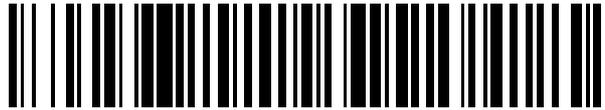


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 540**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2005 E 05825029 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 1746979**

54 Título: **Comprimidos farmacéuticos ranurados que comprenden una pluralidad de segmentos**

30 Prioridad:

21.05.2004 US 573042 P
21.05.2004 US 573134 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.11.2013

73 Titular/es:

ACCU-BREAK TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)
1000 S. Pine Island Road, Suite 430
Plantation, FL 33324, US

72 Inventor/es:

SOLOMON, LAWRENCE y
KAPLAN, ALLAN S.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 429 540 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 ranurados que comprenden una pluralidad de segmentos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a comprimidos farmacéuticos de liberación inmediata, estratificados que preferentemente contienen un segmento profundamente ranurado que linda con un segmento farmacológicamente activo.

10

Antecedentes de la invención

El documento CH 648 754 describe un comprimido farmacéutico estratificado de liberación prolongada que contiene un segmento ranurado.

15

El ranurado de los comprimidos farmacéuticos se conoce bien. El ranurado de los comprimidos farmacéuticos producido en forma estratificada también se conoce bien, pero se ha empleado de forma menos extensiva. El ranurado de los comprimidos no ha excedido 1 mm de profundidad. Aunque la ruptura imprecisa de comprimidos ranurados es un problema bien conocido, no se ha prestado atención a la solución de este problema por medio de la creación de comprimidos segmentados (por ejemplo, estratificados) en una prensa de comprimidos con un segmento que proporcione parte o la mayoría de dicha región de ruptura cuando se rompe el comprimido, y en igualdad de condiciones, proporcione soporte para la parte del comprimido con la ranura profunda. El alcance del problema con la ruptura del comprimido se puede resumir, en parte, como se muestra a continuación: muchos fármacos requieren ajustes de dosificación, tales como varfarina, cuyos comprimidos ranurados se rompen con frecuencia. Se ha determinado que estos ajustes de dosificación a través de la ruptura del comprimido por parte del paciente son imprecisos. Como se demuestra en la siguiente discusión, durante muchos años, los expertos ha demandado a la industria farmacéutica la mejora de la calidad de la ruptura de los comprimidos, que todavía no ha sido optimizada hasta la presente invención.

20

25

30

En 1984, Stimpel y col. ("Stimpel") describieron la precisión relativa de ruptura de varios comprimidos para el tratamiento de problemas cardiovasculares. M. Stimpel y col., "Breaking Tablets in Half". The Lancet (1984): 1299. Aunque se llevó a cabo la ruptura por parte de una persona hábil y sofisticada, Stimpel descubrió que la ruptura no fue precisa, y opinó que uso real global por parte de los pacientes proporcionaría resultados aún más insatisfactorios. Stimpel demandó a la industria farmacéutica una mejora de la precisión en la división de los comprimidos: "Claramente cualquier suposición de que la división en dos mitades de un comprimido no conduce a dosis imprecisas es inválida. Esta fuente potencial de imprecisión podría ser incluso más significativa en situaciones clínicas (nuestro estudio se ha llevado a cabo en condiciones ideales) y la industria farmacéutica debería afrontarlo, bien mejorando la capacidad de división (como ya ha lo hecho para loproson y logroton) o, incluso mejor, comercializando una gama más amplia de comprimidos no ranurados para proporcionar todas las dosis que se podrían indicar desde el punto de vista clínico".

35

40

A pesar de ese descubrimiento y afirmación, y a pesar de la emisión por parte de varios pacientes con respecto a la optimización de un patrón de ranurado y/o forma del comprimido, Rodenhuis y col. (2004) apreciaron que: " La mejora del funcionamiento de la líneas de la ranura puede ser un enfoque más práctico que la *prohibición* de esta forma de dosificación". N. Rodenhuis y col. (añadieron con énfasis), "The rationale of scored tablets as dosage form". European J. of Pharmaceutical Sciences 21 (2004): 305-308 (en lo sucesivo "Rodenhuis"). Rodenhuis observó que las autoridades reguladoras europeas comenzaron una política para desaconsejar el ranurado de comprimidos en 1998. Este cambio de política, de acuerdo con Rodenhuis, probablemente estaba relacionado con "muchos informes recientes sobre el mal funcionamiento de las líneas de ranura", "que" muchos comprimidos ranurados son difíciles de romper, y "que" muchos comprimidos ranurados muestran una uniformidad de masa insatisfactoria de las mitades subdivididas. Posteriormente, los autores pasan a describir aspectos útiles del ranurado de comprimidos. Para un artículo de revisión exhaustiva en esta materia, véase van Santen, E., Barends, D.M. y Frijlink, H.W. "Breaking of scored tablets: a review." European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 53 (2002): 139-145.

45

50

55

Algunos estudios actuales que demuestran la gravedad del problema se describen a continuación.

Peek y col. (2002), estudiaron la división de comprimidos por parte de "pacientes de edad avanzada" de edades 50-79 años. Peek, B.T., Al-Achi, A., Coombs, S. J. "Accuracy of Tablet Splitting Elderly Patients". The Journal of the American Medical Association 288 N° 4 (2002): 139-145. La ruptura de comprimidos ranurados con dispositivos mecánicos de división de comprimidos sin instrucción específica condujo a la separación de comprimidos altamente insatisfactoria. Por ejemplo, se dividió varfarina 5 mg, de media, para dar lugar a comprimidos de 1,0 y 3,1 mg. Este potente anticoagulante tiene un intervalo terapéutico tal que se fabrican dosis de comprimidos de 2, 2,5 y 3 mg. Biron y col., (1999), demostraron que, con frecuencia, varfarina 10 mg se divide hasta menos de 4,25 o más de 5,75 mg. Biron, C., Liczner, P., Hansel, S., Schved, J.F., "Oral Anticoagulant Drugs: Do Not Cut Tablets in Quarters". Thromb Haemost 1201 (1999). Además, demostraron que la pérdida de masa debida al desmenuzamiento o a la formación de lascas o a la ruptura de los comprimidos de varfarina fue estadísticamente significativa. También demostraron que el

60

65

cuarteado de los comprimidos fue sumamente impreciso.

