

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 434**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
G06Q 10/00 (2012.01)
G06Q 50/00 (2012.01)
G06Q 30/00 (2012.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2005 E 05849258 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 1836665**

54 Título: **Método para dispensar de manera individualizada productos de combinación de fármacos de dosis variable para la individualización de terapias**

30 Prioridad:

19.11.2004 US 629876 P
30.11.2004 US 631932 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.04.2013

73 Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
ONE FRANKLIN PLAZA 200 NORTH 16TH
STREET
PHILADELPHIA, PA 19102, US

72 Inventor/es:

KIRSH, RICHARD, L.;
FINKELMEIER, STEVEN, D.;
GLINECKE, ROBERT y
MARTINI, LUIGI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 401 434 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

Método para dispensar de manera individualizada productos de combinación de fármacos de dosis variable para la individualización de terapias.

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a un método para proporcionar dosis combinadas, personalizadas e individualizadas, de dos o más fármacos a un individuo. En general, el método implica fabricar una serie de formulaciones de fármacos en formas físicas que se puedan combinar, acopiar esas formas identificando la concentración de cada uno de dos o más agentes terapéuticos activos adaptados a medida para tratar el metabolismo particular de un paciente determinado y una o varias enfermedades, comunicar esa información a un productor que tiene múltiples
10 concentraciones fijas o variables de cada sustancia activa disponible, en donde el productor combina después las concentraciones individuales de cada sustancia activa en unidades individuales, tales como comprimidos o píldoras, y las distribuye indirecta o directamente al paciente.

Antecedentes de la invención

15 La combinación de dos o más ingredientes activos de molécula pequeña en un sistema de suministro se está convirtiendo en un enfoque generalmente aceptado para proporcionar un tratamiento mejorado de ciertas enfermedades, o bien como un método para aumentar el cumplimiento con, o la ingesta oportuna de, un segundo fármaco que complementa a la primera sustancia activa. En la actualidad, estas combinaciones son fabricadas por una compañía farmacéutica en forma de una píldora o comprimido unitarios con concentraciones fijas de cada medicamento, y enviadas a un distribuidor. A continuación, el distribuidor despacha envíos de cada uno de los
20 productos acabados a un grupo dispensador tal como una farmacia. Después, basándose en una prescripción redactada por un profesional sanitario o bajo la dirección de un profesional sanitario, la farmacia dispensa estos comprimidos, píldoras, pomadas y similares al paciente.

Los documentos EP-A-1381321, WO-A-582381 y WO-A-2004/091794 describen sistemas para proporcionar dosis de fármaco personalizadas. El documento WO-A-01/08666 describe formas farmacéuticas multicomponente y de
25 fármacos para dosis personalizadas.

Se pueden encontrar ejemplos de sistemas binarios en los vademécum de medicamentos de venta con receta actualmente en el mercado y también en productos de venta sin receta. Están disponibles combinaciones de dosis fija de fármacos de venta con receta para el tratamiento de enfermedades respiratorias, de la diabetes de tipo 2, el SIDA, y ciertos trastornos psiquiátricos. Además, existe un número cada vez mayor de combinaciones binarias
30 propuestas, en estudios clínicos o en la revisión previa a la autorización de comercialización por las agencias reguladoras. Son un ejemplo las combinaciones de dosis fija para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Recientemente, han sido propuestas las denominadas "polipíldoras" que combinarían hasta 6 sustancias activas para reducir las enfermedades cardiovasculares en personas en situación de riesgo, en especial entre las personas de edad. También los fabricantes de vacunas han estado proporcionando a los facultativos preparaciones que
35 contienen hasta 4 componentes en una sola dosis.

Para el tratamiento del asma, un ejemplo de una combinación de dosis fija es Advair Diskus[®], comercializado por GlaxoSmithKline. Es una combinación de un esteroide inhalado, el propionato de fluticasona, y un agonista beta de acción prolongada, el salmeterol, que habían sido ambos comercializados con anterioridad por separado para el
40 tratamiento del asma. Se comercializa como un polvo seco que se dispensa por medio de un inhalador oral, y está disponible en 3 combinaciones de dosis fija de propionato de fluticasona/salmeterol: 100 mcg/50 mcg, 250 mcg/50 mcg y 500 mcg/50 mcg.

Para el tratamiento de la diabetes tipo 2, un ejemplo es Avandamet[®], también comercializado por GSK. Combina maleato de rosiglitazona, un miembro de la clase de las tiazolidindionas (TZD), e hidrocloreto de metformina, un miembro de la clase de las biguanidas, en un único comprimido. La rosiglitazona se dirige directamente contra la
45 resistencia a la insulina, una de las principales causas subyacentes a la diabetes de tipo 2, mientras que la metformina actúa principalmente disminuyendo la producción de azúcar por el hígado. Avandamet está disponible en combinaciones de dosis fijas para la administración por vía oral en forma de comprimidos que contienen maleato de rosiglitazona e hidrocloreto de metformina equivalentes a: 1 mg de rosiglitazona con 500 mg de hidrocloreto de metformina (1 mg/500 mg), 2 mg de rosiglitazona con 500 mg de hidrocloreto de metformina (2 mg/500 mg), 4 mg de
50 rosiglitazona con 500 mg de hidrocloreto de metformina (4 mg/500 mg), 2 mg de rosiglitazona con 1.000 mg de hidrocloreto de metformina (2 mg/1.000mg), y 4 mg de rosiglitazona con 1.000 mg de hidrocloreto de metformina (4 mg/1.000 mg).

En el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, Lilly comercializa Symbyax[®] que es una combinación de dosis fija de olanzapina y fluoxetina HCl. Es el primer tratamiento a base de fármacos para tratar la depresión bipolar. Está
55 disponible en forma de comprimidos con dosis fijas de olanzapina/fluoxetina HCl: 6 mg/25 mg, 6 mg/50 mg, 12 mg/25 mg y 12 mg/50 mg.

Las combinaciones binarias de fármacos cardiovasculares son otro área fértil para investigar los beneficios de múltiples sustancias activas en una píldora. Las estatinas en combinación con un fármaco para el tratamiento de otra enfermedad asociada con un factor de riesgo cardiovascular, u otros fármacos también útiles para tratar la hiperlipidemia están recibiendo una gran atención. Para tratar niveles anormales de lípidos en seres humanos, Merck está combinando simvastatina (Zocor®) con ezetimiba (Zetia®) de Schering-Plough que bloquea la absorción de colesterol en los intestinos. Pfizer tiene planes para combinar atorvastatina (Lipitor®) con besilato de amlodipina (Norvasc®), un bloqueante de los canales de calcio de efecto prolongado, en un medicamento para la tensión arterial. También se están proponiendo combinaciones de AINE y estatinas, como lo demuestran los ensayos clínicos en curso, buscando la eficacia de la combinación de aspirina y pravastatina.

El tratamiento del SIDA ha visto también productos de combinación, en particular el Combivar®, que se compone de dos análogos sintéticos de nucleósido, la lamivudina y la zidovudina. Es un producto de GlaxoSmithKline.

Las vacunas contra las infecciones bacterianas y víricas se encuentran disponibles en la actualidad como sistemas de 3 ó 4 componentes. Para la difteria, el tétanos y la tos ferina existen vacunas que contienen 3 componentes en una sola inyección, que se denominan vacunas DTaP. La vacunación contra tres enfermedades comunes de la infancia, el sarampión, las paperas y la rubéola se puede llevar a cabo con la denominada vacuna triple vírica. En otro ejemplo, la vacuna Infanrix IPV (GSK Biologicals) puede proporcionar una inmunidad incrementada contra el sarampión, las paperas y la rubéola, y la poliomielitis.

Se ha propuesto una "polipíldora" para el tratamiento del riesgo cardiovascular [British Medical Journal (vol. 326, págs. 1419, 1423 y 1427)]. Según lo propuesto, contendría un cóctel de seis medicamentos existentes para intentar reducir los cuatro factores de riesgo claves en las cardiopatías: colesterol, hipertensión arterial, niveles sanguíneos elevados de homocisteína y la función de las plaquetas sanguíneas. En la propuesta de la polipíldora, se incluiría una estatina para reducir los niveles elevados del colesterol LDL "malo", reduciendo el riesgo de enfermedades cardíacas. Se incluirían tres fármacos hipotensores para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular. Se incluiría ácido fólico para reducir los altos niveles de homocisteína, que pueden favorecer la acumulación de placas grasas en las arterias. Finalmente se añadiría aspirina para regular la función de las plaquetas sanguíneas. Esta polipíldora sería una combinación de dosis fija. Ha recibido críticas mixtas. "No es una idea totalmente mala", dice el Dr. Robert Bonow de la American Heart Association (Asociación Americana del Corazón). "La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el mundo, y no vamos a ser capaces de realizar suficientes angioplastias para tratar a toda la población". Pero le preocupa que empaquetar seis fármacos en una sola píldora "de talla única" conlleve el doble peligro de efectos secundarios innecesarios para las personas de bajo riesgo y, por el contrario, tratar deficientemente a aquellos que necesitan un cuidado más agresivo. En líneas similares, un artículo en el Wall Street Journal Europe titulado: "Drugs Makers Offer Patients Two Pills in One" ("Los fabricantes de medicamentos ofrecen a los pacientes dos píldoras en una", 10 de noviembre 2004) señalaba que los médicos tienden a evitar la combinación de fármacos porque sólo están disponibles en la actualidad como una preparación de dosis fija en un número limitado de dosis, por lo que es difícil de personalizar los regímenes de tratamiento o tratar problemas que puedan tener los pacientes con el enfoque de dosis fija. Se cita a un doctor Yacht que dice: "Si un paciente tiene efectos secundarios con una combinación, no sé lo cuál es el que los está produciendo".

La presente invención proporciona una forma de evitar o mitigar los riesgos asociados con el enfoque de "talla única" multicomponente, ofreciendo al profesional sanitario médico la oportunidad de elegir entre un conjunto de sustancias activas, seleccionar una concentración para cada sustancia activa a partir de una amplia gama de dosis pre-preparadas, y tenerlas combinadas en una única formulación, una formulación personalizada si se quiere. Esto permite individualizar el tratamiento con fármacos para satisfacer las necesidades de cada paciente en función de su metabolismo particular, su estado actual de salud y su situación médica.

