso, del fármaco o fármacos en dicho segmento al peso total de dicho segmento, que incluye dicho fármaco o fármacos y excipientes inactivos.

Los comprimidos de la invención se rompen mejor transversalmente a fin de realizar sus funciones. Se pueden romper de manera convencional, según la invención, tal como ya sea por aplicación de la fuerza como un filo cortante directamente a la zona de rotura deseada en la marca de separación, o a otras áreas del comprimido, tales como los segmentos exteriores, para dar lugar a que el comprimido se rompa en el lugar deseado.

Los dibujos representan vistas verticales en sección transversal de los comprimidos y pastillas de la invención. Los comprimidos se representa como si estuvieran en el molde, de modo que la parte superior del comprimido como está orientado en la página se corresponde con la parte superior del comprimido en el molde. En otras palabras, el segmento superior del comprimido según se aprecia contiene la última granulación al entrar en el molde. Las pastillas se representan como habrían estado en el molde como parte del comprimido del que una vez formaron parte.

Las marcas de separación están destinadas a guiar la rotura opcional del comprimido de la manera habitual que es bien conocido con muescas, de modo que la fuerza se aplicará para romper el comprimido en o por encima de la marca de separación en una dirección que es sustancialmente perpendicular a la superficie sobre la que se desea iniciar la rotura del comprimido. El comprimido puede romperse según la invención, ya sea aplicando fuerza, como un filo cortante directamente a la marca de separación, o en otras áreas del comprimido, tales como los segmentos exteriores, para dar lugar a que se rompa el comprimido en o por encima de la la marca de separación y en la dirección de la marca de separación.

La marca o marcas de separación puede(n) comprender uno o más de los siguientes:

- (a) una muesca en un lado en el que dicha muesca no está orientada verticalmente;
- (b) señales sobre por lo menos el lado que se sitúa en la zona de rotura deseada de dicho comprimido;
- (c) una banda que está situada en un segmento que está situado en un segmento o en una interfaz de los dos segmentos; o
- (d) un núcleo de dicho comprimido en el que un primer segmento inferior y un segundo superior tienen el mismo color y contienen el mismo fármaco en una cantidad farmacológicamente eficaz o ambos carecen de una cantidad farmacológicamente eficaz de algún medicamento, y un tercer segmento interior interpuesto, que tiene un color diferente de dicho primer segmento y tiene el mismo medicamento que dicho primer segmento cuando dicho primer segmento tiene una cantidad farmacológicamente eficaz de un fármaco o no tiene ninguna cantidad farmacológicamente eficaz de un fármaco cuando dicho primer segmento carece de una cantidad farmacológicamente eficaz de cualquier fármaco.

"Vistas frontales" se refiere a una vista en sección transversal de un comprimido que ha atravesado un plano geométrico teórico el comprimido con relación a un lado que es arbitrariamente denominado frente. Las figuras etiquetados como "vista lateral", que también tienen una correspondiente "vista frontal" se toman como 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 que se toma pasando un plano a través del eje vertical de todo el comprimido a un ángulo de 90° a la vista frontal en sección transversal. Cada vista frontal representa una sección transversal esquemática que pasa a través del punto medio de la sección transversal horizontal medida desde la frontal del comprimido a la parte posterior del comprimido o pastilla. La vista frontal es también paralela al eje mayor del comprimido (por ejemplo, para un comprimido con una sección transversal rectangular (pero no cuadrada), el lado más largo del perímetro es paralelo con el plano que representa la sección transversal, vista frontal. Ese plano está situado intermedio entre las superficies frontal y posterior de dicho comprimido. Las vistas laterales de las figuras 1b y 2c-d se han tomado de un plano orientado verticalmente que pasa a través del punto medio de la dimensión transversal más larga (es decir, la anchura), y por lo tanto están situadas y son perpendiculares en el punto medio de la vista frontal. Los dibujos son de comprimidos que tienen una forma rectangular, pero no sección transversal cuadrada horizontal en del punto medio de la vertical del comprimido.

Los segmentos que contienen cantidades farmacológicamente activas de un fármaco o fármacos se muestran con trama cruzada, los segmentos farmacológicamente ineficaces se muestran normales (claro, sin trama cruzada o punteado). La parte superior de cada figura corresponde a la parte superior de un comprimido, todos los cuales se están representados como que están situados dentro de un molde después de la compresión final y antes de la

expulsión del molde. Por coherencia, las pastillas se representan en la misma orientación que los comprimidos de los cuales se forman, aunque pastillas se crean después de la expulsión de los comprimidos del molde. Las líneas discontinuas en los comprimidos representados en las figuras pueden representar marcas impresas u otras señales o muescas que están presentes sobre o en la superficie del comprimido y, si representan una muesca, dicha muesca no se extiende lo bastante profundamente en el comprimido para aparecer en la vista frontal en sección transversal. Las líneas transversales de trazos que reflejan las muescas mostradas en las figuras no implican ninguna intención de limitar la profundidad de algunas muescas de los comprimidos de la invención. Las líneas de puntos horizontales en las vistas frontales que representan las muescas de la superficie son esquemáticas y no representan necesariamente la extensión vertical total de una muesca, marca impresa o similar.

Las pastillas se representan con superficies rotas como se indica mediante una estructura de diente de sierra fino. Dicha representación de diente de sierra es esquemática y no pretende representar la estructura real de rotura de un comprimido o pastilla, que a menudo conduce a bordes irregulares, incluso si dicho comprimido se rompe por una muesca.

Las marcas de separación en los comprimidos representados en las figuras se representan como muescas que están presentes sobre o en la superficie del comprimido y que no se extienden lo bastante profundamente en el comprimido para aparecer en las vistas frontales en sección transversal se representan en los dibujos como líneas de puntos para reflejar la ubicación de dichas muescas sobre o en la superficie del comprimido (no mostrado). Debe entenderse que la profundidad de una marca de separación u otra muesca puede ser más profunda que la mitad más ancha de la sección transversal del comprimido en una forma de realización específica, y por lo tanto las líneas transversales de trazos que reflejan las muescas que son marcas de separación mostradas en la figuras no implican ninguna intención de limitar la profundidad de algunas muescas de los comprimidos de la invención. Asimismo, los comprimidos mostrados que contienen muescas no limitan la anchura o la extensión de dichas muescas. Las líneas de puntos horizontales en las vistas frontales que representan las muescas de la superficie son esquemáticas y no representan necesariamente toda la extensión vertical de la muesca. (Las perforaciones o muescas discontinuas a través de la anchura o profundidad de los comprimidos no están representadas en la presente memoria, sino que continúan estando dentro del alcance de la invención, ya que son otras marcas o cambios físicos en el comprimido que crean una marca de separación). Algunas muescas o señales impresas que actúan como marcas de separación se supone por comodidad en la presente memoria que están en la superficie frontal del comprimido, que se selecciona arbitrariamente de una superficie orientada verticalmente de los comprimidos.

La "vista lateral" de un comprimido es una vista en sección transversal del comprimido girada 90 grados a partir de la vista frontal, y se muestra en las figuras 2c y 2d. Ninguna dimensión de las marcas de separación está limitada por su representación en líneas de puntos en cualquier figura. Las pastillas se representan con superficies rotas como se indica por una estructura de dientes de sierra finos. Dicha representación en dientes de sierra es esquemática y no pretende representar la estructura real de la rotura de un comprimido o pastilla.

Las figuras 1a y 1b representan un comprimido con el segmento superior 40 y el segmento inferior 44 de composiciones sustancialmente idénticas. El segmento interno 42 contiene señales del fármaco que está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz en cada uno de los segmentos 40 y 44. Las interfaces 46 y 48 representan las zonas en las que la parte superior del segmento 42 y la parte inferior del segmento 42, respectivamente colindan con el segmento superior 40 y el segmento inferior 44. Las interfaces curvadas resultan del perfil del punzón del comprimido superior que está curvado. La muesca 52 se representa en la figura 1b. La línea punteada 50 en la figura 1a es una reflexión de la muesca 52 sobre la superficie del comprimido (no mostrado), que no penetra a mitad de camino a través del eje transversal más corto del comprimido.

Las figuras 2a-d representan pastillas formadas a partir de la rotura del comprimido de las figuras 1a y 1b por la muesca 52. El segmento interno 42 de la figura 1a ya no existe como segmento intacto. La pastilla superior de las figuras. 2a y 2c contiene el segmento de 80 que linda con un segmento intacto superior 40 y la pastilla inferior contiene el segmento 82 y el segmento 44 intactos.

La rotura del comprimido de las figuras 1a y 1b por la muesca colocada en el segmento 42 es evidentemente más fácil que la rotura del comprimido por su dimensión vertical, que es actualmente lo que se hace con los comprimidos con capas ranuradas (segmentadas). Que no se produzca ninguna rotura en las partes del comprimido en las que se ha colocado fármaco activo proporciona una rotura excepcionalmente precisa en relación con el fármaco o fármacos activos contenidos en el comprimido.

La figura 3 muestra un comprimido de dos segmentos, cada segmento formado a partir de un granulado que contiene una cantidad farmacológicamente eficaz de medicación. El segmento 124 superior (externo) es mayor que el segmento 126 inferior (externo). La interfaz 128 indica una zona en la que dichos segmentos están contiguos. Una marca impresa en la superficie exterior del comprimido (no mostrada) indica un punto de ruptura deseado, como indica la ubicación de la flecha 130 que refleja la posición de dicha marca impresa en la superficie. Los dos segmentos también tienen colores diferentes, sin embargo, que permiten además la identificación de qué parte del comprimido contiene qué segmento.

Las figuras 4a y 4b representan los dos pastillas formadas por la rotura del comprimido de la figura 3. La pastilla de la figura 4a consiste en el segmento 118, que representa la mayor parte del segmento 124 de la figura 3. La pastilla representada en la figura 4b contiene un segmento 112 en una forma intacta y el segmento 120, que representa menos de la mitad del segmento 126 de la figura 3. La interfaz 116 indica una zona en la que dichos segmentos están contiguos. La cara curvada se debe al perfil del punzón del comprimido.

La figura 5 ilustra un comprimido más alargado que los mostrados anteriormente. Este comprimido está adaptado, incluso más que los otros, para facilitar la rotura por un segmento.

El segmento superior 600 está provisto de una cantidad terapéutica de un fármaco; segmento 604 interior punteado está provisto de una cantidad terapéutica de un fármaco diferente; y, el segmento 608 inferior está provisto de una cantidad terapéutica de un fármaco diferente del que se encuentra en una cantidad terapéutica en los segmentos 600 y 604. Los segmentos internos 602 y 606 claros (normales) contienen cantidades farmacológicamente ineficaces de cada uno de los tres fármacos que se encuentran en el comprimido. Las interfaces 610, 612, 614 y 616 representan las regiones en las que colindan dos segmentos contiguos. El comprimido de la figura 5 está provisto de un color diferente para cada segmento. Aun cuando no haya muesca en la superficie ni señales, el esquema de color es tal que la atención de una persona puede estar dirigida a aplicar fuerza para romper el comprimido por el segmento 602 para crear las pastillas representadas en las figuras 6a y 6b. La figura 6a representa la pastilla menor creada al romper el comprimido de la figura 5 por el segmento 602 de manera transversal. El segmento 620 se ha creado por dicha rotura, y el segmento 602 de la figura 5 ya no existe como segmento intacto. La figura 6b representa la mayor pastilla creada por dicha rotura del comprimido de la figura 5. Se ha creado un nuevo segmento 622 superior.