5 McDevitt y col., (1998), descubrieron que los comprimidos de hidroclorotiacida no ranurados de 25 mg (HCTZ) se dividieron manualmente de forma que un 12,4 % se desvió en más de un 20 % del peso ideal. McDevitt, J.T., Gurst, A.H., Chen, Y. "Accuracy of Tablet Splitting". *Pharmacotherapy* 18 N° 1 (1998): 1993-197. Un 77 % de los sujetos de ensayo afirmaron que estarían dispuestos a pagar un recargo por los comprimidos de HCTZ de 12,5 mg producidos individualmente en lugar de comprimidos de 25 mg no ranurados.

10 Rosenberg y col. (2002) , estudiaron los comprimidos de división expendidos por farmacéuticos. Rosenberg, J.M., Nathan, J.P., Plakogiannis, F. "Weight Variability of Pharmacist-Dispensed Split Tablets". *Journal of American Pharmaceutical Association* 42 N° 2 (2002): 200-205. Descubrieron que "la división de los comprimidos dio como resultado una incidencia inaceptablemente elevada de variación de peso". Recomendaron que se "deberían desarrollar criterios normalizados para garantizar la uniformidad de los comprimidos de división".

15 Teng y col., (2002), usando una persona adiestrada en la disposición de comprimidos de división a nivel de laboratorio, concluyeron que "la mayoría de los 11 productos de fármaco que hemos sometido a ensayo, cuando se evaluó su capacidad de división para dar lugar a medios comprimidos de igual dosis, no pasaron el ensayo de uniformidad USP (Pharmacopeia de Estados Unidos) interpretado de forma liberal. La práctica de la división de comprimidos para ahorrar costes y para mejorar el régimen de dosificación no es recomendable para pacientes que usan fármacos con toxicidad más sustancial y curvas pronunciadas de eficacia de respuesta-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 N° 2 (2002): 195-199.

25 Rodenhuis informó que un 31 % de todos los comprimidos de un estudio holandés se subdividieron antes de ser tragados. En Estados Unidos, muchas organizaciones de seguros de "contención del gasto sanitario" instan a la división, por parte del paciente, de comprimidos que con frecuencia no están ranurados y que pueden tener forma irregular.

30 Muchos productos de fármacos en EE.UU. bien no están ranurados o bien se proporcionan en forma de cápsulas, a pesar de que se pueden producir en forma de comprimidos. La invención de la presente memoria proporciona una solución por un lado para los comprimidos ranurados y por otro para los no ranurados, que proporciona una solución mejorada a los problemas descritos anteriormente.

35 La presente invención pretende mejorar el problema anterior proporcionando, entre otras, nuevas ranuras profundas en un segmento de un comprimido que contiene un principio activo para el cual se desea una precisión mejorada de la dosificación con una dosis menor de la presente en el comprimido global, así como también un nuevo uso de segmentos farmacológicamente activos como parte de un comprimido sometido a compresión, de liberación inmediata de bicapa.

40 Las realizaciones de la invención describen un comprimido farmacéutico, sometido a compresión, de liberación inmediata con un segmento externo (por ejemplo, una capa) que no está provisto de una cantidad farmacológicamente eficaz de ningún ingrediente farmacéutico activo, conteniendo dicho comprimido un segmento que tiene una cantidad farmacológicamente eficaz de un principio activo farmacéutico y una ranura para localizar y facilitar la división del comprimido. La técnica anterior divulga capas externas de comprimidos farmacéuticos estratificados únicamente en dos circunstancias: como parte de un producto de liberación controlada, tal como con Uroxatral®, o con fines especializados en los que una parte moldeada de un comprimido puede ser inactiva, pero dicho comprimido no está provisto de una ranura ya que no se describe con el fin de que se adapte para la división dando lugar a una pluralidad de formas de dosificación.

50 La solicitud de EE.UU. publicada 2005/0019407A1 describe una forma de dosificación compuesta que tiene partes primera y segunda unidas en una interfaz. Estas formas de dosificación tienen un primer material moldeado y un segundo material comprimido. No existe divulgación de ninguna modificación de las formas de dosificación divulgadas que facilite la ruptura de las formas de dosificación para dar lugar a alguna forma subdividida.

55 La presente invención está relacionada con formas de dosificación farmacéutica segmentadas que se adaptan para ruptura a través de más de un segmento. Hasta ahora, una ranura en los comprimidos ha tenido limitaciones prácticas, debido a que una ranura profunda, tal como una que se extiende a través de un 85 % de la altura del comprimido, tendería a producir inestabilidad estructural de los comprimidos, de manera que existiría tendencia a que no permanecieran intactos durante los procesos de producción y transporte. La invención tiene un objetivo principal que utiliza un segmento estratificado de un comprimido que proporciona soporte estructural para un segmento del comprimido procedente de una granulación provisto de un principio activo farmacéutico.

Sumario de la invención

65 La presente invención proporciona un comprimido farmacéutico sometido a compresión y de liberación inmediata de acuerdo con la reivindicación 1.