Sumario de la invención

Esta invención se refiere a un método para proporcionar de manera personalizada fármacos y suplementos nutricionales según la reivindicación 1, en donde dichos fármacos y suplementos nutricionales personalizados están destinados a prevenir o tratar enfermedades.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista en perspectiva de una realización de un comprimido útil en la presente invención.

La Figura 2 es una vista en planta en despiece ordenado del producto farmacéutico de la Figura 1.

La Figura 3 es una vista en planta de una realización alternativa del producto farmacéutico de la presente invención.

La Figura 4 es una vista en planta en despiece ordenado del producto farmacéutico de la Figura 3.

La Figura 5 es una vista en perspectiva de otra realización alternativa del producto farmacéutico de la presente invención.

La Figura 6 es una vista en planta en despiece ordenado del producto farmacéutico de la Figura 5.

Descripción detallada de la invención

La terapia médica se está moviendo hacia el tratamiento de las enfermedades de manera polimedamentosa. Para simplificar, se han diseñado muchos enfoques para crear productos de combinación de dosis fija (FDC, por sus siglas en inglés) en donde el fármaco y la dosis se encuentran predeterminados en la formulación, en razón de estudios clínicos tradicionales. En esta invención se describe un método para diseñar y utilizar productos de combinación de dosis variable que permiten individualizar y personalizar la terapia, basados en la evaluación por parte de un profesional médico del estado del paciente, las necesidades de tratamiento, y las limitaciones de un posible régimen de tratamiento. El método será de utilidad en todas las áreas de la gestión de la enfermedad, entre ellas la psiquiatría, la neurología, las enfermedades metabólicas, urología, cardiovascular, oncología, pulmonar, gastroenterología, reumatología y gestión del dolor. Además, el método permitirá el tratamiento de las etapas de co-morbilidad, por ejemplo la depresión en pacientes con cáncer de mama, con terapias individuales seleccionadas por el médico que lleve el tratamiento. El método también ofrece ventajas en la mejora del cumplimiento del tratamiento en todas las áreas terapéuticas al minimizar la tarea de ingerir dos o más formulaciones que a menudo va asociada con las terapias eficaces.

La metodología de la presente invención se aplica a formulaciones sólidas. Se pueden preparar formulaciones sólido/sólido. Una aplicación útil es la de preparaciones en comprimidos y píldoras sólidos y preparaciones similares a cápsulas de gelatina, debido a la facilidad de fabricación a medida. Se pueden utilizar preparaciones de liberación inmediata y de liberación retardada, ya sea individualmente o en combinación. Por ejemplo, en una realización se pueden combinar en un solo producto dos preparaciones de liberación inmediata. En otro caso, una preparación del tipo de una pastilla de liberación inmediata que contenga una sustancia activa puede ser combinada con una preparación del tipo de una pastilla de liberación retardada que contenga una segunda sustancia activa. También se pueden combinar dos o más preparaciones de liberación retardada, cada una conteniendo una sustancia activa diferente. Así mismo, se pueden combinar dos preparaciones de liberación inmediata con una tercera preparación de liberación inmediata o bien una preparación de liberación retardada. Estas realizaciones ilustran algunas de las combinaciones que se pueden preparar para poner en práctica el método descrito en la presente memoria.

Se pueden lograr combinaciones variables de fármacos, por ejemplo para los sólidos, mediante la fabricación de formas farmacéuticas en formas y concentraciones que se pueden emplear independientemente como productos individuales o que, basándose en la evaluación de un profesional sanitario han de ensamblarse después para dar un producto final basado en la instrucciones de un profesional sanitario si los fármacos son dispensados en virtud de una receta. Estas formas de dosificación pueden contener 1, 2 o más sustancias activas. Incluso el caso más simple, una sustancia activa por cada forma, es más fácil de llevar a la práctica en lo que se refiere a la gestión de inventario y el disponer de la flexibilidad necesaria para responder a una amplia abanico de combinaciones en una preparación acabada. A continuación, se almacenan estas formas de dosificación y, bajo demanda, son ensambladas en una única dosis unitaria utilizando uno o más de los numerosos diseños y técnicas disponibles en la bibliografía de patentes y de formulación. Constituyen dos ejemplos de preparaciones sólidas las píldoras o comprimidos que utilizan una técnica de enganche a presión y combinaciones de cápsulas de gelatina en una única cápsula. Como alternativa, se pueden utilizar procedimientos de encolado biocompatibles para unir los componentes individuales. Una vez que se ha ingerido el producto de combinación, el comprimido se disocia en los comprimidos componentes por separado, que se comportan como unidades independientes. El fabricante puede ser cualquiera dentro de la cadena de producción y distribución del medicamento, desde el fabricante del fármaco, un distribuidor intermedio, una compañía de suministros a farmacia, o una farmacia tal como una gran farmacia de pedidos por correo, una farmacia por Internet, cadenas de despachos, farmacias de hospitales o de clínicas y farmacias independientes, o cualquier otro sistema para dispensar medicamentos directamente a los pacientes.

Las combinaciones de dosis variables ofrecerán numerosas ventajas respecto a las combinaciones de dosis fija convencionales. Estas incluyen: flexibilidad para los médicos a la hora de seleccionar la dosis, dosificaciones flexibles, menor necesidad de inventario, mejor cumplimiento por parte del paciente, mejor cumplimiento de la terapia aprobada, disminución del número de copagos para el paciente, y tratamiento de las terapias de co-morbilidad con comprimidos individuales. Esto es aplicable a cualquier número de productos farmacéuticos y ofrece la oportunidad de crear familias de productos con un mínimo de inventario.

La práctica actual en la industria farmacéutica consiste en que el innovador o fabricante de genéricos produce comprimidos, píldoras, cápsulas, etc. Se espera que esta práctica sea una opción que se puede utilizar para crear el inventario de productos necesarios para apoyar la personalización de la forma de tratamiento que se proporcione al paciente. Sin embargo, el fabricante productor de componentes de combinación no está limitado a las instalaciones de fabricación propiedad de los innovadores o fabricantes de genéricos o controladas por éstos. La fabricación pueden ser subcontratada, si lo permite la normativa. Y, aunque no es muy común hoy en día debido a los controles impuestos por las agencias reguladoras, las preparaciones pueden ser confeccionadas por cualquier persona que tenga acceso a ello y la formación y capacitación en las técnicas de formulación farmacéutica.

Una vez que se han fabricado los componentes de las combinaciones de dosis variables, pueden ser almacenados, acumulados por el fabricante original, o enviados para almacenamiento por un distribuidor o por el grupo que ensambla el producto final para su transferencia directa al paciente. La cuestión crítica es ¿tiene el grupo que realiza el almacenamiento o acumulación los medios para combinar los componentes en la preparación final bajo

demanda? Si no es así, el grupo que almacena puede tomar los elementos de las existencias y enviarlos a otro que realice el montaje final y los envíe después a, por ejemplo, una farmacia, un proveedor sanitario, o directamente al paciente. Una variante de este almacenamiento es una en la cual el grupo que dispensa directamente al paciente hace acopio de componentes bajo la dirección de otro, tal como una organización de atención médica, un profesional sanitario o, cuando esté permitido, a petición de un paciente. Así es posible, por ejemplo, que una farmacia acumule componentes para el ensamblado antes de producir un producto acabado, basándose en una directiva autorizada por parte de una organización de cuidados médicos, de un profesional sanitario o por una petición de reposición iniciada por el paciente.

Una vez que se han acordado los temas de sustancia activa, concentración de sustancia activa y forma física, y se ha concluido la fabricación, se compila la información acerca de estos productos y se facilita a toda la cadena de distribución, a los proveedores de cuidados médicos y, opcionalmente, a los pacientes si así lo permite la ley o los reglamentos. Tal información se puede distribuir por cualquier medio conveniente y eficaz dependiendo de las circunstancias particulares y retos inherentes a una red de distribución de servicios sanitarios particular. Los datos pueden ser proporcionados como un archivo digital o de audio, o bien como salida en papel, según sea necesario para satisfacer una circunstancia particular. Los sistemas electrónicos proporcionan un método rápido y conveniente para distribuir esta información, y actualizar rápidamente los cambios. El máximo beneficio puede provenir de la explotación de tecnologías de telecomunicación seguras a través de líneas de telecomunicación dedicadas, Internet o una extranet, o bien el uso de tecnologías inalámbricas. Cuando sea posible, se prevé que la información pueda ser introducida en un ordenador y hecha disponible a otros a través de una red de telecomunicaciones como Internet, o bien como un archivo descargable que permita transferir a otro dispositivo de computación, tal como un ordenador personal, o uno portátil, por ejemplo un teléfono móvil o un asistente digital personal.

Junto con esta información se pueden proporcionar instrucciones y herramientas para enviar solicitudes u otra información de vuelta hacia arriba por la cadena de distribución desde el paciente o el profesional médico al distribuidor y al fabricante, o dos o más cualesquiera de estos grupos. Una vez más, se puede utilizar el papel o los sistemas electrónicos, pero los sistemas electrónicos proporcionan el modo más rápido y eficaz de enviar información en los dos sentidos. Por ejemplo, un fabricante de medicamentos puede crear un sitio web que contenga información acerca de lo que produce en la actualidad, y pueda ser utilizado para crear tratamientos personalizados. Este sitio puede tener fines únicamente informativos, o bien, si el fabricante realiza la confección de tratamientos personalizados, el sitio puede proporcionar la manera de aceptar peticiones de un proveedor de atención médica que tenga la autoridad para expedir recetas o autorizar de otro modo al fabricante para enviar píldoras, etc., a un distribuidor o un paciente, o de que los pacientes soliciten una reposición de una receta existente. El sitio web del fabricante puede estar configurado también para redirigir al lector a un intermediario tal como un mayorista de medicamentos o una farmacia que posea los medios de confeccionar una píldora personalizada. Además, la solicitud puede ser procesada por el mayorista o farmacia, o bien un intermediario que tenga unas existencias de materiales para preparar la versión final de las píldoras, etc.