Las figuras 7a-c representan tres pastillas creadas por la rotura posterior de la pastilla de la figura 6b. Se han creado un nuevo segmento 630 y el segmento 632 y el segmento de 606 ya no existe como segmento intacto.

La figura 8 es una sección transversal de un comprimido de tres segmentos, que tiene un segmento superior 230 con un fármaco, un segmento medio inactivo (sin fármaco detectable o una cantidad farmacológicamente ineficaz de fármaco) y un segmento inferior que contiene el mismo fármaco que el segmento superior. Este comprimido está formado con un punzón del comprimido que tiene un perfil curvado que forma las interfaces curvadas 236 y 238, así como la parte superior del comprimido. La altura eficaz del segmento medio es H que es menor que la altura HT real del segmento medio, debido al efecto del punzón curvado del comprimido. Se desea romper este tipo de comprimido sólo por esta parte del segmento medio dentro de la altura H eficaz para evitar la rotura en el fármaco que contiene segmento superior o inferior. El comprimido descrito anteriormente contiene tres capas y tres segmentos que pueden contener amlodipina. Puede romperse por el segmento formado en la granulación inactiva. Dicha rotura, si se limita exclusivamente a dicho medio de granulación, creará dos pastillas, conteniendo cada una segmento sustancialmente intacto que comprende amlodipina y una parte del segmento medio. El avance en la técnica de partición de comprimidos consiste en que se conseguirá la precisión máxima de dosificación presente en cada pastilla, ya que cualquier diferencia de peso (o masa) entre los dos pastillas será debida a diferencias en la cantidad de segmento medio presente, pero dicho segmento medio es de esperar que tenga poco o si es que algo de amlodipina en el mismo. Asimismo, cualquier pérdida de masa debida al troceado o desmenuzamiento es de esperar que se produzca en el segmento medio.

La figura 9 es una vista en perspectiva de un comprimido de la invención que muestra la muesca 701 como una marca de separación en una superficie frontal y segmento 702 activo superior (que contiene fármaco); el segmento inactivo medio (sin fármaco detectable o una cantidad farmacológicamente ineficaz de un fármaco) y el segmento 706 inferior activo. Cuando el comprimido se rompe por la muesca 701, el segmento superior y el segmento inferior permanecerán intactos.

La figura 10 es una vista frontal de un comprimido de la invención que muestra una banda 901, tal como una banda de gelatina que se utiliza para sellar cápsulas de gelatina dura, que se aplica a los comprimidos adecuados según la invención para proporcionar una marca de separación. Técnicas tales como los que utilizan para cápsulas con banda, como las dadas a conocer en la patente US nº 4.922.682, que se incorpora por referencia, pueden modificarse para proporcionar una banda en la fabricación de comprimidos según la invención.

La figura 11 muestra una serie de perforaciones 100 que se pueden hacer en la superficie de un comprimido para formar una marca de separación según la invención. Estas perforaciones pueden estar formadas por ejemplo por perforación mecánica o con láser de orificios de 1 a 2 mm que se extienden en la superficie hasta una profundidad de 1 a 2 mm.

La figura 12 muestra una vista frontal de un comprimido según la invención que tiene dos líneas punteadas impresas que sirven como marca de separación según la invención.

Otra forma de realización preferida de la invención utiliza una variante de la anterior, por ejemplo:

Una primera granulación que comprende hidrocortizida (HCTZ) se introduce en el molde, seguido de una

granulación inactiva que se introduce en el molde dos veces, seguido en la cuarta y última estación de llenado por una granulación que comprende bisoprolol (beta-bloqueante). Después de la compresión final, se ha creado un comprimido que consta de tres segmentos (formado por cuatro capas). La capa formada a partir de la primera granulación es la capa inferior, las capas formadas a partir de excipientes inactivos son las dos capas internas y juntas, después de la formación de comprimidos, constituyen el segmento medio (interno) y la granulación final comprende la capa superior, que después de la compresión final se denomina segmento superior. Por lo tanto, todas las dimensiones y direcciones en este documento se refieren al procedimiento de fabricación del comprimido. Este comprimido preferentemente más alto que ancho puede contener una cierta cantidad de HCTZ en los segmentos medio y superior, y puede contener alguna cantidad de bisoprolol en los segmentos medio e inferior.

Después de romper el comprimido anterior completamente por el segmento medio, se forman dos pastillas. Una de ellas contiene principalmente la cantidad completa, supuestamente terapéuticamente eficaz de HCTZ y probablemente alguna cantidad, preferentemente señales, de bisoprolol; y la otra contiene principalmente la cantidad total de bisoprolol y probablemente alguna cantidad, preferentemente señales, de HCTZ, más alguna cantidad de dicho segmento medio. Importantes beneficios terapéuticos en cuanto al ajuste de la dosis, la gestión efecto secundario y similares se obtienen a partir del diseño comprimido anterior y capacidad opcional de crear de modo sustancialmente completo dos formas galénicas individuales forman el producto combinado.

Como demuestra la figura 8, ahuecamiento o biselado del punzón superior normalmente produce que las partes periféricas de cualquier otro segmento que el segmento más bajo, para extenderse por debajo del nivel de la parte central de ese segmento. A fin de realizar plenamente el beneficio de un "segmento de separación" por la invención, es óptimo que un plano transversal ser capaz de colocarse entre la parte más baja de un segmento dispuesto en la parte superior, y la mayor parte de un segmento dispuesto en la parte inferior, pasando dicho plano entre un segmento interpuesta, preferentemente farmacológicamente inactivo. La distancia vertical entre la parte más baja de un segmento dispuesto en la parte superior y la parte más alta de un segmento dispuesto en la parte inferior en la presente memoria se indica la altura eficaz H. Generalmente, esta medición será desde la altura vertical de la parte inferior del comprimido hasta el plano dibujado en posición horizontal desde la periferia del segmento superior, debido al ahuecamiento o el biselado de dicho segmento, y desde la altura vertical de la parte inferior del comprimido hasta el centro del segmento inferior.

La altura eficaz en el caso de biselado o ahuecamiento de segmentos, como fácilmente se refleja en la forma de la parte superior del comprimido, es siempre menor que la altura del segmento de separación o interpuesto a través del cual se pretende que se produzca la rotura. La altura de un segmento interpuesto es la distancia vertical desde su punto más alto hasta el punto más alto del segmento contiguo dispuesto superiormente.

En el caso de segmentos de separación o interpuestos, la técnica anterior limita la altura a aproximadamente 1 mm para comprimidos farmacéuticos de liberación inmediata. La altura H eficaz se ha limitado a menos de ésta.

Los comprimidos preferidos de la invención utilizan a menudo una altura y una altura H eficaz que son ambas de más de 4 mm, y pueden exceder de 6 mm. Las alturas menores y las alturas eficaces se utilizan cuando es necesario debido a las limitaciones de tamaño del comprimido.

#### Descripción de la preparación de formas de realización preferidas

Se prepara un comprimido que tiene tres segmentos, cada uno con un segmento superior o de arriba activo y un segmento inferior o de fondo activo separados por un segmento medio sustancialmente inactivo. Se utiliza una prensa rotativa de comprimidos Stokes tricapa de 27 estaciones. Todas las formulaciones son mezclas en polvo directamente comprimibles. La mezcla tanto de la formulación de amlodipina como de la formulación de benazeprilo se realizan en un mezclador en "V" Patterson-Kelly. El segmento medio consiste en 194 mg de Nu-Tab® y no requiere mezclado. Los comprimidos se comprimen utilizando punzones para comprimidos ovalados, cóncavos de 0,131 pulgadas por 0,3222 pulgadas hasta una dureza de 35 kilopondios. El segmento inferior se introduce en primer lugar en el molde. El peso del comprimido es de 310 mg. Los comprimidos así preparados son de 8 mm de altura; el segmento medio inactivo está comprendido entre 5 y 6 mm de altura y una anchura de 4 mm.

Los pesos en mg de la granulación que comprende cada segmento son los siguientes:

Sector inferior	Mg
Fosfato cálcico dibásico anhidro	51,13
Besilato de amlodipina	7,15
Almidón glicolato sódico (Explotab®)	2,48
Estearato de magnesio	0,93
FD & C Azul nº 1 de aluminio Lake	0,31
Total	62,00

Instrucciones de preparación

1. Se pesa cada ingrediente
- 5 2. Se tamiza cada ingrediente
3. Se tritura el colorante con el diluyente principal en proporciones geométricas utilizando un mezclador adecuado
- 10 4. Se añaden los ingredientes restantes, excepto el lubricante, al mezclador de colores desde la etapa nº 3 y se mezcla durante el tiempo deseado
5. Se añade el lubricante a la mezcla de la etapa nº 4 y se mezcla durante el tiempo deseado
- 15 6. Se añade la mezcla a una prensa adecuada equipada con el utillaje deseado y se comprime en comprimidos

	Sector medio	Mg.
	Nu-Tab ® (azúcar comprimible 30/35 N.F.)	194,00
	Sector superior	Mg.
20	Lactosa 310 monohidratada	42,03
	benazeprilo HCl	9,00
	Crospovidona	2,16
	Estearato de magnesio	0,54
	FD & C Rojo nº 40 Laca de Aluminio	0,27
25	Total	54,00

Instrucciones de preparación

- 30 1. Se pesa cada ingrediente
2. Se tamiza cada ingrediente
- 35 3. Se tritura el colorante con el diluyente principal en proporciones geométricas utilizando un mezclador adecuado
4. Se añaden los ingredientes restantes, excepto el lubricante, al mezclador de colores desde la etapa nº 3 y se mezcla durante el tiempo deseado
- 40 5. Se añade el lubricante a la mezcla de la etapa nº 4 y se mezcla durante el tiempo deseado.
6. Se añade la mezcla a una prensa adecuada equipado con el utillaje deseado y se comprime en comprimidos

45 Instrucciones de preparación de comprimidos

1. Se coloca el polvo para la capa activa en la tolva nº 1.
- 50 2. Se coloca el polvo para la capa de placebo en la tolva nº 2
3. Se coloca el polvo de la capa activa en la tolva nº 3
4. Se comprime la capa nº 1 de los comprimidos con el peso deseado (comprimidos para la capa nº 1 deben formar un compacto suave)
- 55 5. Se comprime la capa nº 1 y la capa nº 2 de los comprimidos hasta el peso deseado combinado de la capa de nº 1 y el peso de la capa nº 2 (comprimidos deben formar un compacto suave)
- 60 6. Se comprime el comprimido de tres capas con el peso total deseado del comprimido (peso de capa nº 1 + peso de la capa nº 2 e + peso de la capa nº 3). El comprimido debería estar en la dureza deseada.

Un comprimido similar de la invención se produce por separado utilizando los mismos segmentos superior e inferior como anteriormente, pero utilizando los siguientes ingredientes en lugar de Nu-Tab para el segmento medio. Se mezclan los siguientes compuestos utilizando un mezclador en "V" Patterson-Kelly.

65 Ingredientes para el segmento medio: Mg.

## ES 2 385 832 T3

Fosfato cálcico dibásico anhidro	158,59
Estearato de magnesio	2,79
PVP K-30	2,62
Total	164,00

### 5 Instrucciones de preparación

1. Se pesa cada ingrediente
- 10 2. Se tamiza cada ingrediente
3. Se colocan todos los ingredientes, excepto el lubricante, en un mezclador adecuado y se mezcla durante el tiempo deseado
- 15 4. Se añade el lubricante a la mezcla de la etapa nº 3 y se mezcla durante el tiempo deseado.
5. Se añade la mezcla a una prensa adecuada equipada con el
- 20 utilaje deseado y se comprime en comprimidos

Los comprimidos se comprimieron utilizando punzones para comprimido ovalados, cóncavos de 0,131 pulgadas por 0,3222 pulgadas, hasta una dureza de 35 kilopondios. El segmento inferior se introdujo en primer lugar en el molde. El peso del comprimido era de 280 mg. Los comprimidos con dicho segmento medio fueron de 6 mm de altura, y el segmento medio inactivo fue de 3,5 a 4 mm de altura.