La presente invención proporciona una estructura de núcleo de comprimido farmacéutico de liberación inmediata y sometido a compresión que consiste en dos segmentos donde:

(a) un primer segmento ranurado contiene una cantidad farmacológicamente eficaz de un fármaco o fármacos y;

(b) un segundo segmento, que se une a dicho primer segmento, donde el segundo segmento contiene una cantidad de fármaco indetectable. Debido que dichos segmentos primero y segundo son únicamente segmentos en el comprimido, y dicho segundo segmento puede contener una cantidad farmacológicamente ineficaz de cualquier fármaco activo, entonces cualquier ranura en dicho primer segmento es nueva y dicho segundo segmento contribuye a la integridad estructural del comprimido, así como ayuda a minimizar la pérdida de masa durante la ruptura del comprimido.

La concentración de fármaco o fármacos en un segmento significa, en la presente memoria, la proporción, en base en peso con respecto a peso, del fármaco o fármacos en dicho segmento con respecto al peso total de dicho segmento, que incluye dicho fármaco o fármacos y excipientes inactivos.

Un aspecto preferido de la invención es un comprimido farmacéutico que consiste en dos segmentos, donde un primer segmento incluye una cantidad farmacológicamente eficaz de un fármaco o fármacos y tiene una ranura que se extiende hacia el interior de dicho primer segmento de un 70 % a un 99,5 % de la distancia desde una superficie de dicho primer segmento hacia la cara opuesta (superficie) de dicho primer segmento que tiene sobre dicha cara opuesta, y un segundo segmento adyacente. En una realización preferida, dicho segundo segmento tiene una cantidad indetectable de fármaco.

La invención implica un comprimido de dos segmentos, formado a partir de un primer granulado que comprende excipientes inactivos y un segundo segmento formado a partir de un granulado que comprende un fármaco activo, preferentemente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Se debe prestar especial atención a la fabricación de dicho segundo segmento con una ranura que se extiende casi completamente a través de dicho segundo segmento, de manera que la ruptura de dicho comprimido a través de la parte inferior de dicha ranura cree dos nuevos comprimidos con una cantidad amplia o sustancialmente predeterminada de fármaco activo en cada una de las nuevas estructuras de comprimido más pequeñas indicadas como tabletas en la presente memoria.

La ranura se puede extender hasta, pero no hacia el interior, el primer segmento.

Una tableta se forma cuando se rompe un comprimido o tableta de mayor tamaño. Normalmente, se pretende que los comprimidos de la invención, cuando se parten de manera intencionada por parte del usuario final, se rompan por la mitad siguiendo la ranura. Asumiendo una ruptura satisfactoria del comprimido, se crearán dos fragmentos de comprimidos principales, cada uno de los cuales es una tableta. Los trozos desmenuzados y pequeñas lascas que se forman de manera accidental en el proceso de ruptura no se consideran tabletas.

Posteriormente, se comentan otras realizaciones, incluyendo realizaciones menos preferidas.

Breve descripción de los diagramas

La Figura 1 muestra un comprimido con dos segmentos y una ranura.

La Figura 2 muestra dos tabletas, cada una de las cuales con dos segmentos.

La Figura 3 muestra un comprimido con dos segmentos y una ranura.

Descripción detallada de la invención

Antes de describir con detalle la presente invención, debe entenderse que la presente invención va destinada a comprimidos farmacéuticos, preferentemente aquellos comprimidos farmacéuticos que se preparan por medio de compresión tal como compresión aplicada en un troquel en una máquina automática de formación de comprimidos, y preferentemente aquellos comprimidos farmacéuticos que no están revestidos. También debe entenderse que a la hora de describir y reivindicar la presente invención, se usará la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones explicadas a continuación con la finalidad de proporcionar una compresión general y no se pretende que sean limitantes.

Un "segmento" representa la región continua completa y sustancialmente homogénea de un comprimido o tableta (véase a continuación) de la invención. Se forman segmentos a partir de capas, que se forman a partir de granulados. Si dos granulados sustancialmente idénticos penetran secuencialmente en el troquel, uno encima de otro, formando dos capas, y se comprimen juntos, se forma un segmento compuesto, es decir, formado a partir de más de una capa sustancialmente idéntica. No obstante, si se comprimen dos granulados que contienen diferentes fármacos activos uno sobre otro, los dos granulados forman dos segmentos. Los granulados que comprenden el mismo fármaco activo pero distintos excipientes también comprenderán dos segmentos si se comprimiera un granulado sobre el otro.

Una capa comprimida que no está en posición adyacente a una capa formada por un granulado sustancialmente idéntico que forma dicha primera capa mencionada se denomina un "segmento simple". Los comprimidos de la invención consisten en dos segmentos, estando cada segmento formado a partir de dos o más capas, aunque normalmente en la invención se formará un segmento a partir de una capa y no una pluralidad de capas.

Una "capa" es una estructura de comprimido que se prepara introduciendo una cantidad de un granulado individual en el interior de un troquel para comprimidos para rellenar al menos parte del troquel. Se considera que está presente una capa si está en forma de granulado no apretado, apretado o completamente comprimido. Debido a que puede tener lugar cierta migración de polvo del material entre los granulados y las capas en la máquina de formación de comprimidos, se pueden transferir determinadas cantidades de granulados que forman una capa a la otra capa o al resto de las otras capas; en las realizaciones más preferidas de la invención, dicho efecto no es farmacológicamente significativo.

Las expresiones "principio activo", "fármaco activo", "fármaco", "principio activo farmacéutico" y "principio farmacológicamente activo" son intercambiables en la presente memoria y se refieren a un material químico o compuesto que, cuando se administra a un organismo (humano o animal) induce un efecto farmacológico, y que incluye compuestos farmacéuticos con prescripción y sin prescripción, así como también dosis farmacológicamente eficaces de vitaminas, co-factores y similares. No se consideran fármacos en la presente memoria sustancias tales como alimentos y vitaminas en cantidades de "admisión diaria recomendada".

El término "inferfaz" se refiere a esa parte del comprimido que representa la región en la que se unen los segmentos.