Si la información está en línea, se puede proporcionar como un archivo plano, como un archivo de sólo lectura, o bien se puede proporcionar como un archivo interactivo. Si se proporciona como un archivo de sólo lectura, se puede permitir al visitante descargar o imprimir la información, o bien ésta puede ser bloqueada de forma que impida su uso posterior. Un ejemplo de un sistema de archivo bloqueado es el programa Adobe Acrobat Professional 6.0 para crear archivos .pdf. Si se permite la interacción, las funciones en línea pueden incluir la selección, autorización, comentario, instrucción y similares, todo ello teniendo en mente el objetivo de llevar a cabo la preparación y distribución finales del tratamiento al paciente a través de intercambios en línea. Así, por ejemplo, la interfaz puede tener un componente de información, junto con una pantalla de autorización que permita el acceso a un sistema de pedidos, similar a las compras en línea. En esta versión, se puede otorgar a un profesional sanitario previamente autorizado el derecho a seleccionar dos o más componentes de sustancia activa/concentración basándose en las necesidades únicas de su paciente y enviar estos datos al grupo que ensambla el tratamiento final, ya sea un fabricante o distribuidor que está reteniendo los componentes y puede ensamblar el producto final o enviarlos a alguien que pueda hacerlo, para su redistribución directa o indirectamente al paciente.

Una interacción de profesionales médicos con el sistema es una de: diagnosticar en primer lugar el estado de salud del paciente y decidir el curso de la terapia medicamentosa, si fuera necesario. Suponiendo que sea apropiado algún tipo de tratamiento farmacológico o intervención correctora de una deficiencia nutricional, el proveedor de atención médica puede buscar qué activos y concentraciones pueden encontrarse disponibles de fabricantes para combinarlos en un solo tratamiento, por ejemplo, una píldora o comprimido. En su versión más simple y más eficiente, puede continuar en línea y pedir autorización para prescribir terapias combinadas, proporcionando información de manera segura a través del sitio web que soporta de sus derechos preexistentes para prescribir medicamentos en esa jurisdicción. Una vez autorizado para realizar pedidos en línea, puede elegir de entre un menú de fármacos y concentraciones un conjunto de componentes que reflejen una terapia adecuada a las necesidades particulares del paciente (edad, genómica, estilo de vida, historial médico, etc.) según lo percibido durante su evaluación de la salud actual del paciente. Su pedido puede ser transmitido al almacén para la fabricación final, o bien se pueden tomar los componentes, enviarlos a otro para su ensamblaje, y distribuirlos luego de manera indirecta o directa al paciente.

5 Los fabricantes pueden enviar el producto final a un intermediario, por ejemplo una oficina de farmacia tradicional o una farmacia en línea, a otro destinatario autorizado o directamente a un paciente. La redistribución, o transferencia, al paciente puede ser realizada a través de un sustituto tal como el médico del paciente o una persona designada autorizada para actuar en nombre del paciente. Esta decisión dependerá de las leyes locales y las regulaciones, y las preferencias culturales.

10 Para obtener reposiciones cuando el sistema de distribución opera a través de Internet, a través de quioscos o en ambientes de computación controlados, tales como la oficina de un médico, se puede autorizar previamente de alguna manera a los pacientes junto con su proveedor de atención médica y al fabricante para hacer un repedido directamente en línea o hacer que el producto les sea distribuido a través de la parte que proporcionó la receta original, por ejemplo, una farmacia. Como alternativa, el paciente puede comunicarse con la oficina de su médico y pedirle que autorice una recarga, lo que el consultorio del médico puede hacer utilizando enlaces de telecomunicaciones establecidos con el fabricante o distribuidor.

Otros ejemplos adicionales de cómo este sistema podría operar son los siguientes:

15 a) El grupo que acopia componentes ensambla componentes para dar el producto final y transfiere producto al paciente o a un representante del paciente.

b) Una organización o proveedor de cuidados médicos comunica una receta a un grupo que acopia componentes, el cual ensambla producto final y lo transfiere al paciente o a un representante del paciente.

c) El paciente o su representante legal se comunica con un acopio de los componentes del grupo, que preparan producto final y la transfiere directamente al paciente o a un representante del paciente.

20 Los tipos de sustancias activas y concentraciones de las mismas que pueden ser empleados en esta invención son ilimitados, salvo por las limitaciones originadas por las cuestiones de buena práctica médica, y el derecho y la regulación.

25 Como cuestión práctica, se espera que la concentración de los componentes individuales de fármacos y productos nutricionales que se utilice en esta invención sea comparable a las desarrolladas por el innovador como productos independientes. Por lo general, un medicamento es fabricado en diferentes concentraciones con el fin de acomodarse al tratamiento de diferentes grados de gravedad de la enfermedad, o bien para acomodarse a limitaciones por edad, sexo y tamaño. Por ejemplo, las estatinas se proporcionan en forma de comprimidos en un intervalo de concentraciones para hacer frente al hecho de que algunos pacientes sólo necesitan una pequeña cantidad y otros necesitan una gran cantidad del fármaco debido a un caso más grave de hiperlipidemia. O bien, en el caso de medicamentos para menores, dado que el paciente tiene una masa corporal mucho menor, la dosis debe ser reducida para evitar una sobredosis del paciente pediátrico. La selección de las concentraciones específicas a fabricar como componentes individuales dependerá del o los resultados de la investigación básica y de la investigación de desarrollo que soporta la salida del medicamento al mercado. En el caso de los suplementos nutricionales, se pueden tener en cuenta los usos generalmente aceptados y la regulación como guía en la selección de una concentración apropiada de estos tipos de sustancias activas.

35 Las sustancias activas incluyen fármacos, suplementos nutricionales, vacunas, terapias génicas, cualquier cosa que se pueda utilizar en el mantenimiento de la salud o para curar la enfermedad. Como ejemplo, a continuación se ofrece una lista de fármacos actualmente disponibles que pueden ser combinados en dos o más permutaciones para prevenir o tratar enfermedades:

40 Antiviricos

Agenerase - antirretrovírico, cápsula de 50 mg

Epivir - en VIH y hepatitis B, 150/300 mg de Epivir, en VHB (virus de la hepatitis B crónica) y VIH, 400 mg de Epivir + Retrovir

45 Epzicom - VIH, 600 mg de abacavir, 300 mg de lamivudina + 3^{er} fármaco (Retrovir) = Trizivir, abacavir, lamivudina, zidovudina o estavudina

Zidovudina, lamivudina, didanosina

Tenofovir, didanosina

Estavudina, didanosina

Lexiva - 1400 mg b.i.d., + ritonavir 100 mg y 200 mg

50 Retrovir - 300 mg b.i.d.

Telzir - VIH, 100 mg, con ritonavir a dosis bajas o combinación de Telzir + lopinavir + ritonavir

ES 2 401 434 T3

Trizivir - 1 comprimido b.i.d., abacavir (Ziagen), lamivudina (Epivir), zidovudina (Retrovir)

Valtrex - herpes, 500, 1.000 mg

Zovirax - herpesvirus, cápsula de 200 mg, 400 y 800 mg comprimidos

Ziagen - VIH sistémico 300 mg de abacavir

5 Antibióticos

Albenza - antihelmíntico de amplio espectro 200 mg (contra lombrices)

Amoxil - 500/875 mg con claritromicina + lansoprazol, omeprazol 20 mg b.i.d, 500 mg de amoxicilina q.i.d., metronidazol 250 mg q.i.d. contra Helicobacter pylori

Augmentin - comprimidos de 375, 625 mg, dosis pediátrica 156 mg o 312 mg

10 Ceftin - antibiótico, comprimido de 250 mg o 500mg + doxiciclina para enfermedad de Lyme en fase crónica

Floxapen - antibiótico ideal para pacientes en diálisis o post-operatorio, cápsulas de 250 y 500 mg

Darprim - malaria aguda con sulfadoxina, comprimido ranurado de 25 mg

Grisovin - antifúngico para la tiña cuando la pomada es ineficaz

Halfan - antipalúdico comprimido de 250 mg - interactúa con fármacos que prolongan el QTc

15 Malarone - antipalúdico tomado durante 3 días, seguido de 30 mg de primaquina, 250 mg de atovaquona, 100 mg de proguanil, dosis pediátrica seguida de 62,5 mg de atovaquona, 25 mg de proguanil

Septtrin - antibiótico, sulfametoxazol/trimetoprima,

Oncología

20 Alkeran - mieloma (reduce las células de la médula ósea), adenocarcinoma de ovario, 2 mg aumentando la dosis con prednisona

Hycamtin - cáncer de ovario

Leukeran - leucemia, linfoma, 2 mg

Lanvis - leucemia aguda, comprimido de 40 mg

Throquanise - leucemia no linfocítica, 40 mg

25 Zofran - previene la náusea y vómito asociados con la quimioterapia

Psiquiatría

Eskalith - 450 mg SR, inactivo con AINE y COX2

Parnate - depresión mayor sin melancolía (meditación morbosa persistente en un problema), 10 mg

Paxil

30 Wellbutrin

Lamictal

Thorazine - antipsicótico, comprimidos de 10, 25, 50, 100, 200 mg

Zyban - bupropión, para dejar de fumar, 150 mg

Digestivo

35 Zyloric - dosis recomendada para la gota 100 mg - 600 mg, presentado como 100 mg y 300 mg

Lotronex 0,5 y 1,0 mg síndrome de intestino irritable

Pylorid - anti-Helicobacter pylori con antibiótico

Tagamet - antagonista H2, comprimidos de 300, 400, 800 mg

Zantac - úlcera duodenal/gástrica, comprimidos de 25, 150 mg

Entereg - íleo postoperatorio, antagonista de receptor opioide mu, alivio del dolor sin estreñimiento (alvimopan)

Dolor

5 Amerge - cefaleas de migraña, 1 mg b.i.d. como profilaxis para la migraña, 2.5 mg u.i.d. o b.i.d. para cefaleas en racimo

Amerge + 599 - posible aplicación para náuseas

Amerge + Zofran - posible aplicación para náuseas

Relafen - dolor, artritis, 500 mg y 750 mg

Imitrex - migraña, 35, 70, 140 mg

10 Urología

Doralese - hiperplasia benigna de próstata, 20 mg hasta 100 mg (20 mg x 5)

Doralese + vardenafilo - crecimiento del cabello sin disfunción eréctil

Dutasterida/tamsulosina - combinación para HPB

SNC

15 Requip - Parkinson, piernas inquietas

Esquelético

Boniva - osteoporosis, comprimidos de 2,5 mg

Diabético

Avandia - rosiglitazona, tipo II, 4, 8 mg

20 Avandamet - metformina > 1.000 mg, (0,1 - 8 mg de rosiglitazona combinación) + glibenclamida, acarbosa, sulfonilurea

Cardíaco

Lanoxin - glicósidos cardíacos (digoxina) 125 mcg y 250 mcg + Coreg u.i.d. = 14 - 16% conc. de pico/valle;