### 25 Instrucciones para preparación de comprimidos

1. Se coloca el polvo de la capa activa en la tolva nº 1.
- 30 2. Se coloca el polvo para la capa de placebo en la tolva nº 2
3. Se coloca el polvo de la capa activa en la tolva nº 3
4. Se comprimen los comprimidos para la capa nº 1 hasta el peso deseado (los comprimidos para la capa nº 1 deben formar un compacto suave)
- 35 5. Se comprimen los comprimidos para la capa nº 1 y capa nº 2 hasta el peso combinado deseado del peso de la capa de nº 1 y de la capa de nº 2 (los comprimidos deben formar un compacto suave)
- 40 6. Se comprime el comprimido de tres capas hasta el peso total deseado del comprimido (peso de la capa nº 1 + peso de la capa nº 2 + peso de la capa nº 3). El comprimido debe presentar la dureza deseada.

45 De manera similar, otros comprimidos más altos que anchos se pueden preparar en una prensa de comprimidos, tal como, la TRP900 de Korsch que puede producir comprimidos más altos debido a su diseño para levas de llenado profundo que permiten llenados más profundos y distancias mayores entre las parte herramientas de compresión superior e inferior. Para preparar un comprimido cóncavo y ovalado de 0,131 pulgadas por 0,3222 pulgadas que tiene 12 mm de altura en la TRP900 de Korsch el formulador tendría que aumentar el peso del segmento medio inactivos Nu-Tab® a aproximadamente 323 mg. Asimismo para tener una altura de comprimido terminado de 14 mm el comprimido debería formularse con un segmento medio que pese alrededor de 388 mg. Si el formulador lo

50 prefiere, se podría utilizar el segundo ejemplo de una capa intermedia, es decir, la formulación de fosfato de calcio dibásico (DCP). En tal caso preparando un comprimido cóncavo y ovalado de 0,131 pulgadas por 0,3222 pulgadas que tiene 12 mm de altura en la Korsch TRP900 el formulador tendría que aumentar el peso del segmento medio inactivo de DCP a aproximadamente 410 mg. Asimismo para tener una altura de comprimido terminado de 14mm el

55 comprimido debería formularse con un segmento medio que pese aproximadamente 492 mg.

Para la prevención o tratamiento de una enfermedad, el mantenimiento de buena salud, retardo del envejecimiento u otros fines puede administrarse a un paciente, mamífero u otro animal necesitado de productos farmacéuticos, uno o más fármacos mediante formas galénicas tales como comprimidos y pastillas de la invención. Un paciente puede ser

60 tratado con sólo un fármaco de un producto combinado, tal como con un pastilla nueva de la invención, permitiendo el ajuste de dosis a la baja por varias razones; o bien, en una línea similar, un paciente puede ser tratado con un comprimido entero que contiene un gran número de fármacos activos y además sólo recibe un fármaco de un comprimido similar, permitiendo así ajustar la dosis a la alta. Los productos combinados que pueden beneficiarse de la invención, en los que un fármaco se encuentra en un segmento activo exterior, y un segundo y diferente fármaco

65 está en el otro segmento activo exterior, y un segmento interno farmacológicamente ineficaz como en formas de realización tales como se describió anteriormente, incluyen los que contienen los siguientes pares de fármacos:

amlopidina y ya sea benazeprilo, clortalidona o atorvastatina; benazeprilo e hidroclorotiazida; olmesartán e hidroclorotiazida; y muchos otros, incluyendo la mayoría de los productos combinados producidos actualmente. También se incluye el procedimiento de tratamiento de un paciente con una dosis parcial precisa de medicación de un comprimido entero, que puede ser un medio o un cuarto de la dosis completa, pero útilmente puede ser una fracción diferente. La warfarina especialmente puede producirse y dosificarse útilmente según la invención con segmentos separables del comprimido que pueden aunque necesarios, no ser en forma de mitades, cuartos, etc. L-tiroxina y digoxina, son otros ejemplos que podrían beneficiarse así, junto con la warfarina.

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

1. Un producto comercializado actualmente en los Estados Unidos es Caduet®, que contiene los principios activos atorvastatina cálcica (atorvastatina) y besilato de amlopidina (amlopidina), que están en gran medida interdispersados de manera homogénea en un comprimido sin muesca. El producto está indicado para tratar tanto la hiperlipidemia (atorvastatina) como la hipertensión (amlopidina). Un paciente que ingiere este comprimido a diario puede entonces someterse a un análisis de sangre y diagnosticarse que padece disfunción hepática manifestada por elevación de la concentración de una enzima en la sangre. A continuación, el médico puede recomendar el cese, posiblemente temporal, de la atorvastatina, que dice el fabricante que es una posible causa de disfunción hepática. Un paciente que toma Caduet, sin embargo, tendría por lo tanto también que suspender amlopidina, lo que en este ejemplo no desea el médico. Un comprimido de la invención en el que se segregaron atorvastatina y amlopidina en diferentes segmentos activos exteriores, separados por un segmento medio de dimensiones adecuadas, sería un avance claro sobre la formulación de Caduet actual, porque dicho comprimido permitiría a un paciente continuar inmediatamente la ingestión de amlopidina, mientras que la interrupción de la ingestión de atorvastatina, sin tener que ir a una farmacia y rellenar una nueva receta para un comprimido que contiene sólo amlopidina como ingrediente activo, en tanto que de haber tenido previamente la conveniencia de tener ambos fármacos combinados en una sola forma galénica. La forma de realización anterior de la invención representa una mejora con respecto a la forma galénica Caduet actual.

Otra situación clínica en la que la invención es superior a Caduet es aquella en la que un médico aconseja a un paciente que ingiera 5 mg de amlopidina una vez al día y 20 mg de atorvastatina una vez al día, incrementar la dosis diaria de amlopidina a 10 mg una vez al día. Un paciente que tiene comprimidos adecuados de la invención, con los fármacos activos segregados en un comprimido de tres segmentos, podría aumentar inmediatamente la dosis de amlopidina tomando un comprimido entero de la invención una vez al día, más una pastilla que contiene 5 mg de amlopidina, producido por rotura de un segundo comprimido entero 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 20 mg de atorvastatina cada mañana y 2,5 mg de amlopidina dos veces al día. La invención proporciona amlopidina que debe separarse de atorvastatina y a continuación se rompe exactamente por la mitad. La invención permite por lo tanto al paciente la ventaja de un comprimido, mientras que para conseguir esto actualmente en los Estados Unidos requeriría un comprimido de 20 mg de Lipitor® (atorvastatina) y dos comprimidos de 2,5 mg de Norvasc® (amlopidina).

2. La combinación de besilato de amlopidina y hidrocloruro de benazeprilo (benazeprilo) se comercializa en los Estados Unidos bajo la marca de Lotrel®. Este producto es una cápsula que se ingiere entera habitualmente. Una forma de realización de la invención proporciona un comprimido entero que contiene un segmento exterior que contiene amlopidina como único fármaco activo y el otro segmento exterior que contiene benazeprilo como único fármaco activo. Si se desea, cualquiera de las capas exteriores puede formarse en más de un segmento, como en la figura 1a. Como en el ejemplo 1 anterior con respecto a Caduet, el segmento medio está inactivo y puede romperse de lado a lado para crear dos pastillas, que comprende cada una una cantidad total de cada segmento exterior activa más aproximadamente la mitad de la cantidad del segmento inactivo medio. Si un paciente fuera a desarrollar una necesidad de doblar la dosis de un fármaco activo, pero no del otro, el comprimido de la invención podría satisfacer esa necesidad. Alternativamente, si un paciente fuera a desarrollar una necesidad de ingerir sólo un fármaco activo, cabe la posibilidad temporalmente, debido a condiciones tales como cambios de presión sanguínea o un efecto secundario a un medicamento, pero no al otro, el comprimido de la invención permite que se haga esto sin que se recete una nueva forma galénica.

3. Otra utilización de la invención implica la combinación de amlopidina y clortalidona u otro diurético, que se pueden combinar útilmente para tratar la hipertensión. Las ventajas de la invención son similares a las descritas en el párrafo inmediatamente anterior a este párrafo.

4. Otra utilización de la invención implica la combinación de olmesartán medoxomilo (olmesartán, bloqueante del receptor de angiotensina) e hidroclorotiazida (HCTZ). Este producto se comercializa actualmente en los Estados Unidos con la denominación Benicar/HCT®, a las dosis, respectivamente, de, en mg: 20/12,5, 40/12,5 y 40/25. Una dosis muy frecuente a partir de un paciente será 20/12,5 una vez al día. El producto se comercializa actualmente en todas las concentraciones en forma de comprimidos homogéneos que contienen ambos fármacos activos. Formulados según la presente invención, un paciente que comienza el tratamiento con la dosis

20/12,5 puede aumentar con el mismo comprimido a cada una de las otras dosis ingiriendo un comprimido entero de 20/12,5 y, o bien medio comprimido que contiene 20 mg de olmesartán o medio comprimido que contiene 25 mg de hidroclorotiazida. Esto proporcionará al médico la oportunidad de investigar la nueva dosis antes de dar al paciente una nueva receta. Otras ventajas de la invención son similares a las descritas anteriormente.

5  
10 5. Otro producto combinado útil que se puede formular según la invención implica inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ACE) y diuréticos tal como hidroclorotiazida. Ambos tipos de fármacos no es raro que tengan efectos secundarios, por lo que la invención servirá a los médicos en el tratamiento de los efectos secundarios, así como con las cambiantes necesidades de dosificación para tratar con anti-hipertensores y otras ventajas clínicas de los fármacos.

15 6. Otro producto que puede beneficiarse de la invención en relación con la separación fármacos activos en capas externas separadas con un segmento medio inactivo (capa) es un producto combinado que contiene dos fármacos activos, la fluoxetina y la olanzapina.

20 No se pretende ninguna limitación a los campos terapéuticos anteriores o a los ejemplos específicos dentro de sus campos para los comprimidos de la invención, que puede utilizarse en cualquier combinación adecuada de fármacos. No hay tampoco limitación a las combinaciones de dos fármacos. Por ejemplo, un segmento exterior activo de un comprimido según la invención podría contener levodopa y carbidopa, y el otro segmento activo exterior podría contener entacapona, producto comprimido que contiene los tres fármacos en una forma homogénea que se comercializa actualmente en los Estados Unidos como Stalevo®. Además, un comprimido por la invención podría implicar cinco segmentos en capas, con, por ejemplo, amlodipina en un segmento exterior, un segmento inactivo contiguo a ella, un segmento medio que contiene clortalidona o HCTZ, y un segundo segmento inactivo contiguo tanto a éste como al otro segmento exterior que contiene benazeprilo (ver figura 8). Si ambos segmentos inactivos fueran de dimensiones adecuadas para ser convenientemente quebradizos sin dañar ninguno de los tres segmentos activos, proporcionando de este modo importantes ventajas clínicas debido a la adopción de dosificación flexible de los diferentes segmentos activos.

30 La siguiente lista de posibles combinaciones de un gran número de fármacos es ilustrativa y no restrictiva. Las combinaciones citadas pueden incluir dos o más miembros de las clases enumeradas. Los fármacos enumerados a continuación, y en la presente memoria, puede excluir por conveniencia la mención a cualquier sal de un fármaco; por ejemplo, "atorvastatina" aparece aun cuando su forma comercializada es la atorvastatina cálcica.