La expresión "cantidad no detectable" significa que no se puede detectar la presencia de un compuesto activo usando técnicas analíticas convencionales tales como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), formación de imágenes por resonancia magnética nuclear (RMNI) y similares. La expresión "cantidad farmacológicamente ineficaz" significa que cualquier cantidad de fármaco detectada no tiene efecto farmacológico detectable. Se entiende que debido a las condiciones en las cuales operan los equipos automatizados de formación de comprimidos de alta velocidad, puede ocurrir cierta mezcla no intencionada de diferentes granulados lo que podría provocar la aparición de determinadas cantidades de un granulado en un segmento en el cual no se pretendía su presencia.

Los términos "horizontal", "transversal" y "vertical" cuando se usan con relación a un comprimido, están basados en la orientación espacial de los comprimidos tal y como se producen en el troquel, y después de ello, pero antes de la retirada o expulsión a partir del troquel.

De la manera más frecuente, los comprimidos de la invención se fabrican convenientemente, para uso comercial o de investigación, en una prensa de comprimidos de alta velocidad que tiene una pluralidad de estaciones de llenado. Normalmente una prensa de comprimidos provista exactamente de dos estaciones de llenado es denominada una prensa de bicapa; normalmente una prensa de comprimidos provista exactamente de tres estaciones de llenado es denominada prensa de tri-capas, etc. Una prensa de "cinco capas" se encuentra comercialmente disponible (Korsch AG, Alemania). Se pueden fabricar algunos comprimidos de la invención en una prensa de bicapa, y otros requieren una prensa de tri-capas o una prensa de cinco capas.

Se pueden fabricar los comprimidos de la invención usando un granulado que comprende un fármaco o mezcla de fármacos y un segundo granulado que contiene opcionalmente una cantidad indetectable de fármaco o una cantidad de fármaco farmacológicamente ineficaz. El comprimido básico más preferido de la invención se puede producir con diferentes técnicas.

Por ejemplo, la Figura 1 demuestra un comprimido de bicapa. La producción implica en primer lugar introducir un granulado que contenga un fármaco activo en el interior de un troquel que tenga un punzón inferior de estampación, de manera que dicho granulado forme una capa no dividida e indentada a partir del punzón inferior de dicha estampación. El patrón de dicha estampación no está limitado. Tras la acción de apretado, un granulado inactivo penetra en el troquel y después de una pre-compresión opcional, se forma un comprimido por medio de compresión final de fuerza completa. Esta compresión empuja la primera capa inferior casi hasta el nivel del aspecto más superior de la estampación, de manera que se puede producir una ranura especialmente profunda. Cada granulado, después de entrar en el troquel, forma una capa. Tras la compresión final del comprimido, también se puede denominar cada capa como segmento del comprimido. Exceptuando el caso de la mezcla involuntaria entre granulados, el segmento superior es inactivo, de manera que puede tener la ruptura del comprimido sustancialmente a través del segmento inactivo, proporcionando de este modo una mejora sustancial con respecto a los métodos existentes de formación de ranuras en comprimidos, desde el punto de vista de precisión para subdividir la dosis.

Otra realización preferida que se refiere al primer ejemplo es la siguiente. Un primer granulado activo penetra en el troquel sobre un punzón inferior de estampación y se aprieta. Un segundo granulado inactivo penetra en el troquel y en la segunda estación de llenado y de nuevo en la tercera estación de llenado, y opcional y preferentemente se aprieta después de que cada uno de los granulados penetre en dicho troquel. En una cuarta estación de llenado, un granulado diferente del primero penetra en el troquel, y opcional y preferentemente se aprieta, y posteriormente tiene

lugar una compresión final, que empuja dicho primer granulado inferior hacia el interior del troquel de manera que la parte más superior de dicho primer granulado permanezca por encima de la parte más superior de dicha estampación. De este modo, dicho primer granulado ha formado una capa no dividida. En este ejemplo, el uso de dos granulados idénticos para formar dos capas que son sustancialmente idénticas desde el punto de vista de composición puede ser útil para formar un segmento alto. Dicho segmento, tanto si está formado a partir de dos o más granulados inactivos sustancialmente idénticos como si uno comprende un fármaco o fármacos activos, es denominado segmento compuesto en la presente memoria. La utilidad de la forma de dosificación es que permite la colocación de fármacos activos diferentes principalmente en extremos opuestos de un comprimido "más alto que ancho", de manera que se pueden proporcionar ambos fármacos juntos en un comprimido global, pero dicho comprimido también se puede romper a través del segmento medio para crear dos tabletas que comprenden fármacos sustancialmente diferentes (ignorando cualquier mezcla involuntaria entre granulados). La presente invención se emplea de la manera más normal después de romper el comprimido opcional a través de dicho segmento medio, después de lo cual el primer segmento se puede a su vez dividir posteriormente si se desea para crear una pluralidad de tabletas dosificadas con precisión.

El ejemplo anterior podría utilizar de forma sencilla un granulado de composición sustancialmente idéntica a dicho primer granulado para entrar (de nuevo) en la cuarta estación de llenado.

De este modo, la invención muestra nuevos métodos de fabricación de ranuras profundas con partes farmacológicamente activas del comprimido. Los métodos de fabricación de los comprimidos de la invención que utilizan un punzón inferior de estampación para producir el segmento ranurado que es el objeto de la invención utilizan un punzón superior que no tiene ninguna estampación, o tiene una estampación de una dimensión vertical pequeña, por encima de la estampación presente y que se extiende hacia arriba desde la base de dicho punzón inferior.

Los comprimidos del diseño anterior se limitan a dos segmentos. Un segmento representa una parte contigua de un comprimido de la invención que se forma a partir de un granulado que penetra en el troquel del comprimido en un instante, con las excepciones tales como las siguientes: si dos granulados sucesivos comprendieran el mismo fármaco activo y excipientes similares, cuando se someten a compresión, comprenderían un segmento. Sin embargo, si dos fármacos activos diferentes, tales como fármacos activos diferentes o sales diferentes del mismo fármaco activo, se someten a compresión uno sobre otro, comprenderían dos segmentos. Los granulados que comprenden el mismo fármaco activo pero excipientes disimilares comprenderían dos segmentos si se comprimiera un granulado sobre otro.