25 Coreg - 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50 mg + cimetidina, área bajo la curva en estado estacionario en 30% sin cambio en Cmax y combinación de antihipertensivos especialmente diuréticos tipo tiazida

Dyazide (hidoclorotiazida/ triamtereno) + Coreg

Antirrechazo

Imuran - inmunosupresor para el trasplante de órganos, ideal con corticosteroides

Pulmonar

30 Volmax - asma nocturno, 4 y 8 mg

Musculoesquelético y medicamentos contra el dolor

Diclofenaco potásico

Diclofenaco sódico

Etodolaco/XL

35 Ibuprofeno

Ketoprofeno

Nabumetona

Naproxeno/sódico

Oxaprozina

Piroxicam

Salsalato

Sulindaco

5 Relajantes del músculo esquelético

Dantrium (dantroleno)

Flexeril (ciclobenzaprina)

Lioresal (baclofeno)

Norflex (orfenadrina)

Parafon Forte (clorzoxazona)

Robaxin (metocarbamol)

Skelaxin (metaxalona)

Soma (carisoprodol)

Zanaflex (tizanidina)

baclofeno

clorzoxazona

ciclobenzaprina

metocarbamol

Opiáceos de actuación prolongada

Avinza (sulfato de morfina ER)

Duragesic (fentanilo transdérmico)

Kadian (morfina SR)

Levo-Dromoran (levorfanol)

MS Contin (morfina SR)

Oxycontin (oxicodona ER)

levorfanol

metadona

morfina SR

Fármacos para tratar la cefalea (triptanes)

Amerge	(almotriptan)
Axert	(naratriptan)
Frova	(frovatriptan)
Imitrex comprimidos	(sumatriptan)
Maxalt MLT	(rizatriptan)
Zomig/ZMT	(zolmitriptan)
Imitrex inyectable	(sumatriptan)
Imitrex nebulización nasal	(sumatriptan)
Maxalt	(rizatriptan)

Diabetes y fármacos endocrinos

clorpropamida

tolazamida

tolbutamida

Medicamentos con marca no preferidos

Amaryl (glimepirida)

Diabenese (clorpropamida)

DiaBeta (gliburida)

Glucotrol (glipizida)

Glynase (gliburida micronizada)

Tolinase (tolazamida)

Micronase (gliburida micronizada)

Orinase (tolbutamida)

Prandin (repaglinida)

Starlix (nateglinida)

gliburida

glipizida

Inhibidores de ECA

Captopril

5 Enalapril

Lisinopril

Altace (ramipril)

Suplementos Nutricionales

10 Se pueden incorporar suplementos nutricionales en estas preparaciones "polipíldora". Son ejemplos de los mismos suplementos de ácido fólico y/o de vitamina B₁₂ para reducir los niveles de homocisteína en la sangre, ya que esta última es un factor de riesgo conocido para la enfermedad cardiovascular. Se pueden combinar uno de éstos o bien

ambos, con uno o más fármacos para el tratamiento de factores de riesgo cardiovascular, tales como una estatina, un inhibidor de la agregación plaquetaria tal como un AINE, un fármaco que reduce la absorción de colesterol en el intestino, o un medicamento para controlar la presión arterial.

Discusión de los componentes y productos finales

5 Se pueden preparar productos personalizados, o a medida, utilizando cualquier tipo y forma de sistema de suministro farmacéutico. Sin embargo, en la práctica, las formas sólidas son las más simples y más fáciles con las que trabajar, y la mayoría de los fármacos se fabrican en una forma farmacéutica sólida, entre ellas las cápsulas de gelatina de envoltura dura. Con fines ilustrativos, se ofrece a continuación una discusión más completa de las formas farmacéuticas sólidas:

10 Los formuladores farmacéuticos han creado un importante cuerpo de técnica dirigido a formas farmacéuticas sólidas para uso oral. Véanse, por ejemplo, las cápsulas multi-compartimiento, con inclusión de aquellas del tipo en donde cada compartimiento tiene diferentes características de liberación del fármaco o bien contiene una sustancia medicamentosa o formulación diferente: documentos US 4738724 (Warner-Lambert), US 5672359 (University of Kentucky), US 5443461 (Alza Corp.), WO 9516438 (Cortecs Ltd.), WO 9012567 (Helminthology Inst.), DE-A-3727894, BE 900950 (Warner-Lambert), FR 2524311, NL 7610038 (Tapanhony NV), FR 28646 (Pluripharm), US 3228789 (Glassman), y US 3186910 (Glassman), entre otros. El documento US 4738817 describe una cápsula multi-compartimiento con una construcción similar a las de los documentos US 3228789 y 3186910 hecha de una gelatina plastificada con agua.

20 Son también conocidas formas farmacéuticas que comprenden una matriz de un polímero sólido, en la cual se encuentra dispersada, embebida o disuelta como una solución sólida, una sustancia medicamentosa. Tales matrices pueden formarse por un proceso de moldeo por inyección. Esta tecnología se discute en Cuff G. y Raouf F., Pharmaceutical Technology, Junio 1998, páginas 96-106. Algunas formulaciones específicas para tales formas farmacéuticas están descritas, por ejemplo, en los documentos US 4,678,516; US 4,806,337; US 4,764,378; US 5,004,601; US 5,135,752; US 5,244,668; US 5,139,790; US 5,082,655, entre otros, en los cuales se utiliza una matriz de polietilenglicol ("PEG") y las formas farmacéuticas sólidas son preparadas mediante moldeo por inyección.

25 Más en particular, véase las solicitudes PCT publicadas similares WO 01/08666 y WO 2004/010978.

La primera solicitud (documento WO 01/08666) describe una forma farmacéutica que comprende dos o más sub-unidades conectadas que cuando se ensamblan son particularmente adecuadas para la administración por vía oral. Más en particular, esta forma de dosificación farmacéutica comprende una pluralidad de compartimientos de cápsula, cada uno delimitado y separado físicamente de al menos un compartimiento adyacente por una pared hecha de un material polímero farmacéuticamente aceptable, estando conectados entre sí los compartimientos adyacentes en la forma farmacéutica ensamblada, y siendo retenidos juntos por la conexión al menos antes de la administración a un paciente, en donde uno o más de los compartimientos contienen un ingrediente activo, y en donde la conexión es proporcionada por una soldadura entre partes de la forma farmacéutica ensamblada, convenientemente entre partes inmediatamente adyacentes.

40 En la forma farmacéutica ensamblada de esta primera realización hay al menos dos, por ejemplo tres, de tales compartimientos de cápsula. En la forma farmacéutica ensamblada pueden estar dispuestos linealmente tres o más de tales compartimientos, por ejemplo en una disposición que comprende dos compartimientos finales en extremos opuestos de la línea, y uno o más compartimientos intermedios. Convenientemente, puede haber dos de tales compartimientos de cápsula.

45 En una segunda realización de la presente invención, la forma de dosificación farmacéutica comprende una pluralidad de sub-unidades que contienen medicamentos, conectadas entre sí en la forma farmacéutica ensamblada, y que están retenidas juntas por la conexión al menos antes de la administración a un paciente, siendo al menos una de las sub-unidades una sub-unidad sólida que comprende una matriz sólida de un polímero que contiene una sustancia medicamentosa, siendo el polímero soluble, dispersable o desintegrable en el ambiente gastrointestinal del paciente para liberar de ese modo el fármaco, y en donde la conexión es proporcionada por una soldadura entre partes de la forma farmacéutica ensamblada.

50 En una forma de dicha segunda realización precedente, todas las sub-unidades de la forma farmacéutica de la presente invención pueden ser sub-unidades sólidas, por ejemplo, dos o más de tales sub-unidades sólidas, por ejemplo, tres de tales sub-unidades sólidas.

En otra forma de la segunda realización, una o más de las sub-unidades comprenden una sub-unidad sólida, y una o más de las otras sub-unidades pueden comprender un compartimiento de cápsula delimitado por una pared hecha de un material polímero farmacéuticamente aceptable, conteniendo uno o más de los mencionados compartimientos de cápsula una sustancia medicamentosa.

55 Tal como se describe en la memoria descriptiva del documento WO 01/08666, en la forma farmacéutica ensamblada puede haber al menos dos sub-unidades. Tal forma farmacéutica ensamblada puede comprender tres o cuatro sub-unidades que comprenden uno, dos o tres sub-unidades sólidas, en combinación con, de manera

independiente, una, dos o tres sub-unidades de cápsula. En la forma farmacéutica ensamblada pueden estar linealmente dispuestas tres o más de tales sub-unidades en una disposición que comprende dos sub-unidades finales en extremos opuestos de la línea, y una o más sub-unidades intermedias. Por ejemplo tal forma de dosificación ensamblada puede comprender una sub-unidad sólida conectada a un compartimiento de cápsula; una sub-unidad sólida entre dos compartimientos de cápsula finales; un compartimiento de cápsula final, un compartimiento de cápsula intermedio y una sub-unidad sólida final; un compartimiento de cápsula final, una sub-unidad sólida intermedia y una sub-unidad sólida final; o bien un compartimiento de cápsula intermedio entre dos sub-unidades sólidas finales. Una forma farmacéutica ensamblada de cuatro de tales sub-unidades puede comprender dos sub-unidades sólidas finales, una sub-unidad sólida intermedia y un compartimiento de cápsula intermedio. Como alternativa, puede comprender dos sub-unidades sólidas finales con dos sub-unidades de cápsula intermedias, u otras combinaciones de sub-unidades.