35 Las combinaciones útiles pueden incluir sin limitación, un gran número de fármacos dentro de las seis clases de fármacos siguientes.

40 Además, pueden crearse comprimidos de la invención que contienen sólo un fármaco de la siguiente lista. Con respecto a la utilización de la combinación, dos procedimientos de utilización pueden aplicarse a la invención. Uno de estos procedimientos consiste en colocar un fármaco en una granulación y un fármaco (o combinación de fármacos) diferente en una granulación diferente, potencialmente con una granulación inactiva interpuesto entre ellos; otro procedimiento consiste en colocar un gran número de fármacos en uno o más segmentos.

45 1. Fármacos antianginosos, por ejemplo:

- 50 A. Antagonistas del calcio (véase listado a continuación);  
B. Beta-bloqueantes (véase listado a continuación);  
C. Preparación de nitrato orgánico (por ejemplo, mononitrato o dinitrato de isosorbida).

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

3. Dos agentes hipoglucémicos (véase listado a continuación).

4. Cloruro de potasio y cualquier diurético del tipo tiazida o bucle (vea listado a continuación).

60 5. Agente liporredutor más: agente hipoglucémico, agente antiplaquetario, agente antianginoso, y/o agente antihipertensor (véanse las listas anteriores y a continuación)

Los agentes hipoglucémicos incluyen: tiazolidinedionas: pioglitazona, rosiglitazona; sulfonilureas: gliburida, glipizida, glicempirida, clorpropamida; Biguanidas: metformina; Meglitinidas: nateglinida, repaglinida; inhibidores de glucosidasa: acarbosa, miglitol.

65 6. Agentes antihipertensores:

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

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

5 Diuréticos tipo tiazida (con o sin diuréticos que retienen potasio tales como triamtereno, amilorida o espironolactona): hidroclorotiazida, clorotiazida, ciclopentiazida, politiazida, bendrofluazida, hidroflumetiazida, clortalidona, indapamida, metilclotiazida, metolazona;

10 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: captopril, enalapril, lisinopril, ramipril,trandolapril, quinapril, perindopril, moexipril, benazepril o fosinopril;

10 Bloqueantes de los receptores de angiotensina: losartán, valsartán, candesartán, telmisartán, eprosartán o irbesartán;

15 Diuréticos de techo alto (asa) (con o sin diuréticos que retienen potasio tales como triamtereno, amilorida o espironolactona): furosemida, torsemida, ácido etacrínico o bumetamida;

Diuréticos antagonistas de aldosterona: espironolactona o eplerenona;

20 Alfa bloqueantes: doxazosina, terazosina, prazosina, indoramina, labetalol (mezcla de alfa-beta bloqueante);

Alfa agonistas centrales: clonidina, metildopa;

Imidazolina: moxonidina;

25 Vasodilatadores directos: hidralazina, minoxidil;

Bloqueante adrenérgico neuronal: guanetidina.

30 Los agentes liporredutores incluyen:

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

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

Otros: ezetimida, niacina, acipimox.

35 Las combinaciones de fármacos dados a conocer en la presente memoria se proporcionan a título ilustrativo y limitativo del alcance de la invención.

40 En cuanto a la utilización importante de los comprimidos y pastillas de la invención, que implican la división de un comprimido en pastillas que contienen segmentos activos similares, se preferirá la mayoría de los fármacos que pueden someterse a un ajuste de dosis si se pueden dividir con la mayor precisión. Unos ejemplos de fármacos que se beneficiarán especialmente de los avances de la invención de esta manera incluyen los fármacos de índice terapéutico estrecho, tales como warfarina, digoxina, L-tiroxina, fármacos vasoactivos, tal como la amlodipina; agentes hipoglucémicos tales como rosiglitazona y glipizida; y fármacos ansiolíticos tal como alprazolam. Estos son, sin embargo, solo una pequeña fracción de la gran masa de fármacos que se beneficiarán de las varias formas de  
45 realización y procedimientos de la invención.

50 Existen numerosos procedimientos de utilización de las formas galénicas de la invención, incluyendo sus comprimidos y pastillas. Los expertos en las técnicas médicas y farmacéuticas reconocerán las muchas ventajas que las diversas formas de realización de la invención permiten en los productos actuales. Algunos ejemplos de las ventajas de las invenciones que implican comprimidos que contienen exactamente un segmento activo similar se describen inmediatamente a continuación.

1. La warfarina es un anticoagulante comercializado en los EE.UU. bajo la marca Coumadin®, que es un comprimido con muesca. La investigación ha demostrado que los pacientes no rompen los comprimidos de 5 mg de warfarina en  
55 segmentos iguales de 2,5 mg. La invención da a conocer diferentes tipos de comprimidos que permiten que los comprimidos de warfarina de cualquier dosis humana corriente se rompan en mitades exactas y potencialmente en tercios, cuartos, etc. exactos. Por lo tanto un paciente puede utilizar unos medios comprimidos de warfarina producidas según la invención con la confianza similar que en el comprimido entero. Debido a que las dosis de warfarina se rompen frecuentemente, existen muchos escenarios clínicos en los que la invención beneficiará a los  
60 pacientes.

2. Norvasc (besilato de amlodipina o amlodipina en la presente memoria) se comercializa en los EE.UU en forma de comprimidos de 2,5, 5 y 10 mg sin muesca. Estos comprimidos son de forma irregular y son difíciles de romper. El intervalo de dosificación aprobado por la FDA es de 2,5 a 10 mg al día ingeridos por vía oral. La invención permite una mejor funcionalidad de amlodipina. Por ejemplo, en la invención, un paciente que recibe 5 mg al día que un  
65 médico desea aumentar a 7,5 mg al día puede utilizar simplemente un comprimido de la invención que comprende

5 dos segmentos separados de 2,5 mg para aumentar la dosis a 7,5 mg exactamente, como por ejemplo ingiriendo un comprimido de 5 mg entero y una pastilla de 2,5 mg creada al romper un comprimido de 5 mg en dos pastillas que contienen cada una 2,5 mg de amlodipina. Los ahorros por comodidad y costes son evidentes. Del mismo modo, un paciente que recibe una dosis de 10 mg de Norvasc, que se receta para reducir la dosis a 5 mg diarios en la actualidad debe adquirir una nueva receta para comprimidos Norvasc de 5 mg. La invención proporciona la capacidad para suministrar un comprimido de 10 mg que puede romperse en dos pastillas, que contienen cada exactamente 5 mg de amlodipina. La invención por lo tanto, puede permitir una mayor flexibilidad de tratamiento de los pacientes, y proporciona también ahorros de costes. Una ventaja adicional de la invención es que varias formas de realización permiten la separación totalmente exacta de un comprimido en un pastilla que comprende una cuarta parte de la dosis de principio activo como se encuentra en el comprimido entero. Esto puede hacerse, por ejemplo para amlodipina, proporcionando cuatro segmentos activos que contienen todos 2,5 mg de amlodipina y todos contiguos con el mismo lado de un segmento exterior inactivo (véase la forma de realización nº 1; y véase la figura 6a modificada para tener cuatro y no dos segmentos activos). Por lo tanto, puede utilizarse un comprimido de 10 mg de amlodipina de la invención para proporcionar una dosis de 7,5 mg, o, puede utilizarse para proporcionar cuatro dosis de 2,5 mg.

20 Una ventaja adicional de la invención puede relacionarse con dosis pediátricas o geriátricas, que no pueden producirse en concentraciones de dosis apropiadas. En el caso de amlodipina, una dosis de 1,25 mg al día puede ser útil en cualesquiera de los niños pequeños con hipertensión o en pacientes ancianos delicados con angina de pecho o hipertensión, que pueden tener una disfunción hepática. Aun cuando la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos no ha aprobado una dosis de 1,25 mg, la divisibilidad exacta de la dosis de 2,5 mg aprobada permitiría una dosis de 1,25 mg al día. Además, la divisibilidad exacta de la dosis de 2,5 mg aprobada permitirá una dosificación exacta de 3,75 mg al día.

25 Otra utilización de la invención es que por primera vez permite un procedimiento de ahorro de costes a aseguradoras y pacientes. La invención permite esto porque muchos fármacos, tales como Norvasc y Coumadin, tienen precios que difieren poco (o nada) entre diferentes dosis. Debido a que la división del comprimido es imprecisa para la mayoría de los comprimidos con muesca, la práctica de la división obligatoria se ha cumplido con la desaprobación de la mayoría de las organizaciones de médicos y farmacéuticos. La invención permite la división del comprimido debido a que proporciona una dosificación exacta cuando un comprimido (o algunos pastillas, como en la figura 1b) de la invención se rompen como se describe en la presente memoria. Se prevén importantes beneficios a partir de esta innovación. Además, la capacidad para separar un fármaco activo de otro en un producto combinado también tiene ventajas de ahorro de costes.

35

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata que se puede obtener por la producción en una prensa de capas y que comprende unos segmentos dispuestos verticalmente en el que los segmentos que contienen fármaco están separados por un segmento interior que carece de una cantidad farmacológicamente eficaz de fármaco y cuya altura es lo bastante grande para permitir que dicho segmento interno sirva como zona de rotura, conteniendo dicho comprimido un fármaco o fármacos, en el que:
- 10 (a) dicho comprimido incluye por lo menos un segmento creado a partir de una granulación inactiva y todos los segmentos que contienen una dosis farmacológicamente eficaz de un fármaco o un fármaco contienen el mismo fármaco o la combinación de fármacos en la misma proporción; o,
- 15 (b) dicho comprimido incluye: (i) un primer segmento que contiene un fármaco o fármacos; (ii) un tercer segmento que contiene un fármaco o una pluralidad de fármacos que es/son diferente(s) del fármaco o fármacos en dicho primer segmento, y (iii) un segundo segmento que está interpuesto entre dichos primer y tercer segmentos y que presenta una cantidad indetectable de, o bien una cantidad farmacológicamente ineficaz de, cualquier fármaco presente en dicho comprimido; y (iv) la compatibilidad física y química entre dichos primer y tercer segmentos; o,
- 20 (c) dicho comprimido incluye: (i) un primer segmento que contiene un fármaco o dos o más fármacos; (ii) un tercer segmento que contiene un fármaco o fármacos que son diferentes del fármaco o fármacos en dicho primer segmento; (iii) un segundo segmento que está interpuesto entre dicho primer y dicho tercer segmento y que presenta una cantidad indetectable de, o una cantidad farmacológicamente ineficaz de, cualquier fármaco presente en dicho comprimido; y (iv) dicho tercer segmento presenta uno o ambos de los siguientes: una altura de por lo menos 2,5 mm o una altura eficaz de por lo menos 1,5 mm.
- 25
- 30 2. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 1, que comprende por lo menos dos segmentos de distinta composición, con un primer segmento que contiene un fármaco en una cantidad farmacológicamente eficaz y un segundo segmento que:
- (b) no presenta fármaco detectable o presenta el mismo fármaco que se encuentra en dicho primer segmento en una cantidad farmacológicamente eficaz e incluye asimismo un tercer segmento que presenta el mismo fármaco que está presente en dicho primer segmento;
- 35 (d) o bien no presenta fármaco detectable, o carece de cualquier fármaco o fármacos en una cantidad farmacológicamente eficaz, en el que dicho comprimido comprende asimismo un tercer segmento que contiene una cantidad farmacológicamente eficaz de un fármaco diferente del fármaco que está presente en dicho primer segmento y en el que dichos primer y tercer segmentos son física y químicamente compatibles;
- 40 (e) o bien no contiene fármaco detectable o bien contiene en una cantidad farmacológicamente ineficaz el mismo fármaco que se encuentra en dicho primer segmento; e incluye asimismo un tercer segmento que presenta una dosis farmacológicamente eficaz de un fármaco o fármacos diferentes de dichos fármaco o fármacos que está/están presentes en dicho primer segmento, presentando dicho segundo segmento una o ambas de las siguientes: una altura de por lo menos 2,5 mm o una altura eficaz de 1,5 mm.
- 45
3. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 2, en el que dicho segundo segmento presenta una altura mayor que la altura combinada de dicho primer segmento y dicho tercer segmento.
- 50 4. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 2, en el que se colocan una muesca, perforaciones, marcas impresas, o gelatina o una combinación de las mismas, sobre o dentro de dicho segundo segmento y se encuentran orientados horizontalmente para guiar la rotura del comprimido a través de dicho segundo segmento predominantemente sin romper sustancialmente a través de dicho primer segmento o dicho tercer segmento.
- 55 5. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 2, en el que el segundo segmento contiene una combinación del fármaco en dicho primer segmento con otro fármaco o fármacos no presentes en dicho primer segmento.
- 60 6. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 2, en el que el segundo segmento no contiene fármaco detectable o contiene el mismo fármaco que se encuentra en dicho primer segmento en una cantidad farmacológicamente ineficaz, y en el que dicho comprimido presenta un tercer segmento que presenta el mismo fármaco que se encuentra presente en dicho primer segmento.
- 65 7. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 6, en el que la concentración del fármaco en dichos primer y tercer segmentos es sustancialmente la misma.