Según se usa en la presente memoria, términos tales como "horizontal" ("transversal") y "vertical" cuando se usan en relación con un comprimido, están basados en la orientación espacial del comprimido en el momento, y después de, de la producción en un troquel, pero antes de la retirada o expulsión a partir del troquel.

Los comprimidos de la invención están limitados a la dimensión del comprimido, naturaleza o número de principios activos, tipos de excipientes o profundidad de la ranura. La profundidad o altura de la ranura refleja las dimensiones de dichas estampaciones. Las estampaciones convencionales tienen una dimensión vertical menor de 1 (uno) mm desde la base adyacente del punzón sobre el cual se colocan las estampaciones. Las estampaciones de la presente invención no están limitadas en cuanto a altura. En la práctica, tres (3) puede ser el límite superior práctico para la altura de una estampación.

Los comprimidos de la invención se rompen de la mejor manera en sentido transversal con el fin de obtener sus ventajas. Se pueden romper de formas normalizadas, de acuerdo con la invención tal como mediante la aplicación de fuerza tal como un borde cortante directamente sobre la zona de ruptura deseada, o sobre otras áreas del comprimido para obtener el mismo efecto.

Las Figuras 1-3 muestran vistas en corte transversal de comprimidos y tabletas de la invención. Todas las vistas son vistas frontales.

Los dibujos muestran las vistas de corte transversal en vertical de los comprimidos y las tabletas de la invención. Los comprimidos se muestran como si estuvieran en el troquel, de manera que la parte superior del comprimido, tal y como está orientada sobre la página, corresponde a la parte superior del comprimido en el troquel. En otras palabras, el segmento superior del comprimido, tal y como se ve, contiene el granulado que entra en el último momento en el troquel. Las tabletas se muestran como habrían estado en el troquel antes de separarse del comprimido intacto.

"Vistas frontales" se refieren a vistas en corte transversal de un comprimido que tiene un plano geométrico teórico que pasa a través del comprimido con respecto a un lado que se designa arbitrariamente como la parte frontal. Las Figuras marcadas como "vista lateral", que también tienen una correspondiente "vista frontal" se toman como corte transversal a través del comprimido completo desde el lado derecho de una vista frontal, es decir, una vista lateral es un corte transversal que se toma haciendo pasar un plano a través del eje vertical del comprimido completo en un ángulo de 90° con respecto a la vista frontal de corte transversal. Cada vista frontal representa un corte transversal esquemático que pasa a través del punto medio del corte transversal horizontal medido desde la parte frontal del

comprimido hasta la parte trasera del comprimido o tableta. La vista frontal también es paralela al eje principal del comprimido (por ejemplo, para un comprimido con corte transversal rectangular (no cuadrado), el lado más largo del perímetro es paralelo al plano que muestra el corte transversal, vista frontal. El plano está ubicado a mitad de camino entre la superficies frontal y trasera de dicho comprimido.

5 Las tabletas también se muestran como existirían con relación al troquel de comprimidos en el que se forman.

10 La parte superior de cada figura corresponde a la parte superior de un comprimido, todo ello mostrado tal y como se situarían dentro del troquel tras una compresión final y antes de la expulsión a partir del troquel. Por motivos de consistencia, se muestran las tabletas con la misma orientación que los comprimidos a partir de los cuales están formadas, aunque se crean tabletas después de la formación del comprimido y la expulsión a partir del troquel.

15 Se muestran las tabletas con las superficie rotas como viene indicado por medio de un patrón de diente de sierra. Dicho dibujo de diente de sierra es esquemático y no se pretende que represente el patrón actual de ruptura de un comprimido.

20 La Figura 1 muestra un comprimido de liberación inmediata con una ranura 316 que se extiende aproximadamente un 90 % a través del segmento 312 de la parte inferior. El segmento 310 de la parte superior permite la estabilidad estructural del comprimido, a pesar de la ranura profunda 316. En este comprimido, ninguna dosis farmacológicamente eficaz del fármaco presente en el segmento 312 está presente en el segmento 310.

25 La ruptura del comprimido de la Figura 1 proporciona dos tabletas como se muestra en la Figura 2. El segmento 310, en gran medida inactivo de la Figura 1, se ha dividido en dos segmentos 700 en la tableta pequeña como se muestra en la Figura 2a y 702 en la tableta grande de la Figura 2b. Aunque se ha demostrado que la ruptura no es vertical, es evidente que la cantidad de fármaco en los nuevos segmentos 314 y 315 creados a partir del segmento 312 de la Figura 1 es similar. Se crean dos nuevos segmentos, 706 de la Figura 2b y 704 de la Figura 2a, por medio de la citada creación de las dos tabletas. Las nuevas interfaces 708 y 710 se disponen en las regiones en las cuales se unen los segmentos 702 y 706, y 700 y 704, respectivamente.

30 La Figura 3 muestra un comprimido farmacéutico de liberación inmediata de referencia con un segmento superior 322 con una ranura 328 que no es profunda. El comprimido sigue siendo nuevo ya que el segmento 324 de la parte inferior clara (lisa) carece de dosis farmacológicamente eficaz de un fármaco. La interfaz 326 muestra la región en la que se unen los segmentos.