En la forma farmacéutica ensamblada, las sub-unidades adyacentes, sean compartimientos de cápsula, sub-unidades sólidas o sus combinaciones, están conectadas entre sí por medio de una soldadura en la zona en la cual están en contacto dos partes, por ejemplo sub-unidades, adyacentes de la forma farmacéutica, por ejemplo una soldadura térmica, una soldadura ultrasónica o por inducción, o una soldadura mediante adhesivo (por ejemplo adhesivos curables, tales como adhesivo curable por UV). Se puede lograr una soldadura térmica, por ejemplo, poniendo las sub-unidades en contacto adyacente y aplicando un calentamiento localizado, producido por ejemplo dirigiendo un rayo láser o un chorro fino de gas caliente, por ejemplo nitrógeno, a la zona en la cual están en contacto dos sub-unidades adyacentes. En la soldadura térmica, por inducción y ultrasónica, normalmente se produce la fusión localizada de los materiales de partes adyacentes de la forma farmacéutica que están en contacto, y con la posterior solidificación de los materiales se forma una unión entre las partes adyacentes. Se puede lograr una soldadura por adhesivo mediante la aplicación de un adhesivo (por ejemplo adhesivos curables, tales como adhesivo curable por UV) a partes de la forma farmacéutica que estén en contacto cuando la forma de dosificación está ensamblada y, después hacer o dejar que el adhesivo se endurezca.

La forma farmacéutica multi-componente de la presente invención es particularmente adecuada para ser fabricada mediante soldadura por ultrasonido.

La soldadura ultrasónica es una técnica conocida que implica el uso de energía sonora de alta frecuencia para reblandecer o fundir un material termoplástico en el sitio donde se requiere una unión con el material. Por ejemplo, se encontrará una descripción general de la soldadura por ultrasonido en la publicación "Ultrasonic Welding of Thermoplastics" (TWI Ltd., Abington, Cambridgeshire, GB, (1997)). Se mantienen juntas mediante presión las partes a unir, y después se someten a vibraciones ultrasónicas, generalmente a una frecuencia de 20 a 40 kHz. El mecanismo real responsable de la generación de calor en el sitio de unión no está completamente elucidado. Una máquina de soldadura ultrasónica comprende cinco componentes principales, a saber una fuente de alimentación, un sistema de control, un cabezal de soldadura, elementos para sujetar las piezas a soldar, y un sistema para aplicar la presión requerida. La fuente de alimentación convierte la electricidad en energía eléctrica de alta frecuencia que acciona un transductor, por ejemplo un transductor piezoeléctrico, que convierte la energía eléctrica, procedente por ejemplo de la red eléctrica, en energía mecánica, es decir, energía ultrasónica. Entre el transductor y las piezas a soldar se encuentra un sistema de refuerzo y bocina, que es un componente generalmente metálico que sirve para amplificar las ondas ultrasónicas (la bocina de refuerzo), transmitir la presión de pinzamiento, y suministrar la energía sónica a la pieza a soldar (el sonotrodo o bocina de soldadura). Para conseguir una soldadura ultrasónica satisfactoria es importante el diseño cuidadoso de las piezas a soldar y la disposición del equipo de soldadura.

Las partes adyacentes de la forma farmacéutica de la presente invención pueden tener características que faciliten la conexión de las partes entre sí, en particular para ayudar o complementar la soldadura.

Por ejemplo, las partes, por ejemplo sub-unidades, adyacentes de la forma farmacéutica en sí pueden tener regiones sustancialmente planas de su superficie que pueden ser puestas en contacto y después se puede formar la soldadura, o bien pueden tener regiones de su superficie con formas complementarias, preferiblemente formas interconexas, que facilitan así la conexión de sub-unidades mediante el acoplamiento de estas piezas con forma complementaria.

De manera preferible, adicional o alternativa, las sub-unidades adyacentes pueden estar provistas de, respectivamente, primeras y segundas partes conectables tales que la primera parte conectable de una sub-unidad pueda conectar con la segunda parte conectable de una parte adyacente de la forma farmacéutica. Esta interconexión puede contribuir a la resistencia de la unión conseguida mediante la soldadura, o bien, de manera adicional o alternativa, puede ayudar a sujetar juntas piezas adyacentes de la forma farmacéutica antes de, y en preparación a, que se forme la soldadura, y contribuye a mantener juntas las sub-unidades adyacentes, a saber por medio de una retención por fricción, por encaje a presión, a rosca u otro tipo de ajuste entre las partes conectables. Las partes conectables pueden ser tales que faciliten el montaje en conjunto de las sub-unidades en configuraciones preferidas. La parte o partes conectables de una o más sub-unidades pueden ser tales que conecten sólo con una parte conectable correspondiente de otras sub-unidades seleccionadas, pero no con partes conectables no correspondientes de otras sub-unidades. Como alternativa, las partes conectables de las sub-unidades pueden ser comunes e intercambiables, a fin de que las sub-unidades puedan ser conectadas entre sí en un amplio abanico de combinaciones. Esto significa, entre otras cosas, que compartimientos de cápsula o sub-unidades sólidas que por lo

demás son diferentes pueden tener partes mutuamente conectables, de manera que puedan ser conectados entre sí los diferentes compartimientos de cápsula o sub-unidades sólidas en diferentes combinaciones de sub-unidades sólidas o sub-unidades sólidas y compartimientos de cápsula.

5 En otra realización, las respectivas primera y segunda partes conectables pueden ser partes respectivamente entrelazantes. Así, la primera o segunda parte puede ser una parte hembra, y la correspondiente segunda o primera parte conectable puede ser una parte macho correspondiente, que encaja en la hembra con una retención por fricción, por encaje a presión, a rosca u otro tipo de ajuste entrelazante. Si, por ejemplo, estas partes macho y hembra son comunes, entonces cualquier parte macho de cualquier sub-unidad sólida o compartimiento de cápsula podrá interconectarse con cualquier parte hembra de otra sub-unidad sólida o compartimiento de cápsula.

10 En un ajuste por fricción, por ejemplo la parte macho puede ser ligeramente mayor que la hembra, de manera que hace falta aplicar fuerza contra la resiliencia natural y fricción de contacto entre las piezas macho y hembra para hacer que el macho entre en la hembra, y se necesite aplicar una fuerza similar para separarlos. En un ajuste por encaje a presión, por ejemplo, las partes macho y hembra pueden estar provistas, respectivamente, de una concavidad y una convexidad correspondiente, por ejemplo una cresta y un surco, que enganchan entre sí cuando las partes son forzadas una con otra, contra la resiliencia natural de las partes. Tales cresta y surco pueden comprender por ejemplo un cordón y ranura cooperantes circunferenciales o parcialmente circunferenciales, por ejemplo situados sobre la circunferencia de una parte macho y hembra conectable.

15 La descripción anterior proporciona una manera de preparar componentes y ensamblarlos en un producto final a medida. Para otra forma de crear componentes y ensamblarlos en un producto final, véase la descripción que figura en el documento WO 2004/010978.

20 Para otra ilustración más de un medio para preparar producto a partir de componentes, se remite a las Figuras 1-6 adjuntas que se discuten en detalle a continuación. Estas realizaciones proporcionan los recursos para producir componentes que comprenden un fármaco en dos o más concentraciones por componente, y los medios para ensamblarlos en un producto final para el paciente, suministrando así una pluralidad de agentes activos personalizados a las necesidades de un paciente individual.

Discusión de los dibujos

Haciendo referencia a los dibujos, y en particular a las Figuras 1 y 3, se muestra una realización preferida del producto farmacéutico y se designa en general por el número de referencia 10. El producto 10 tiene una parte superior 20, una parte inferior 30 y una parte media 40. Las partes superior, inferior y media 20, 30 y 40 forman tres componentes distintos. Estos componentes se pueden formar por compresión para producir comprimidos, aunque la presente invención contempla el uso de otros métodos y procesos para formar los componentes individuales.

35 Las partes superior, inferior y media 20, 30 y 40 pueden incluir excipientes, por ejemplo dentro de la matriz del núcleo, para controlar las tasas de liberación de las tres porciones. También puede estar revestida una o varias (o ninguna) de las porciones superior, inferior y media 20, 30 y 40, por ejemplo mediante un procedimiento de revestimiento convencional, con sistemas de revestimiento diferentes con funcionalidades diversas, para controlar adicionalmente la tasa de liberación de cada una de las tres partes.

40 Las partes superior, inferior y media 20, 30 y 40 están provistas de formas entrelazantes, lo que permite la liberación del agente activo desde todas las tres partes y refuerza la conexión entre las partes. Las partes superior, inferior y media 20, 30 y 40 están preferiblemente conectadas sin posibilidad de liberación, es decir, fijo entre sí, con el fin de suministrar múltiples agentes activos mediante el uso de un único dispositivo de o vehículo administración.

Las partes superior, inferior y media 20, 30 y 40 pueden estar conectadas mediante diversos métodos, tales como, por ejemplo, el uso de colas o adhesivos, polímeros, ceras; métodos, estructuras o medios mecánicos; aplicación de energía; y cualquier combinación de tales métodos.

45 Los métodos de conexión, y los componentes utilizados en los mismos, pueden incluir polímeros tales como PEG o HPMC, gelatinas tales como Pharmagel; almidón; goma, tal como chicle, savia de látex del árbol de zapote y caucho natural; bases de goma tales como resinas naturales, entre ellas sorva y jelutong; ceras tales como cera de queso (por ejemplo, Paradip®), cera de goma de mascar (por ejemplo, Paramelt®), caucho butílico o de poliisobutileno, cera de abejas, cera de carnauba y cera microcristalina (por ejemplo, Polywax®); adhesivos de calidad alimentaria, tales como adhesivos comestibles a base de azúcar; adhesivos de tipo para sobres de correo; para tintas impresas (como aglutinantes) tales como HPMC y goma laca; colas termofusibles de calidad alimentaria; epoxi; capa cubriente opadry tal cual, o bien humedecida con agua o alcohol (por ejemplo, etanol, metanol, IPA); adhesivos dentales, y películas de disolución rápida o termosensibles.

55 Los métodos de conexión incluyen además métodos mecánicos, tales como, por ejemplo, un mecanismo de pasador de bloqueo; un ajuste por encaje a presión; un ajuste a rosca; una compresión sensible a la presión; un pasador de bloqueo moldeado por inyección; la sujeción por tiras; envoltorio retráctil; y cola de moldeo por inyección. Los métodos de conexión incluyen además la aplicación de energía, por ejemplo, soldadura ultrasónica; láseres; microondas; calor; y soldadura por fricción. No obstante, la presente invención contempla el uso de otros métodos,

estructuras o componentes de conexión que faciliten y/o refuercen la conexión entre las partes superior, inferior y media 20, 30 y 40.