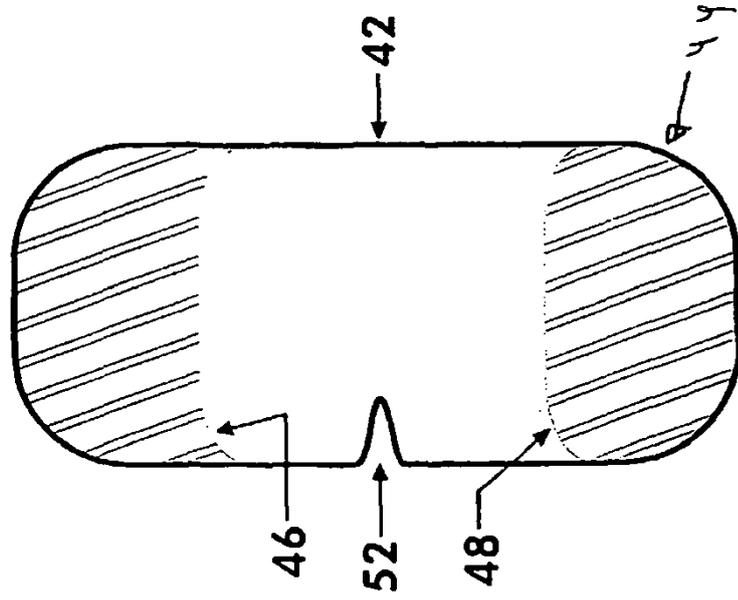
8. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 7, en el que la cantidad de fármaco en dichos primer y tercer segmentos es sustancialmente la misma.
- 5 9. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 7, en el que dichos primer y segundo segmentos se unen en una interfaz que está provista de una marca de separación.
- 10 10. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 2, que no presenta en dicho segundo segmento fármaco indetectable o presenta el mismo fármaco que se encuentra en dicho primer segmento en una cantidad farmacológicamente ineficaz, conteniendo asimismo dicho comprimido un tercer segmento que presenta un fármaco diferente del fármaco que está presente en dicho primer segmento, siendo dicho tercer segmento física y químicamente compatible con dicho primer segmento.
- 15 11. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 2, que contiene una marca de separación seleccionada de entre el grupo constituido por una muesca, señales, señales impresas, una perforación o una banda en un segundo segmento o en una interfaz entre los segmentos.
- 20 12. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 6, que es obtenido a partir de tres granulaciones dispuestas verticalmente que forman tres segmentos dispuestos verticalmente, un primer segmento en la parte superior, un segundo segmento en el medio y un tercer segmento en la parte inferior y que presentan una marca de separación sustancialmente horizontal colocada sustancialmente horizontalmente sobre o dentro de dicho segundo segmento.
- 25 13. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 6, en el que dicho primer segmento y dicho tercer segmento son sustancialmente idénticos en composición.
- 30 14. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 6, en el que dicho primer segmento y dicho tercer segmento contienen cantidades sustancialmente idénticas del mismo fármaco o fármacos, en el que la cantidad o proporción de dicho fármaco o fármacos es la misma en ambos segmentos.
- 35 15. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 6, en el que dicho segundo segmento es de un color que permita la identificación visual de dicho segundo segmento aparte de dicho primer segmento.
- 40 16. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 6, en el que dicho segundo segmento contiene una marca de separación.
- 45 17. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 16, en el que dicho segundo segmento contiene unas señales.
- 50 18. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 17, en el que dicho segundo segmento contiene unas señales impresas.
- 55 19. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según cualquiera de las reivindicaciones 16, 17 o 18, en el que la rotura de dicho comprimido, cuando se guía por el color, la muesca o las señales impresas produce un pastilla que presenta una cantidad predeterminada de fármaco.
- 60 20. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 6, en el que el primer segmento y el tercer segmento están compuestos esencialmente del mismo fármaco.
- 65 21. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 10, que está provisto de una marca de separación.
22. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 6 o 10, en el que el segundo segmento presenta un color que permite la identificación visual de dicho segundo segmento aparte de dicho primer segmento y dicho tercer segmento.
23. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 6 o 10, en el que el segundo segmento corresponde a un segmento situado en medio del comprimido.
24. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 1, en el que dicho comprimido con núcleo forma una estructura de comprimido seleccionada de entre el grupo constituido por A-I-B-I-A, A-I-B-I-B, A-I-B-I-C, o A-B-I-C en el que A, B, C e I representan segmentos diferentes entre sí que están dispuestos verticalmente unos sobre otros y en el que A, B y C contienen un fármaco o fármacos activos e I es un segmento sin una cantidad farmacológicamente eficaz de ningún fármaco.
25. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 24, en el que cada uno de los segmentos A, B, C y/o I presentan un color o señales que identifican cada uno de los segmentos A, B, I y C como

segmentos diferentes.

- 5 26. Procedimiento de rotura de un comprimido farmacéutico de liberación inmediata según la reivindicación 11 o 16, que comprende romper dicho comprimido en dicha marca de separación.
27. Comprimido farmacéutico según la reivindicación 1, en el que dicho fármaco o fármacos es o son farmacológicamente eficaces en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, enfermedades psiquiátricas, diabetes, trastornos de la tiroides, dolor o trastornos trombóticos.
- 10 28. Dosis parcial de un fármaco contenido en un comprimido farmacéutico según la reivindicación 11, o 16, obtenido a partir de la rotura de dicho comprimido farmacéutico en dicha marca de separación para formar dos o más pastillas para la administración de por lo menos una de dichas pastillas a un paciente.