35 EJEMPLO DE FABRICACIÓN

Se prepara un comprimido que tiene un segmento que contiene cantidades iguales y sustancialmente divididas de amlodipina unido a un primer segmento que no tiene fármaco como se muestra a continuación:

40 Se usa una prensa de comprimidos rotatoria de tricapa de estación 27 de Stokes. Todas las formulaciones son mezclas de polvo aptas para compresión directa. La mezcla de la formulación de amlodipina se lleva a cabo en un mezclador de Patterson-Kelly "V". El segundo segmento consiste en Nu-Tab® y no requiere mezcla. Los comprimidos se someten a compresión usando punzones de comprimido hasta una dureza de 35 kilopondios. Se introduce Nu-Tab® en el interior de un troquel con parte inferior plana y se someten a compresión para formar un segundo segmento. Se introduce la formulación de amlodipina en segundo lugar en el interior de un troquel para proporcionar un total de 5 mg de besilato de amlodipina en cada dosis. Se usa un troquel superior que tiene un troquel superior estampado conformado y acuñado para someter a compresión los ingredientes que forman el comprimido y para, simultáneamente, formar una ranura profunda que se extiende hacia el interior del primer segmento aproximadamente del espesor de dicho primer segmento.

Primer Segmento	Mg.
Fosfato de calcio dibásico anhidro	51,13
Besilato de amlodipina	7,15
Glicolato de almidón de sodio (Explotab®)	2,48
Estearato de magnesio	0,93
FD&C Blue #1 Aluminium Lake	0,31
Total	62,00

Instrucciones de Fabricación

- 55
1. Pesar cada ingrediente.
 2. Tamizar cada ingrediente.
 3. Triturar el color con el diluyente principal en proporciones geométricas usando un mezclador apropiado.
 4. Añadir el resto de ingredientes, excepto el lubricante, al mezclador de color de la etapa #3 y mezclar el tiempo deseado.
 5. Añadir el lubricante a la mezcla de la Etapa #4 y mezclar el tiempo deseado.

6. Añadir la mezcla a una prensa apropiada equipada con los instrumentos deseados y someter a compresión para dar lugar a comprimidos.

Segundo Segmento Mg.
Nu-Tab® (azúcar apto para compresión 30/35 N.F.) 194,00

5 Instrucciones de Fabricación

1. Pesar cada ingrediente.
2. Tamizar cada ingrediente.
3. Triturar el color con el diluyente principal en proporciones geométricas usando un mezclador apropiado.
- 10 4. Añadir el resto de ingredientes, excepto el lubricante, al mezclador de color de la etapa N° 3 y mezclar el tiempo deseado.
5. Añadir el lubricante a la mezcla de la Etapa N° 4 y mezclar el tiempo deseado.
6. Añadir la mezcla a una prensa apropiada equipada con los instrumentos deseados y someter a compresión para dar lugar a comprimidos.

15

Instrucciones de Formación de Comprimidos

1. Colocar el polvo para segmentos unitarios de amlodipina (capa N° 1) en la tolva N° 1.
2. Colocar el polvo para el primer segmento en la tolva N° 2.
- 20 3. Colocar el polvo para la capa activa en la tolva N° 3.
4. Someter a compresión los segmentos unitarios hasta obtener el peso deseado (los comprimidos de la capa N° 1 deberían formar una estructura compacta suave).
5. Someter a compresión los comprimidos de la capa N° 1 & capa N° 2 hasta obtener un peso combinado deseado de la capa N° 1 y un peso de la capa N° 2 (los comprimidos deberían formar una estructura compacta suave).
- 25 6. Someter a compresión el comprimido bicapa hasta obtener el peso total de comprimido deseado (peso de capa N° 1 + peso de capa N° 2). El comprimido debería tener el espesor deseado.

25

Descripción de las realizaciones preferidas

30

También se describe un método para administrar uno o más fármacos por medio de formas de dosificación tales como comprimidos y tabletas de la invención, a un paciente, mamífero, u otro animal que necesita sustancias farmacéuticas para la prevención o tratamiento de una enfermedad, mantenimiento de una buena salud, retardo del envejecimiento u otra finalidad. Se incluyen métodos de tratamiento de un paciente únicamente con un fármaco a partir de un producto de combinación, tal como con una nueva tableta de la invención, permitiendo el ajuste de la dosis a la baja por una variedad de motivos; o, en una línea similar, se puede tratar un paciente con un comprimido completo que contiene una pluralidad de fármacos activos y además recibir únicamente un fármaco procedente de un comprimido similar, permitiendo de este modo el ajuste de la dosis al alza. Los productos de combinación que se pueden beneficiar de la invención, en los cuales un fármaco está en un segmento externo, y un segundo fármaco diferente está en el otro segmento externo, y un segmento interno inactivo como en las realizaciones tal como se describió en los párrafos 3 y 4 anteriores, incluyen los que contienen los siguientes pares de fármacos: amlodipina y bien benazeprilo, clortalidona o bien atorvastatina; benazeprilo e hidroclorotiazida; olmersartano e hidroclorotiazida; y muchos otros, incluyendo la mayoría de los productos de combinación actualmente producidos. También se incluye el método de tratamiento de un paciente con una dosis parcial precisa de medicamento a partir de un comprimido completo, que puede ser una mitad o un cuarto de la dosis completa, pero también normalmente puede ser una fracción diferente. Especialmente, la varfarina se puede producir normalmente y dosificar de acuerdo con la invención con segmentos separables del comprimido que pueden ser, pero no necesariamente son, mitades, cuartos, etc. L-tiroxina y digoxina son otros ejemplos que podrían beneficiarse, junto con varfarina.

35

40

45

50

Los siguientes proporcionan posibles situaciones clínicas en las cuales el comprimido de la invención podría proporcionar ventajas importantes.

55

No se pretende limitación alguna a los campos terapéuticos anteriores o a los ejemplos específicos dentro de sus campos para los comprimidos de la invención, que se pueden usar en cualquier combinación de fármacos apropiada. Tampoco existe limitación a combinaciones de dos fármacos.