Tal como se muestra en la Figura. 2, la parte superior 20 tiene un rebaje 25 y la parte inferior 30 tiene un rebaje 35. Los rebajes 25 y 35 se extienden preferiblemente hasta la periferia o borde exterior de las partes superior e inferior 20 y 30. Los rebajes 25 y 35 concuerdan con la forma de la parte central 40 de modo que se puede conseguir un ajuste estrecho entre las partes superior, inferior y media 20, 30 y 40 cuando se ensambla el producto 10. En la realización preferida, la parte media 40 tiene una forma ovalada o redonda, aunque la presente invención contempla el uso de otras formas, por ejemplo la forma rectangular, que puede facilitar y reforzar la conexión entre los componentes. El ajuste estrecho entre las partes superior, inferior y media 20, 30 y 40 refuerza la conexión entre los componentes, y también proporciona un producto unificado 10 más agradable estéticamente.

La parte media 40 es más delgada que las partes superior e inferior 20 y 30 de modo que se forma una interfaz o límite entrelazante 50 entre las tres partes cuando están conectadas. La interfaz entrelazante 50 es preferiblemente no lineal, con el fin de proporcionar soporte estructural a través de un enlace mecánico que se forma entre las partes superior, inferior y media 20, 30 y 40. La interfaz entrelazante 50 también aumenta la superficie de contacto entre las partes superior, inferior y media 20, 30 y 40 de manera que hay más superficie para la conexión y se forma un vínculo mayor.

La interfaz entrelazante 50 permite que la parte media 40 quede expuesta, de modo que la porción central también pueda liberar su agente activo a la tasa de liberación deseada. Sin embargo, la presente invención contempla rebajes 25 y 35 que están situados (por ejemplo, centralmente) a lo largo de la parte superior 20 y la parte inferior 30 de tal manera que cuando las tres partes están conectadas, la parte media 40 no está expuesta. En esta realización alternativa, la liberación del agente activo de la parte media 40 dependería del deterioro de una o ambas de las partes superior e inferior 20 y 30 de modo que la parte media quedase eventualmente expuesta.

El producto 10 se forma preferiblemente mediante el uso de una prensa rotativa para comprimir tres núcleos de matriz distintos en las formas deseadas de partes superior, inferior y media 20, 30 y 40. Un bombo de revestimiento, u otro método o medio de revestimiento, puede revestir cualquier número de las partes superior, inferior y media 20, 30 y 40. Las partes superior, inferior y media 20, 30 y 40 se pueden colocar juntas de una manera entrelazada y, utilizando un proceso de unión, tal como uno de los métodos de conexión antes descritos, se pueden conectar las partes para constituir una sola entidad o vehículo de suministro.

Las partes superior, media e inferior 20, 30, y 40 están formuladas independientemente para conseguir una tasa de liberación deseada, por ejemplo una tasa lenta, una tasa media y una tasa instantánea de liberación. De este modo, el producto 10 puede ofrecer tres agentes activos separados con tres diferentes tasas de liberación. Esto permite que el producto 10 se dirija a áreas específicas del tracto gastrointestinal para el suministro de los diversos agentes activos. En el producto 10, la parte superior 20 tiene una tasa de liberación media, la parte inferior 30 tiene una tasa de liberación lenta y la parte central 40 tiene una tasa de liberación inmediata. Sin embargo, la presente invención contempla el uso de otras tasas de liberación para uno o más de los componentes del producto 10 o cualquiera de las otras realizaciones que se describen en la presente memoria.

El producto 10 proporciona múltiples agentes activos que son independientes entre sí, en una sola entidad para lograr un producto para terapia de combinación. El revestimiento de una o varias (o ninguna) de las partes superior, inferior y media 20, 30 y 40 proporciona, además, control sobre las tasas de liberación de los agentes activos. El uso de tres componentes diferentes para las partes superior, inferior y media 20, 30 y 40, en combinación con el revestimiento de cada uno de los componentes, permite que el producto 10 proporcione seis modos diferentes de liberación en los diferentes tramos del tracto gastrointestinal. Además, incluso agentes activos incompatibles se pueden suministrar mediante el empleo de un único vehículo, es decir, el producto 10.

Haciendo referencia a las Figuras 3 y 4, se muestra una segunda realización del producto farmacéutico y se designa en general por el número de referencia 100. El producto 100 tiene una parte externa 120, una parte intermedia 130 y una parte interna 140 que forman tres componentes distintos, y que pueden ser formados por compresión para producir comprimidos.

De modo similar al producto 10, las partes externa, intermedia e interna 120, 130 y 140 pueden incluir excipientes para controlar las tasas de liberación individuales y también pueden estar revestidos para controlar adicionalmente las tasas de liberación. Las porciones externa, intermedia e interna 120, 130 y 140 están alineadas concéntricamente cuando están conectadas o ensambladas, quedando expuestas las porciones superiores e inferiores de las partes intermedia e interna, lo que permite la liberación del agente activo de todas y cada una de las tres partes. La alineación concéntrica de las partes externa, intermedia e interna 120, 130 y 140 incrementa el área de la superficie que se encuentra entre las mismas, lo que refuerza su conexión.

Las partes externa, intermedia e interna 120, 130 y 140 se pueden conectar mediante diversos métodos, tales como, por ejemplo, colas o adhesivos; polímeros; ceras; métodos, estructuras o medios mecánicos; por aplicación de energía; y cualquier combinación de dichos métodos, incluidos los métodos descritos con anterioridad con respecto al producto 10 y/u otros métodos, estructuras o ingredientes fijadores que faciliten o refuercen la conexión entre las partes.

- Las partes externa, intermedia e interna 120, 130 y 140 está formuladas de manera independiente para conseguir una tasa de liberación deseada, por ejemplo, una tasa media, una tasa lenta y una tasa inmediata, y son comprimidas cada una para crear la forma de anillo o rosquilla deseada para las partes externa e intermedia y la forma cilíndrica para la parte interna. Las partes externa, intermedia e interna 120, 130 y 140 pueden estar revestidas con un sistema de revestimiento funcional para controlar adicionalmente la tasa de liberación, y los tres componentes se encuentran encajados mutuamente en una alineación concéntrica. En el producto 100, la parte interna 140 tiene una tasa de liberación inmediata, la parte intermedia 130 tiene una tasa de liberación media y la parte externa 140 tiene una tasa de liberación lenta. No obstante, la presente invención contempla el uso de otras tasas de liberación.
- Haciendo referencia a las Figuras 5 y 6, se muestra una tercera realización del producto farmacéutico que se designa en general con el número de referencia 200. El producto 200 tiene una parte superior 220, una parte inferior 230 y una parte interna 240 que forman tres componentes distintos, que se pueden formar por compresión para producir comprimidos.
- De modo similar a los productos 10 y 100, las partes superior, inferior e interna 220, 230 y 240 pueden incluir excipientes para controlar las tasas de liberación y también pueden estar revestidas para controlar mejor las tasas de liberación. La parte superior 220 se asienta sobre la parte inferior 230, mientras que la parte interna 240 está situada en orificios centrales 25 y 35 de las partes superior e inferior. Las partes superior, inferior e interna 220, 230 y 240 quedan todas expuestas, lo que permite la liberación del agente activo de cada una de las tres partes.
- Las partes superior, inferior e interna 220, 230 y 240 pueden conectarse mediante diversos métodos, tales como, por ejemplo, colas o adhesivos; polímeros; ceras; métodos, estructuras o medios mecánicos; por aplicación de energía; y cualquier combinación de tales métodos, incluidos los métodos descritos anteriormente en relación con el producto 10 y/u otros métodos, estructuras o ingredientes de fijación que faciliten o refuercen la conexión entre las partes.
- Las partes superior, inferior e interna 220, 230 y 240 están formuladas independientemente para conseguir una tasa de liberación deseada, por ejemplo una tasa media, una tasa lenta y una tasa inmediata. Cada una de las partes superior, inferior e interna 220, 230 y 240 han sido comprimidas para recibir las formas de anillo o rosquilla deseadas para las porciones superior e inferior, y la forma cilíndrica de la parte interna, que permite la alineación de las tres partes. Las partes superior, inferior e interna 220, 230 y 240 pueden estar revestidas con un sistema de revestimiento funcional para controlar adicionalmente la tasa de liberación y los tres componentes están entrelazados entre sí. En el producto 200, la porción interna 240 tiene una tasa de liberación inmediata, la porción inferior 230 tiene una tasa de liberación media y la porción superior 240 tiene una tasa de liberación lenta. No obstante, la presente invención contempla el uso de otras tasas de liberación para los diferentes componentes.
- Aunque cada uno de los productos 10, 100 y 200 procura tres componentes separados, la presente invención contempla el uso de cualquier número de componentes que estén interconectados para proporcionar un vehículo de suministro único para una pluralidad de agentes activos. Debe entenderse que la presente invención no está limitada por el tipo o la forma de agente activo o por el tipo o la forma de producto farmacéutico o para-farmacéutico.
- Los productos 10, 100 y 200 tienen formas entrelazantes particulares, que facilitan la formación de la entidad de suministro o vehículo únicos resultantes. Sin embargo, la presente invención contempla el uso de otras formas entrelazantes para la pluralidad de componentes, así como otras formas del producto resultante, que permitan el suministro de una pluralidad de componentes en un vehículo de suministro único, tales como, por ejemplo, una estructura de encaje por presión, una estructura a rosca o una estructura de bloqueo por pasador.
- La presente invención contempla un vehículo o entidad de suministro que tiene una pluralidad de componentes que son selectivamente conectables entre sí, por ejemplo, mediante ajuste por encaje a presión con posibilidad de liberación, o alguna otra conexión con posibilidad de liberación. La presente invención contempla además un vehículo o entidad de suministro que tiene una pluralidad de componentes que están conectados selectivamente a través del uso de una conexión sin posibilidad de liberación, tal como, por ejemplo, un ajuste por encaje a presión sin posibilidad de liberación.
- Preferiblemente, los productos 10, 100 y 200 son ensamblados y conectados mediante un proceso de entrelazamiento automático. El proceso de unión o conexión, y también la velocidad del proceso, permite la fabricación de la forma farmacéutica final a velocidades de elaboración comerciales. El proceso de compresión utilizado en la formación de productos 10, 100 y 200, así como las formas generadas, se entrelazan de manera que preferiblemente aparecen como una entidad o vehículo de suministro.
- Los productos 10, 100, y 200 son fabricados mediante el empleo de compresión para formar los componentes individuales. Sin embargo, la presente invención contempla la formación de los diferentes componentes también por otros métodos. Al formar este comprimido multi-componente (por ejemplo, tres componentes distintos que forman un producto multi-funcional), la forma farmacéutica final puede tener hasta 6 modos posibles de liberación (y más cuando se utilizan más componentes) en los diferentes tramos del tracto gastrointestinal humano. Los productos 10, 100 y 200 son consumidos como una sola entidad y se desplazan a través del tracto gastrointestinal humano, realizando cada componente la liberación a través del revestimiento funcional y las matrices del núcleo. Esto permite

dirigirse a cada uno de los sitios de bio-disponibilidad deseados, y controlar la tasa de liberación de los diferentes componentes y sus agentes activos.