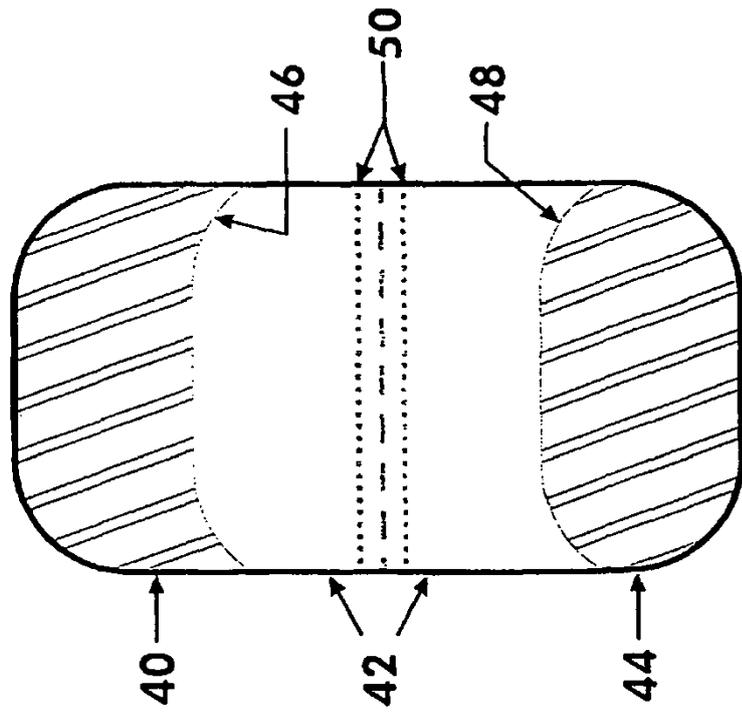
**Fig. 1b**

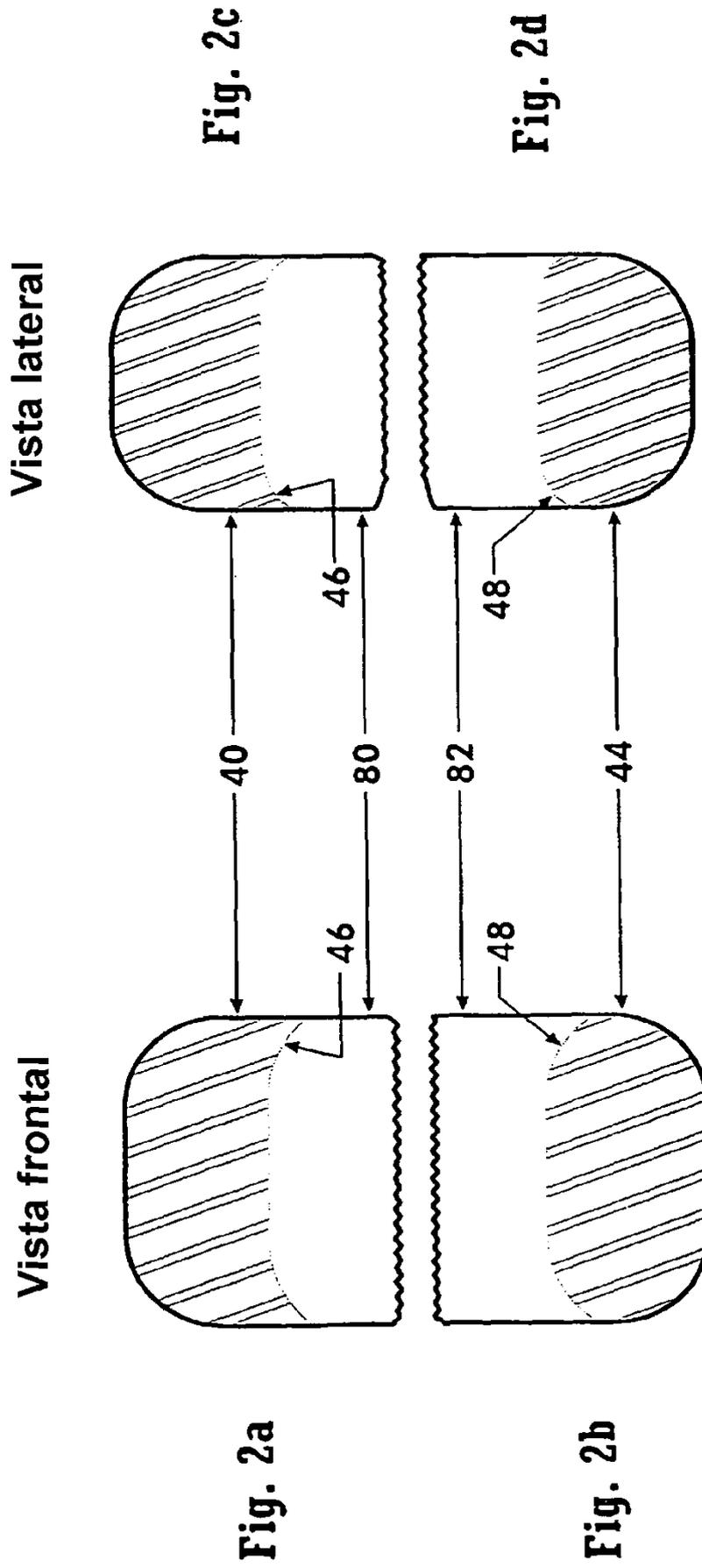
Vista lateral



**Fig. 1a**

Vista frontal



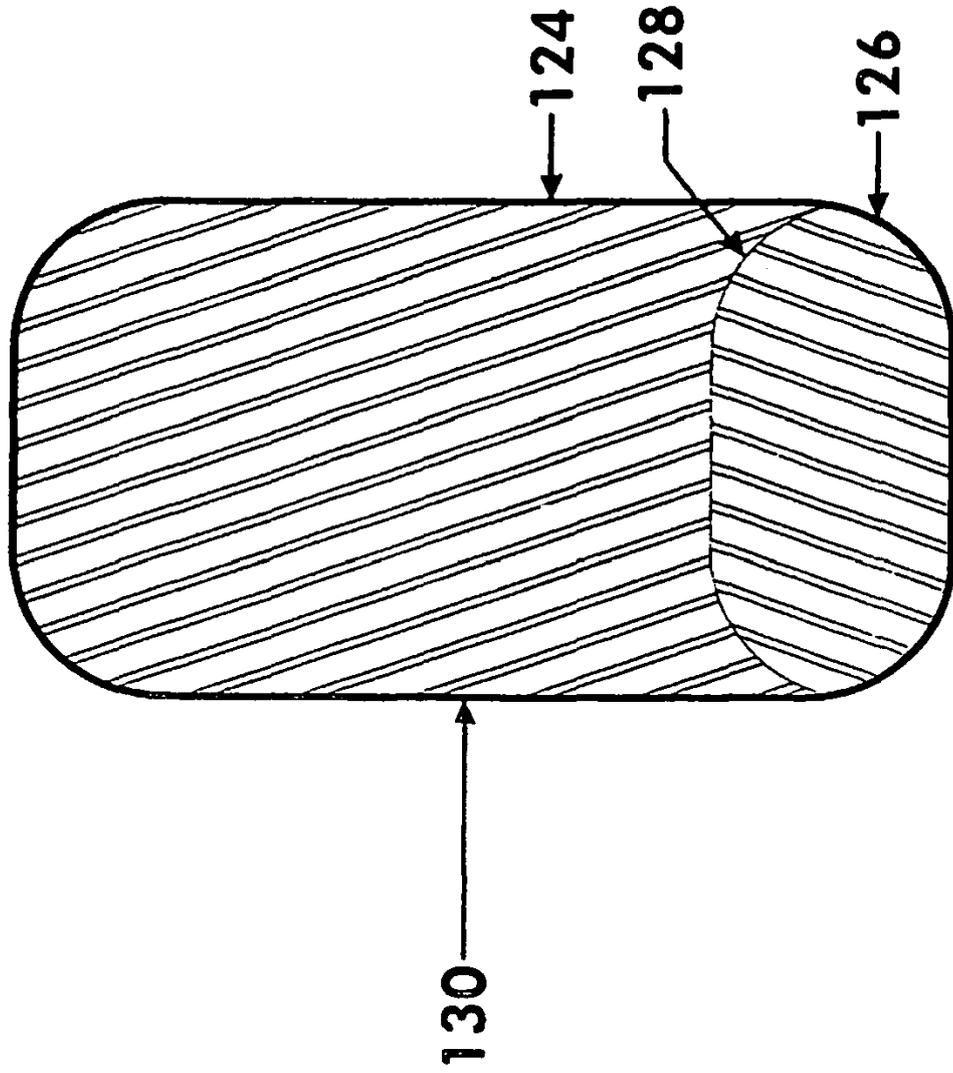


**Fig. 2a**

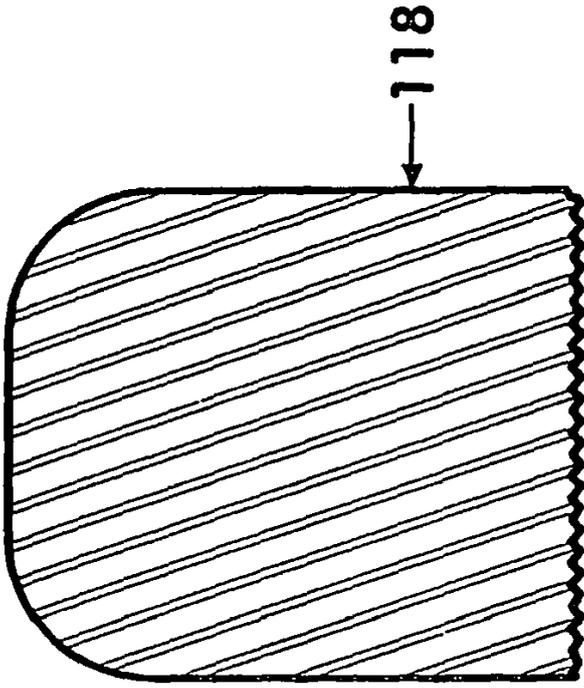
**Fig. 2b**

**Fig. 2c**

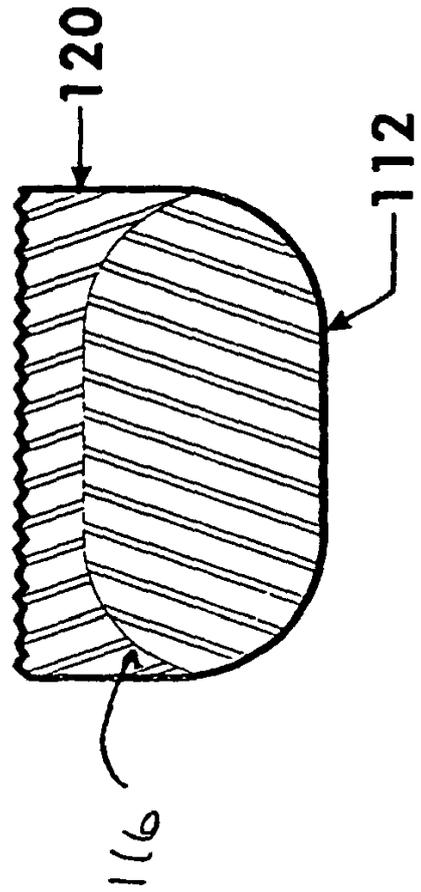