60

La siguiente lista de posibles combinaciones de una pluralidad de fármacos es ejemplar y no limitante. Las combinaciones citadas pueden incluir dos o más miembros de las clases listadas. Los fármacos listados a continuación, y en la presente memoria; pueden por motivos de conveniencia excluir la mención de cualquier sal de un fármaco; por ejemplo, se lista "atorvastatina" aunque su forma comercializada sea atorvastatina de calcio.

Sin limitación, las combinaciones útiles pueden incluir una pluralidad de fármacos entre las siguientes seis clases de fármacos.

Además, se pueden crear los comprimidos de la invención que contienen únicamente uno de un fármaco entre la

lista siguiente. Con respecto al uso de combinación, se pueden aplicar los métodos de uso de la invención. Uno de estos métodos es colocar una pluralidad de fármacos en un segmento.

1. Agentes anti-angina, por ejemplo:

- A. Antagonistas de calcio (véase el listado siguiente);
- B. Bloqueante-beta (véase el listado siguiente);
- C. Preparación de nitrato orgánico (por ejemplo, mononitrato o dinitrato de de isosorbida).

2. Agente anti-angina más un agente anti-trombocitos, tal como aspirina, clopidogrel o ticlopidina.

3. Dos agentes hipoglicémicos (véase listado siguiente).

4. Cloruro de potasio y cualquier diurético de bucle o de tipo tiazida (véase listados siguientes).

5. Agente de reducción de lípidos más: agente hipoglicémico, agente anti-trombocitos, agente anti-angina y/o agente antihipertensor (véase listados anteriores y siguientes).

Agentes hipoglicémicos incluyen: tiazolidindionas: pioglitazona, rosiglitazona; sulfonilureas: glibenclamida, glipizida, glimepirida, clorpropamida;

Biguanidas; metformina;

Meglitinidas; nateglinida, repaglinida;

Inhibidores de glucosidasa; acarbossa, miglitol.

6. Agentes antihipertensores:

Bloqueantes-beta: acebutolol, atenolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol, mebivolol, carvedilol (una bloqueante-alfa-beta mixto), nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propanolol, timolol, betaxolol, carteolol;

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

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

Inhibidores de enzima que convierte angiotensina: captoprilo, enalaprilo, lisinoprilo, ramiprilo,trandolaprilo, quinaprilo, perindoprilo, moexiprilo, benazeprilo, fosinoprilo;

Bloqueantes del receptor de angiotensina; losartano, valsartano, candesartano, telmisartano, eprosartano, irbesartano,

Diuréticos de elevado límite superior (bucle) (con o sin diuréticos que retienen potasio tales como triamtereno, amilorida, o espironolactona): furosemida, torsemida, ácido etacrínico, bumetamida;

Diuréticos antagonistas de aldosterona: espirolactona, eplerenona;

Bloqueantes alfa: doxazosina, terazosina, prazosina, indoramina, labetalol (un bloqueante alfa-beta mixto);

Agonistas alfa centrales: clonidina, metildopa,

Imidazolina: moxonidina;

Vasodilatadores directos: hidralazina, minoxidilo;

Bloqueante neuronal adrenérgico: guanetidina.

Los agentes de reducción de lípidos incluyen:

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

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

Otros: ezetimida, niacina, acipimox.

Con respecto al uso importante de los comprimidos y las tabletas de la invención, que implican la división de un comprimido en tabletas que contienen segmentos activos similares, se preferirán la mayoría de los fármacos que pueden experimentar ajuste de dosificación si se pueden dividir de manera óptimamente precisa. Ejemplos de fármacos que se beneficiarán especialmente de los avances de la invención de este modo incluyen fármacos de índice terapéutico estrecho tales como varfarina, digoxina, L-tiroxina, fármacos vasoactivos tales como amlodipina; agentes hipoglicémicos tales como rosiglitazona y glipizida; y fármacos ansiolíticos tales como alprazolam. No obstante, estos son una pequeña fracción de la gran masa de fármacos que se beneficiarán de las diferentes realizaciones y procedimientos de la invención.

Existen numerosos métodos de uso de las formas de dosificación de la invención, incluyendo sus comprimidos y tabletas. Las personas expertas en las artes médica y farmacéutica reconocerán las muchas ventajas que las diferentes realizaciones de la invención aportan con respecto a los productos actuales. Algunos ejemplos de los beneficios de las invenciones que implican comprimidos que contienen exactamente un segmento activo similar se describen inmediatamente a continuación.

1. Varfarina es un anticoagulante comercializado en el EE.UU. con el nombre comercial Coumadin®, que es un comprimido ranurado. La investigación ha mostrado que los pacientes no rompen los comprimidos de varfarina de 5 mg en dos segmentos iguales de 2,5 mg. La invención muestra diferentes tipos de comprimidos que permiten la ruptura de comprimidos de varfarina de cualquier dosis para humanos para dar lugar a mitades

precisas, y potencialmente tercios precisos, cuartos, etc. (tabletas). De este modo, el paciente puede utilizar medios comprimidos de varfarina (tabletas) producidos como para la invención con confianza similar a la del comprimido completo. Debido a que las dosis de varfarina se rompe frecuentemente, existen muchos escenarios en los cuales la invención beneficiará a los pacientes.