5 La presente invención ha sido así descrita con referencia particular a los comprimidos y píldoras ilustrativos, pero será obvio que pueden efectuarse diversos cambios y modificaciones a estos comprimidos y píldoras cuando se preparan tabletas y píldoras a medida utilizando los métodos descritos en la presente memoria.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de tratamiento personalizado para diabéticos con riesgo cardiovascular (síndrome metabólico)

10 En los años 60 y 70 los investigadores de la salud comenzaron a documentar una agrupación de elementos de riesgo cardiovascular en algunos pacientes de los que más tarde se cree que tienen una causa unificadora - la resistencia a la insulina. A esta hipótesis se le dio el nombre de *Síndrome X*. Con el tiempo el nombre se transformó en la expresión *Síndrome metabólico*.

15 Los componentes clave del síndrome metabólico son la obesidad central, dislipidemia, hipertensión e intolerancia a la glucosa. También se cree que desempeñan un papel importante la inflamación crónica, la pro-coagulación y la fibrinólisis alterada.

20 Si una persona padece un componente del síndrome, se encuentra en un riesgo incrementado de padecer uno o más de los otros. Y cuantos más componentes padezca, mayores son los riesgos para la salud de esa persona. El tabaquismo es un factor de riesgo aumentado. La coexistencia de estas afecciones en el mismo paciente se relaciona con una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular. Los factores de riesgo incluyen el tabaquismo, la alimentación incorrecta, el sedentarismo y la predisposición genética. No todos los pacientes con síndrome metabólico padecerán todos los factores componentes. Diferentes pacientes padecerán diferentes componentes, y con diferentes grados de gravedad o progresión.

25 En la actualidad existen terapias para tratar la mayoría de los componentes, cuando el control de los factores de riesgo no es el óptimo. Están disponibles fármacos para tratar la resistencia a la insulina, ilustrados por las tiazolidindionas. Se pueden emplear las estatinas para tratar la dislipidemia. Asimismo, los inhibidores de la ECA pueden tratar la hipertensión. Estas terapias pueden requerir la ingesta de tres o más píldoras y concentraciones diferentes. La cantidad de cada fármaco recibida por un paciente en particular, con toda seguridad variará de un paciente a otro. Aunque sería ventajoso crear un "polipíldora" para ayudar al cumplimiento de un régimen de tratamiento por parte del paciente, el reto de preparar una polipíldora de dosis fija para cada iteración posible de paciente es un reto importante dado el número posible de combinaciones que tendría que preparar el fabricante original para abordar las preocupaciones de los médicos acerca de las dianas a las cuales deben dirigirse los fármacos y las necesidades específicas del paciente.

30 Como ejemplo, cuando un paciente presenta dos o más de los componentes del síndrome metabólico, un médico puede elegir prescribir 2 o 3 fármacos seleccionados de estatinas, inhibidores de la ECA y fármacos para tratar la resistencia a la insulina. Específicamente, el médico puede elegir prescribir la estatina simvastatina para tratar la dislipidemia, actualmente en una de 4 diferentes concentraciones: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg, un inhibidor de la ECA, el enalapril, para el tratamiento de la hipertensión, que se comercializa en 4 concentraciones diferentes: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg y 20 mg, y/o una tiazolidindiona, Avandia, para tratar la resistencia a la insulina, que se comercializa en 3 concentraciones diferentes: 2 mg, 4 mg y 8 mg.

40 La fabricación de todas las posibles combinaciones dobles y triples de estas concentraciones requiere la fabricación y almacenamiento de un inventario de más de 100 comprimidos para cubrir cada iteración. Sin embargo, si se sigue el método descrito anteriormente en este documento, en una o más de las formas físicas ilustradas, sólo hay que fabricar un inventario de 15 preparaciones diferentes: 5 de simvastatina, 4 de enalapril y 3 de Avandia. Así pues, cuando el médico decide prescribir a su paciente un tratamiento que comprende 5 mg de simvastatina, 20 mg de enalapril y 4 mg de Avandia, el productor necesita sólo tomar del inventario y procesar los tres en forma de una única píldora final. En una segunda visita, el médico podría ajustar uno o más de cada uno de los tres medicamentos según el progreso de la respuesta particular del paciente a la terapia múltiple, enviando una nueva receta al fabricante o distribuidor con instrucciones para producir la nueva combinación a partir de su inventario.

REIVINDICACIONES

1. Un método para proporcionar fármacos y suplementos nutricionales personalizados que comprende los pasos siguientes:

- 5 (a) fabricar o proveer una serie de formulaciones medicamentosas o nutricionales en porciones sólidas (20), (30), (40), (120), (130), (140), (220), (230), (240) que tienen diversas concentraciones de dicho fármaco o un suplemento nutricional, que tienen correspondientes partes conectables por medio de las cuales las porciones (20), (30), (40); (120), (130), (140); y (220), (230), (240) pueden ser conectadas sin posibilidad de separación o fijadas en conjunto para proporcionar un producto (10, 100, 200) que es una preparación final que está en la forma de:
- 10 o bien (A) un producto (10) que tiene una parte superior (20), una parte inferior (30) y una parte media (40), que forman tres componentes distintos, y en donde la parte superior (20) tiene un rebaje (25) y la parte inferior (30) tiene un rebaje (35), y estos rebajes (25, 35) concuerdan con la forma de la parte media (40) de modo que se consigue un ajuste estrecho entre las tres partes (20, 30, 40) cuando el producto (10) está ensamblado y la parte media (40) es más delgada que las partes superior e inferior (20), (30) de modo que
- 15 se forma una interfaz entrelazante (50) entre estas tres partes (20, 30, 40) cuando están ensambladas;
- o bien (B) un producto (100) que tiene una parte externa (120), una parte intermedia (130) y una parte interna (140) que forman tres componentes distintos, estando las partes externa, intermedia e interna (120), (130) y (140) alineadas concéntricamente cuando están conectadas o ensambladas, quedando expuestas las porciones superiores e inferiores de las partes intermedia e interna;
- 20 o bien (C) un producto (200) que tiene una parte superior (220), una parte inferior (230) y una parte interna (240) que forman tres componentes distintos, estando la parte superior (220) asentada sobre la parte inferior (230), mientras que la parte interna (240) está situada en orificios centrales (25) y (35) de las partes superior e inferior, quedando expuestas todas las tres partes superior, inferior e interna (220), (230) y (240);
- 25 (b) hacer acopio de estas partes (20), (30), (40), (120), (130), (140), (220), (230), (240) con un grupo que tiene la capacidad de combinar la partes (20), (30), (40), (120), (130), (140), (220), (230), (240) en un producto acabado (10, 100, 200);
- (c) identificar dos o más medicamentos y/o suplementos nutricionales y la concentración de la serie adaptada a medida para tratar uno o varios requisitos específicos de paciente;
- (d) comunicar esta identificación a dicho grupo;
- 30 (e) a continuación de ello, el grupo combina las partes en productos (10, 100, 200) mediante la conexión de dichas partes conectables, y
- (f) distribuir dichos productos (10, 100, 200) indirecta o directamente al paciente, en donde dichos fármaco y suplementos nutricionales personalizados están destinados a prevenir o tratar enfermedades.
- 35 2. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque las porciones (20), (30), (40); (120), (130), (140); y (220), (230), (240) son formadas por compresión para producir comprimidos.
3. El método según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque la interfaz entrelazante (50) es no lineal y proporciona un soporte estructural por medio de un enlace mecánico formado entre las partes superior, inferior y media (20, 30, 40).
- 40 4. El método según la reivindicación 3, caracterizado porque la interfaz entrelazante (50) permite que la porción media (40) quede expuesta de forma que la porción media (40) también sea capaz de liberar su agente activo a la tasa de liberación deseada.
5. El método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dichas partes conectadas (20), (30), (40); (120), (130), (140); (220), (230), (240) están conectadas en el producto (10, 100, 200) por un método seleccionado de colas o adhesivos, polímeros, ceras; métodos, estructuras o medios mecánicos; aplicación de energía; y cualquier combinación de tales métodos.
- 45