**Fig. 2d**



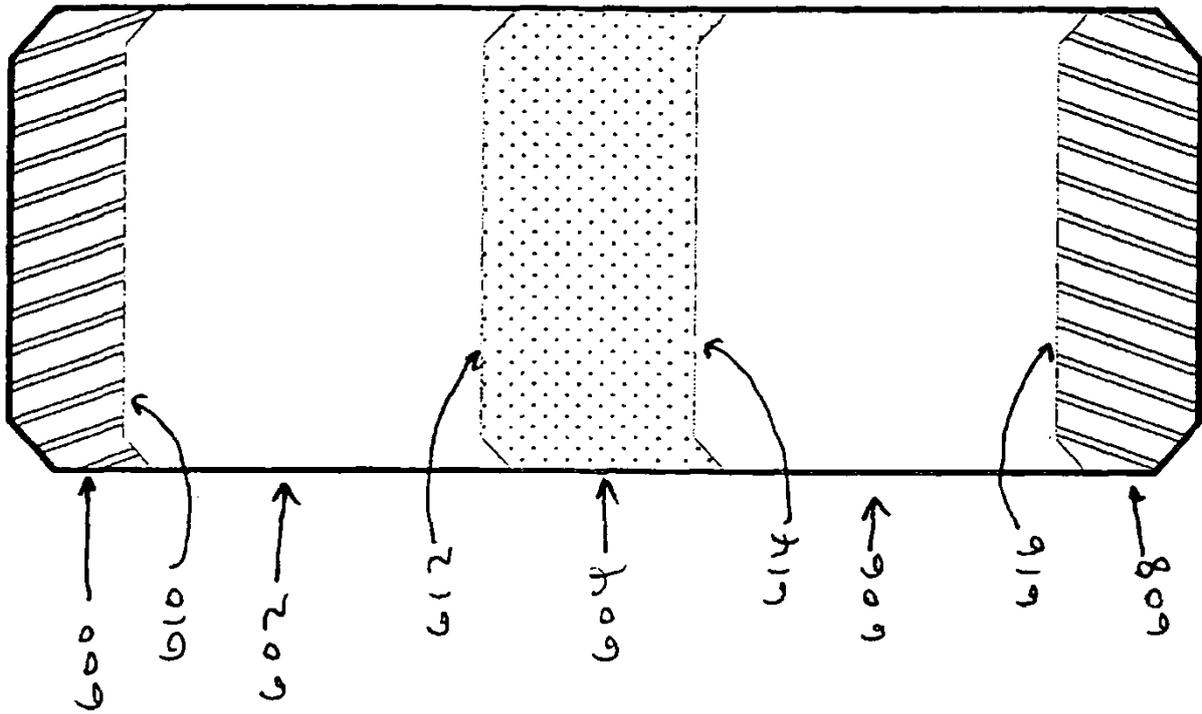
**Fig. 3**



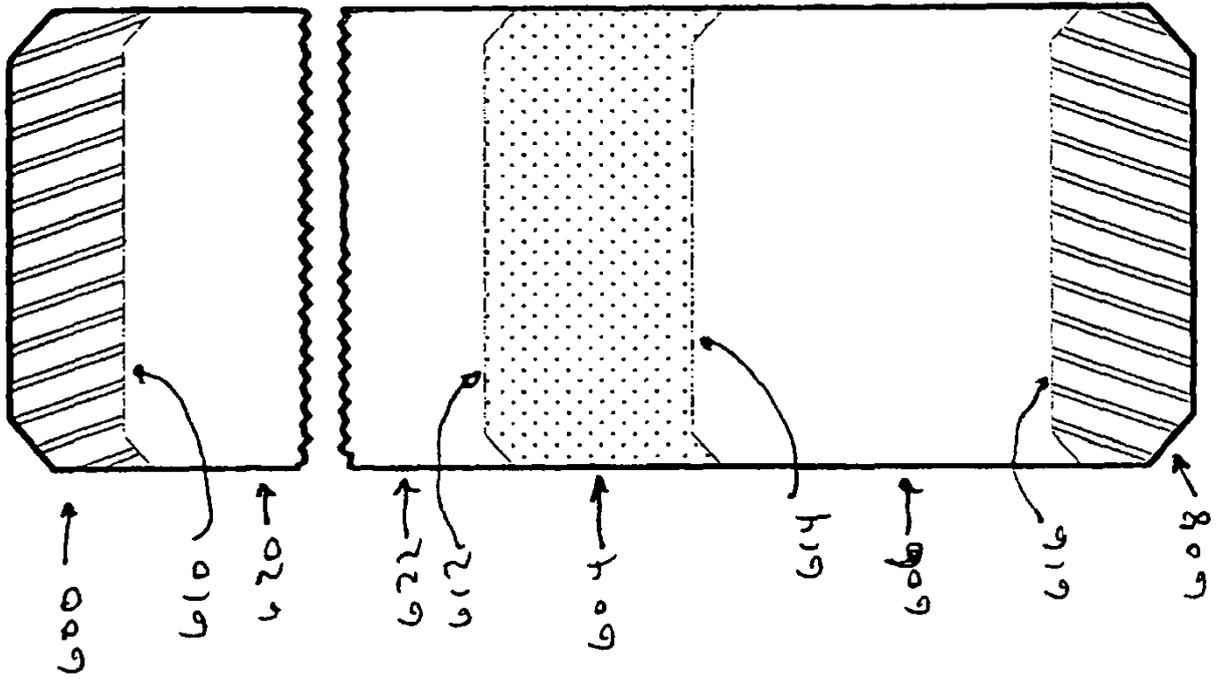
**Fig. 4a**



**Fig. 4b**

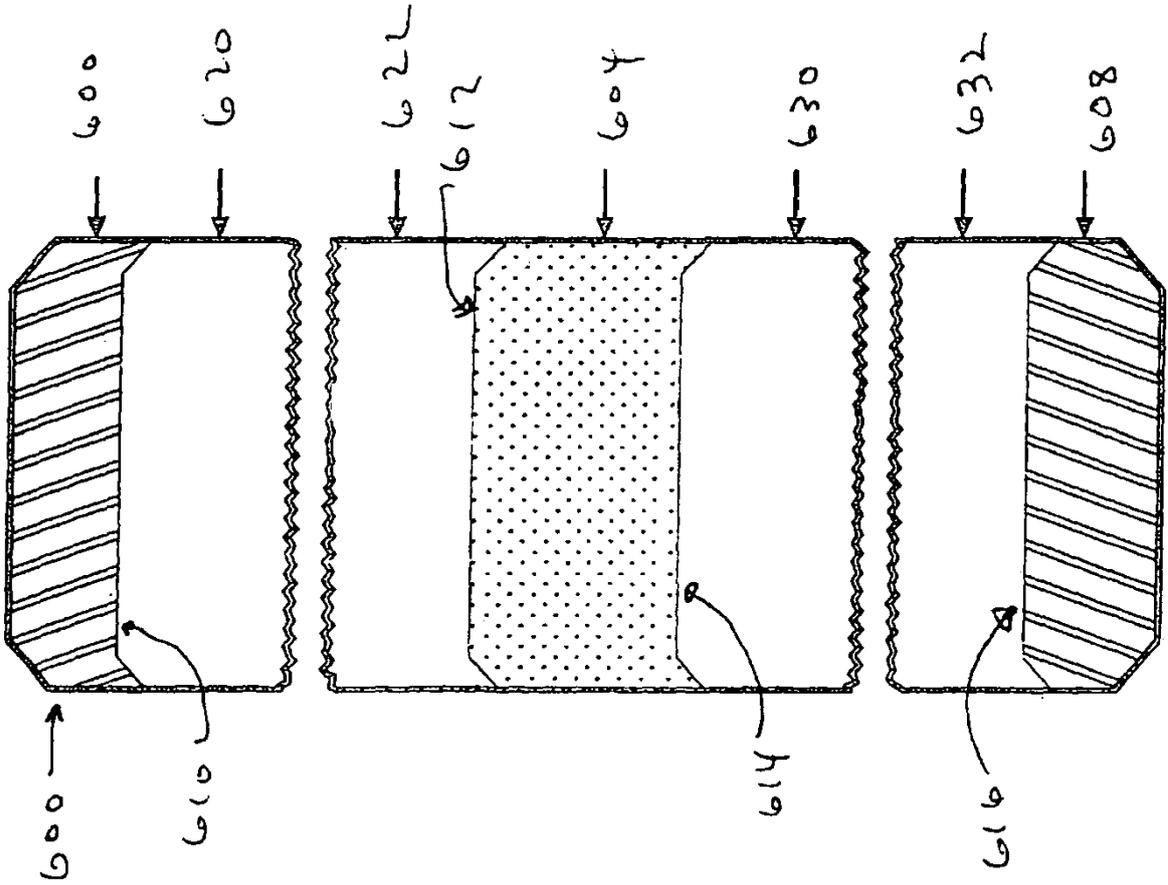


**Fig. 5**



**Fig. 6a**

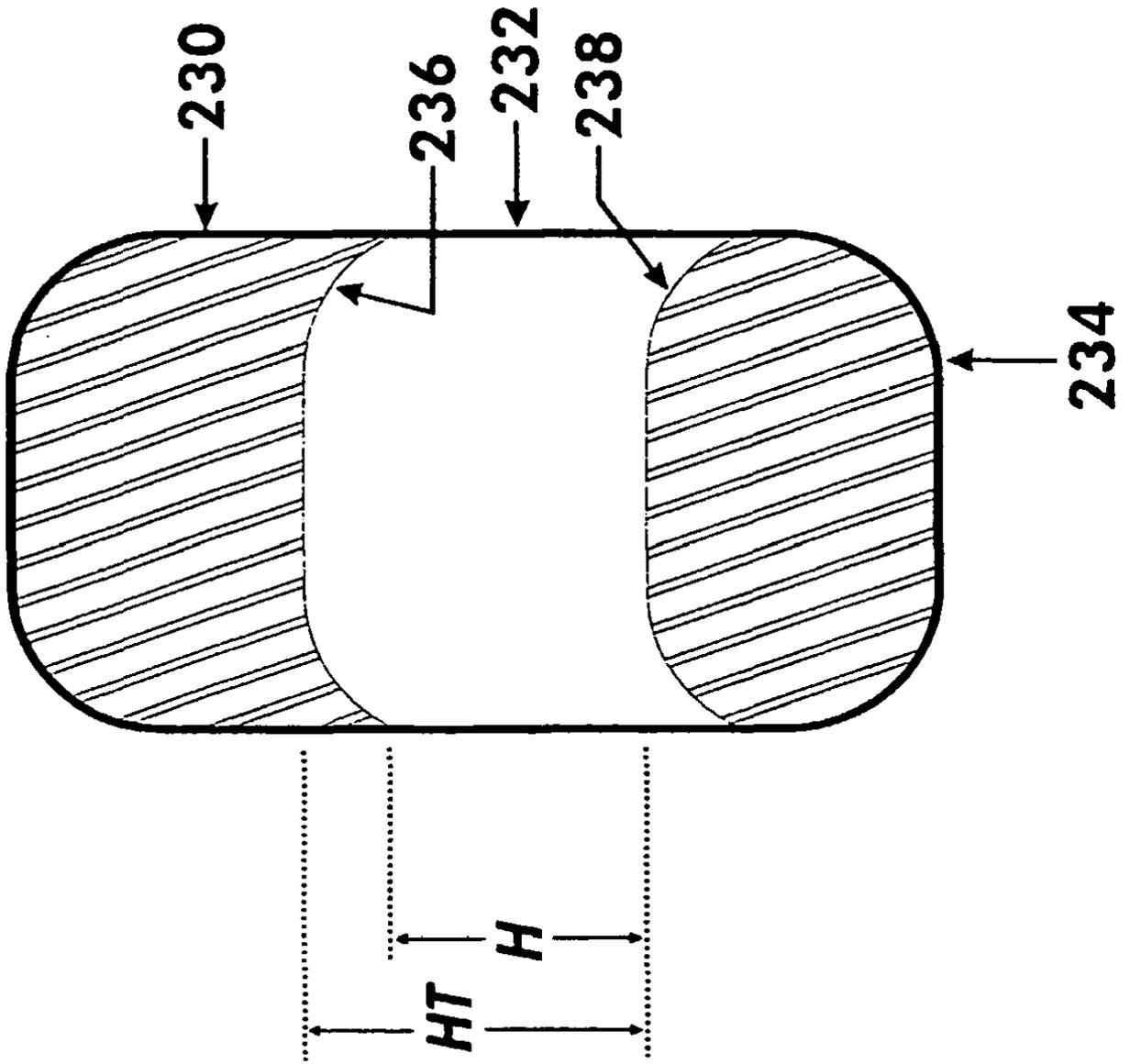
**Fig. 6b**



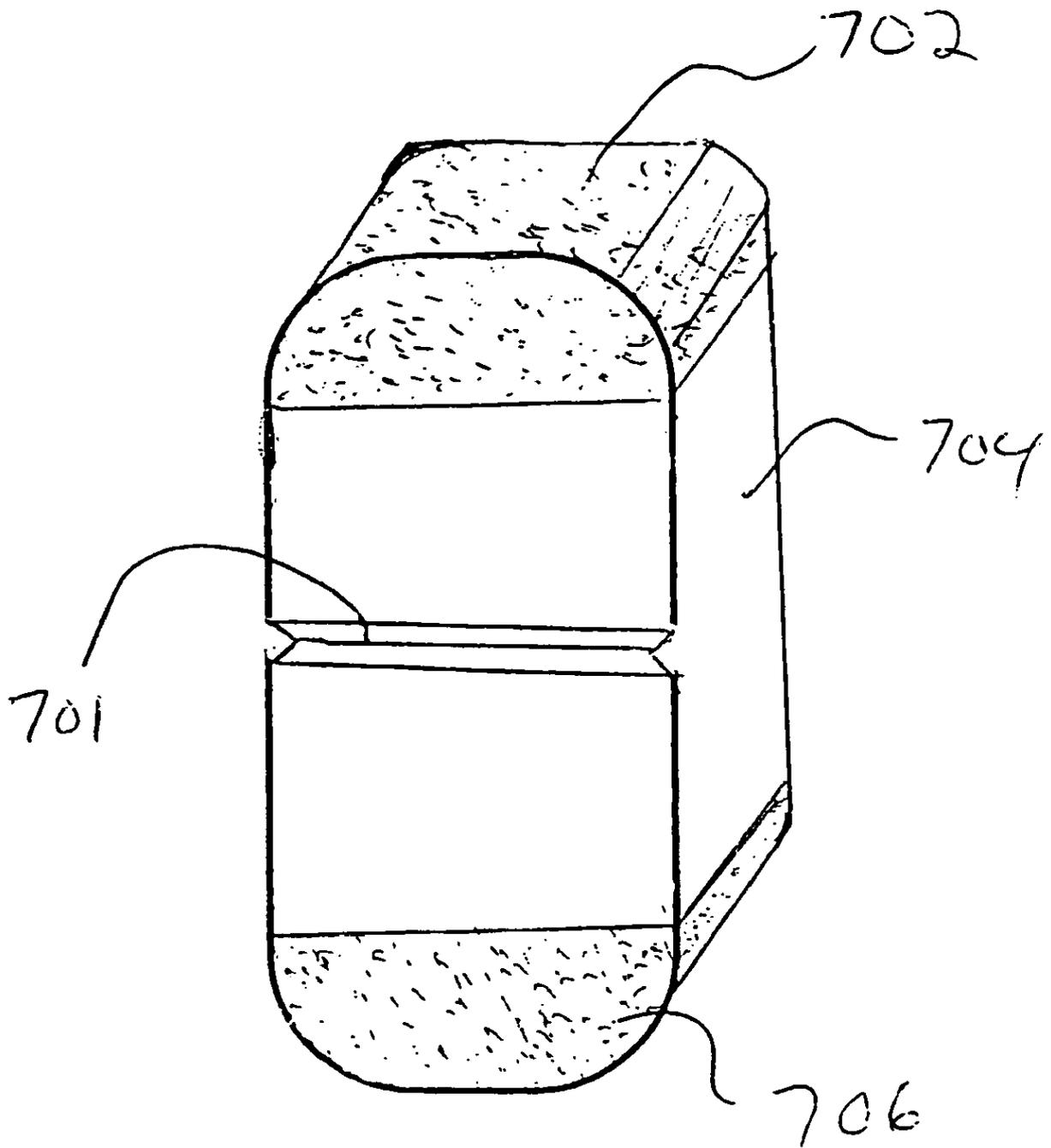
**Fig. 7a**

**Fig. 7b**

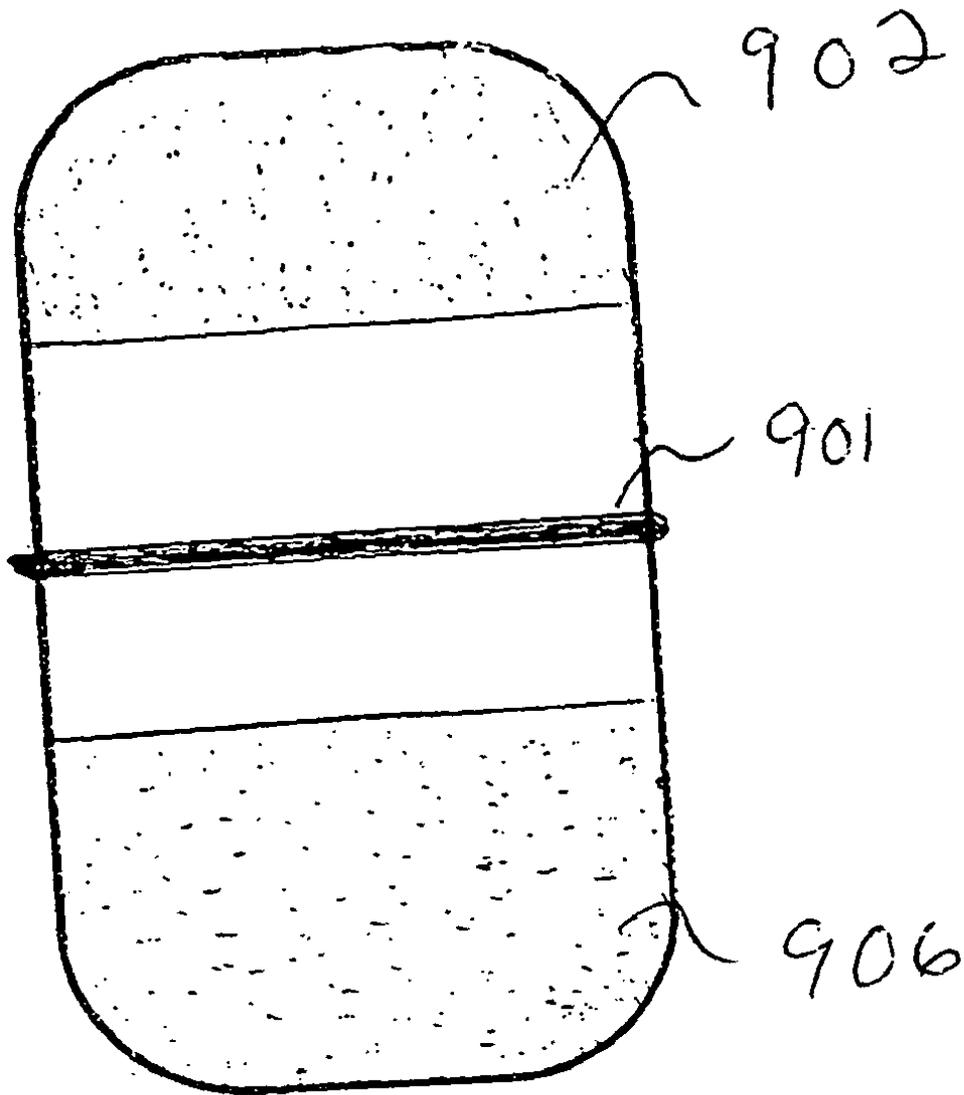
**Fig. 7c**



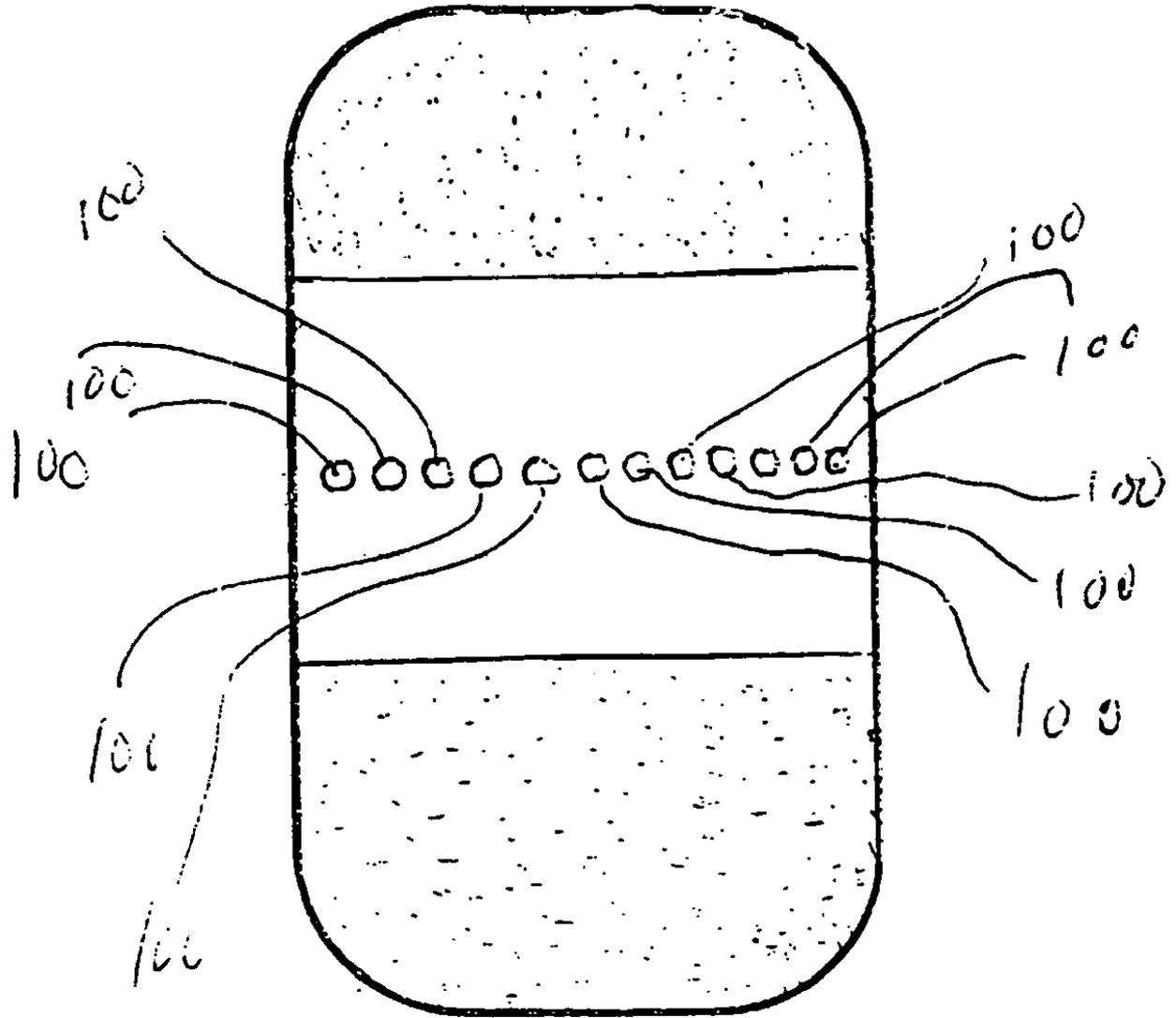
**Fig. 8**



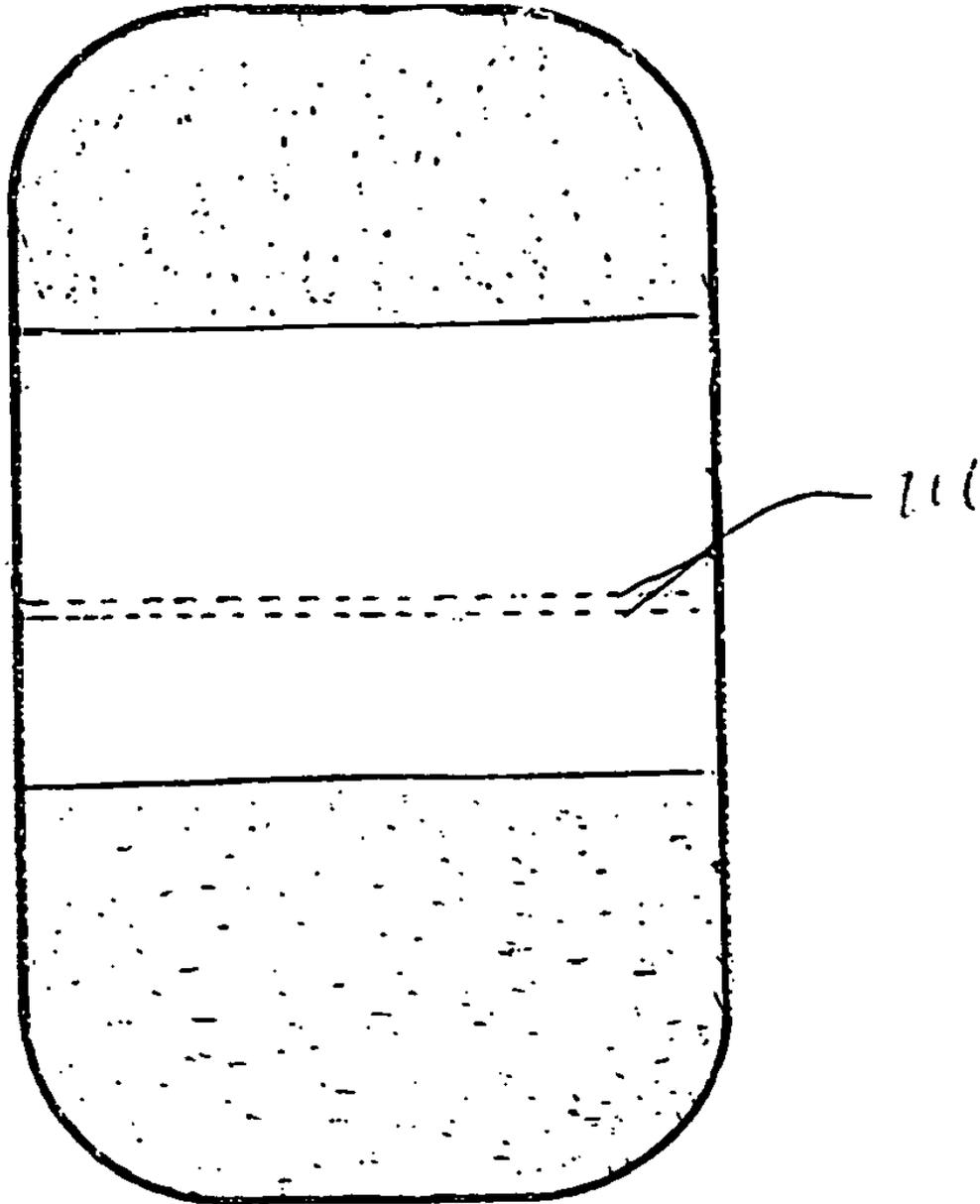
**Fig.9**



**Fig. 10**



**Fig. 11**



**Fig. 12**