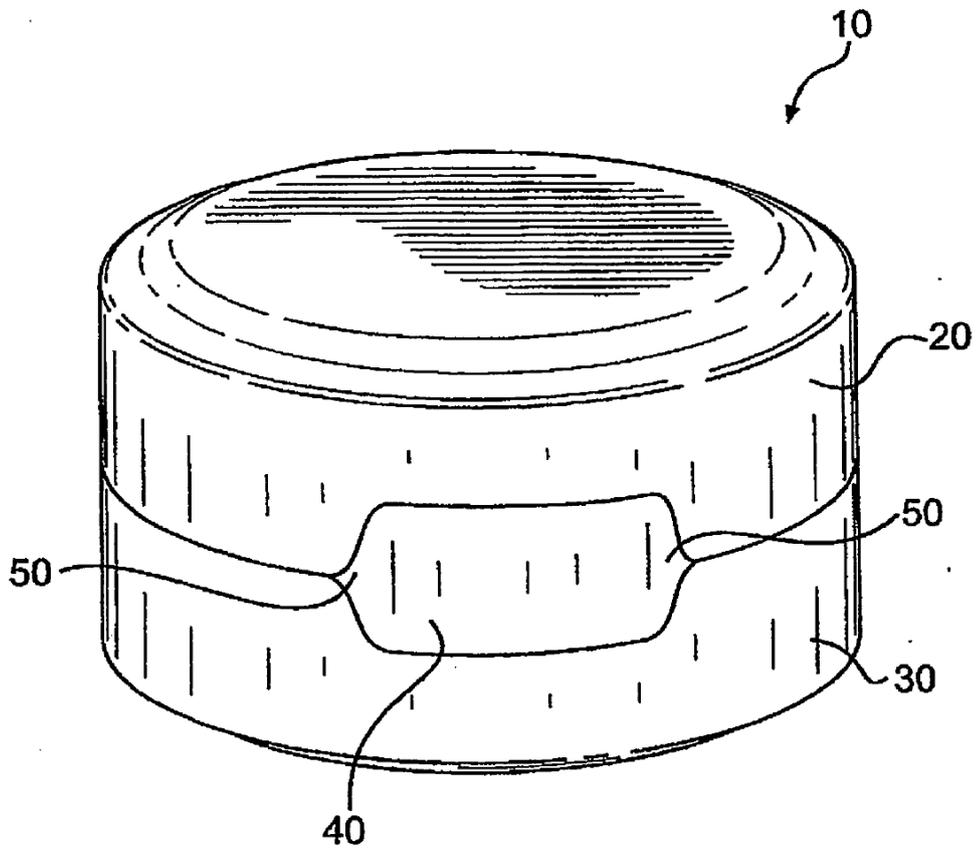


FIG. 1

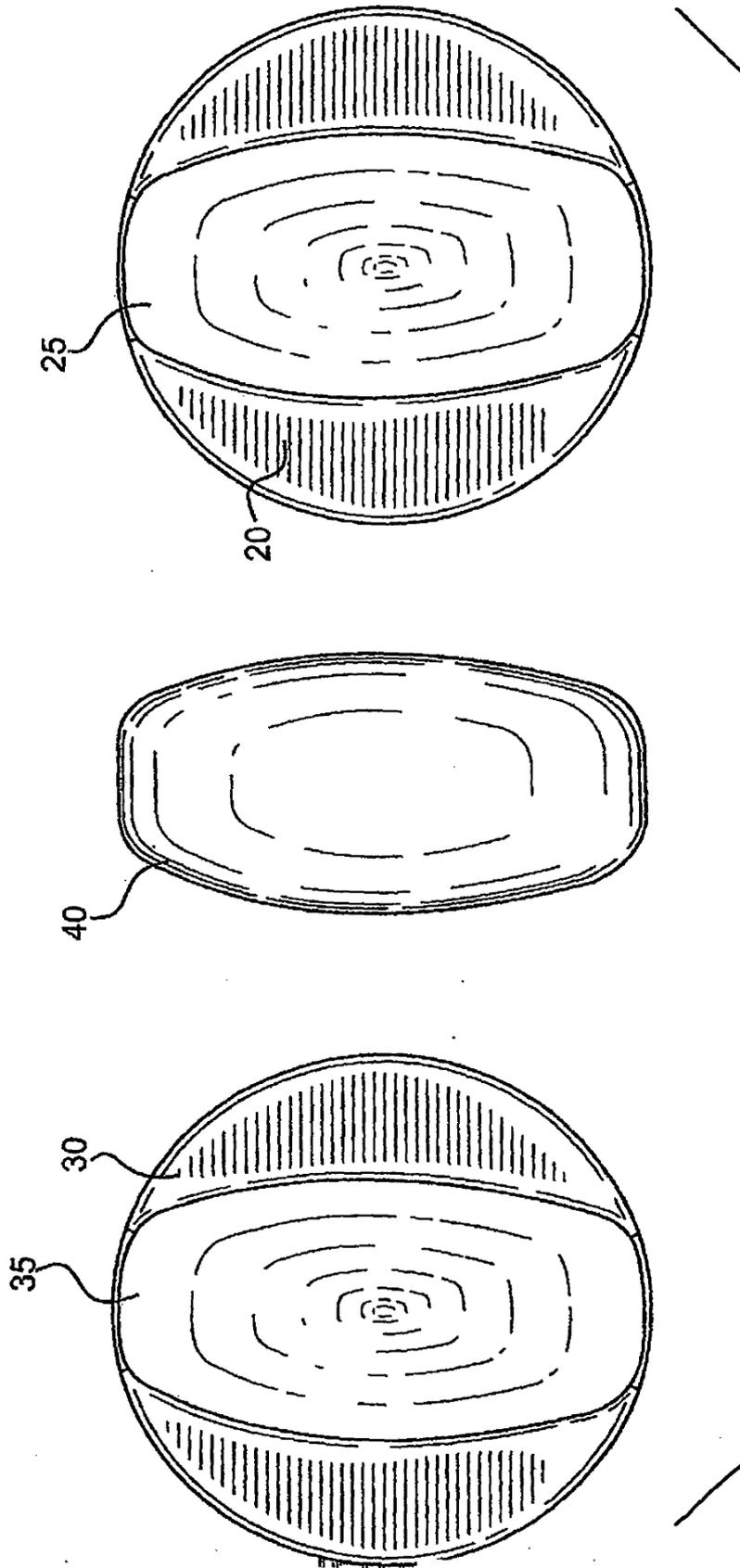


FIG. 2

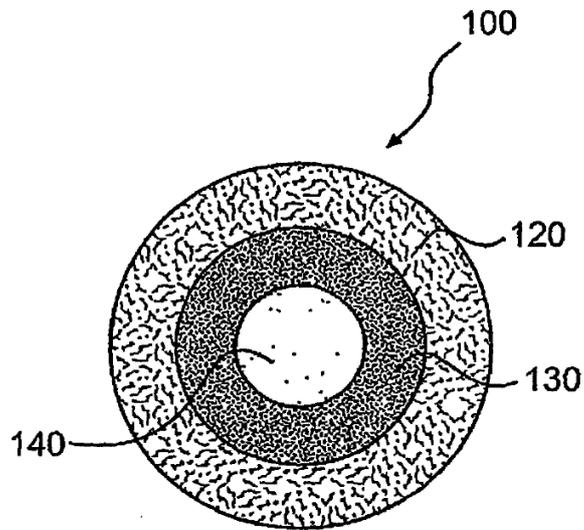


FIG. 3

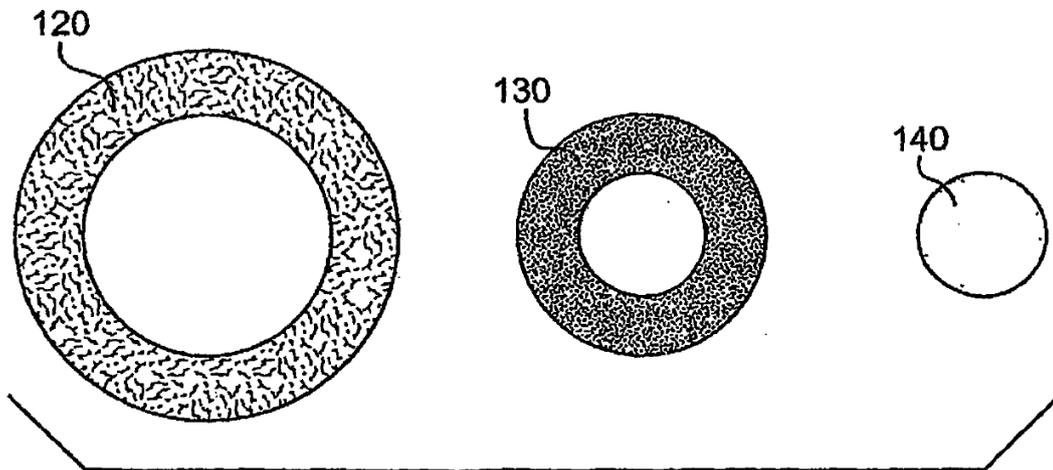


FIG. 4

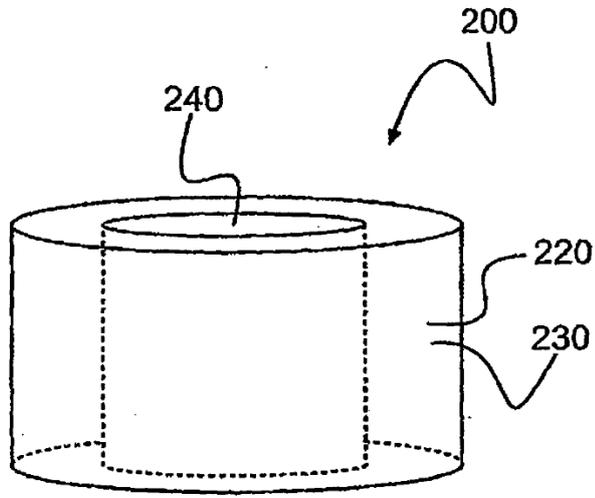


FIG. 5

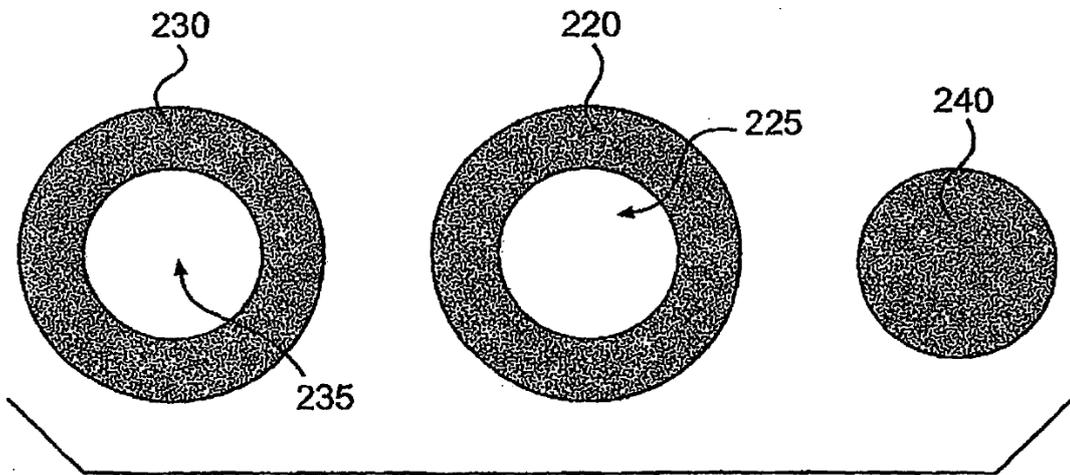


FIG. 6