5
2. Norvasc (besilato de amlodipina o amlodipina en la presente memoria) se comercializa como comprimidos de 2,5, 5 y 10 mg no ranurados en EE.UU. Estos comprimidos son de forma irregular y difíciles de romper. El intervalo de dosificación aprobado por FDA es de 2,5 a 10 mg ingeridos diariamente por vía oral. La invención permite una funcionalidad mejorada de la amlodipina. Por ejemplo, con la invención, un paciente que recibe 5 mg diarios, cuando el médico pretende aumentar a 7,5 mg diarios, puede simplemente usar un comprimido de la invención que comprende dos segmentos de 2,5 mg separados para aumentar la dosis de forma precisa a 7,5 mg, tal como por medio de la ingestión de un comprimido completo de 5 mg y una tableta de 2,5 mg creada por medio de ruptura de un comprimido de 5 mg para dar lugar a dos tabletas de que contienen cada una 2,5 mg de amlodipina. La conveniencia y el ahorro de costes son evidentes. Similarmente, un paciente que recibe una dosis de 10 mg de Norvasc al que se le aconseja disminuir la dosis hasta 5 mg diarios debe comprar actualmente un nueva prescripción para comprimidos de Norvasc de 5 mg. La invención proporciona la capacidad de proporcionar un comprimido de 10 mg que se puede romper para dar lugar a dos tabletas, que contienen cada una precisamente 5 mg de amlodipina. Por tanto, la invención permite una mayor flexibilidad a la hora de tratar pacientes, y proporciona también ahorro de costes. Un beneficio adicional de la invención es que varias realizaciones permiten una separación completamente precisa del comprimido para dar lugar a una tableta que comprende una cuarta parte de la dosis del principio activo que se encuentra en el comprimido completo. Por ejemplo, esto se puede hacer para amlodipina proporcionando cuatro segmentos activos, que contienen todos ellos 2,5 mg de amlodipina y todos ellos contiguos con el mismo lado de un segmento externo inactivo (véase la realización N° 1; y véase la Fig. 6a modificada para tener cuatro y no dos segmentos activos).
10
15
20
25 De este modo, se puede utilizar un comprimido de amlodipina de 10 mg de la invención para proporcionar una dosis de 7,5 mg; o, se puede utilizar para proporcionar cuatro dosis de 2,5 mg.

Otro beneficio de la invención se puede referir a dosis pediátricas y geriátricas, que no se pueden producir con concentraciones de dosis apropiadas. En el caso de amlodipina, una dosis diaria de 1,25 mg puede ser útil tanto en niños pequeños con hipertensión como en pacientes adultos delicados con angina o hipertensión, que pueden presentar disfunción hepática. Aunque United States Food and Drug Administration (FDA) no ha aprobado una dosis de 1,25 mg, la divisibilidad precisa de la dosis de 2,5 mg aprobada permitiría una dosis diaria de 1,25 mg. Además, la divisibilidad precisa de la dosis aprobada de 2,5 mg permitirá una dosificación precisa de 3,75 mg diarios.

30
35 Otro uso de la invención es permitir un método de ahorro de costes para aseguradoras y pacientes. La invención permite esto ya que muchos fármacos, tales como Norvasc y Coumadin, tienen precios que difieren poco (si es que difieren en algo) entre la diferentes dosis. Debido a que la división del comprimido es imprecisa para la mayoría de los comprimidos ranurados, la mayoría de los médicos y organizaciones farmacéuticas desapruaban la práctica de la división obligatoria. La invención permite la división del comprimido ya que proporciona una dosificación exacta cuando se rompe un comprimido (o algunas tabletas, como en la Figura 1b) de la invención como se describe en la presente memoria. Se prevén beneficios sustanciales a partir de la presente innovación. Además, la capacidad de separar un fármaco activo de otro en un producto de combinación tiene también ventajas de ahorro de costes.

40
45 Se reconoce que las invenciones relacionadas puede estar dentro de las divulgaciones de la presente memoria. Aunque se han explicado determinadas realizaciones preferidas y alternativas de la invención con fines de divulgación de la invención, pueden existir modificaciones de las realizaciones divulgadas para los expertos en la materia.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido farmacéutico sometido a compresión de liberación inmediata que tiene

- 5 (i) un primer segmento que contiene un fármaco o fármacos y también que tiene una ranura y
(ii) un segundo segmento, en el que:
- 10 a) dicho segundo segmento bien no tiene una cantidad detectable de un fármaco o bien una cantidad farmacológicamente ineficaz de un fármaco y dicho comprimido consiste en dicho primer segmento y dicho segundo segmento, y
b) dicha ranura de dicho primer segmento se extiende al menos un 70 % de la distancia a partir de una superficie de dicho primer segmento, hacia una interfaz entre dichos segmentos primero y segundo, estando dicha superficie en un plano que se extiende sobre dicha ranura, midiéndose dicha distancia a lo largo de una línea que está ubicada en la distancia más corta desde dicho plano hasta la superficie de dicho primer segmento que representa la interfaz entre dichos segmentos primero y segundo,
- 15

donde el comprimido farmacéutico sometido a compresión de liberación inmediata se puede obtener por medio de compresión aplicada en un troquel en una máquina automatizada de formación de comprimidos por medio de

- 20
- introducir un granulado que contiene un fármaco activo en el interior del troquel que tiene un punzón inferior estampado, de manera que dicho granulado forme una primera capa no dividida indentada desde debajo de dicha estampación;
 - apretar;
 - introducir un granulado activo en el interior del troquel y opcionalmente pre-comprimir; y
- 25
- formar el comprimido por medio de compresión final de fuerza completa empujando la primera capa inferior casi hasta el nivel del aspecto más superior de la estampación, de manera que se produce una ranura profunda y tiene lugar la ruptura del comprimido sustancialmente a través del segmento segundo inactivo.

30 2. Un comprimido farmacéutico sometido a compresión de liberación inmediata que se define en la reivindicación 1, en el que la distancia es de un 70 % hasta un 99,5 %, y dicho segundo segmento tiene una cantidad no detectable de un fármaco o una cantidad farmacológicamente ineficaz de un fármaco.

35 3. Un método para romper un comprimido farmacéutico que se define en la reivindicación 1, que comprende romper dicho comprimido a través de una ranura en la que la distancia no es menor de un 70 %.

4. Un comprimido farmacéutico que se define en la reivindicación 1, en el que dicho fármaco o fármacos es o son farmacológicamente eficaz(es) en el tratamiento de afecciones cardiovasculares, afecciones psiquiátricas, diabetes, trastornos de tiroides, dolor o trastornos tromboticos.

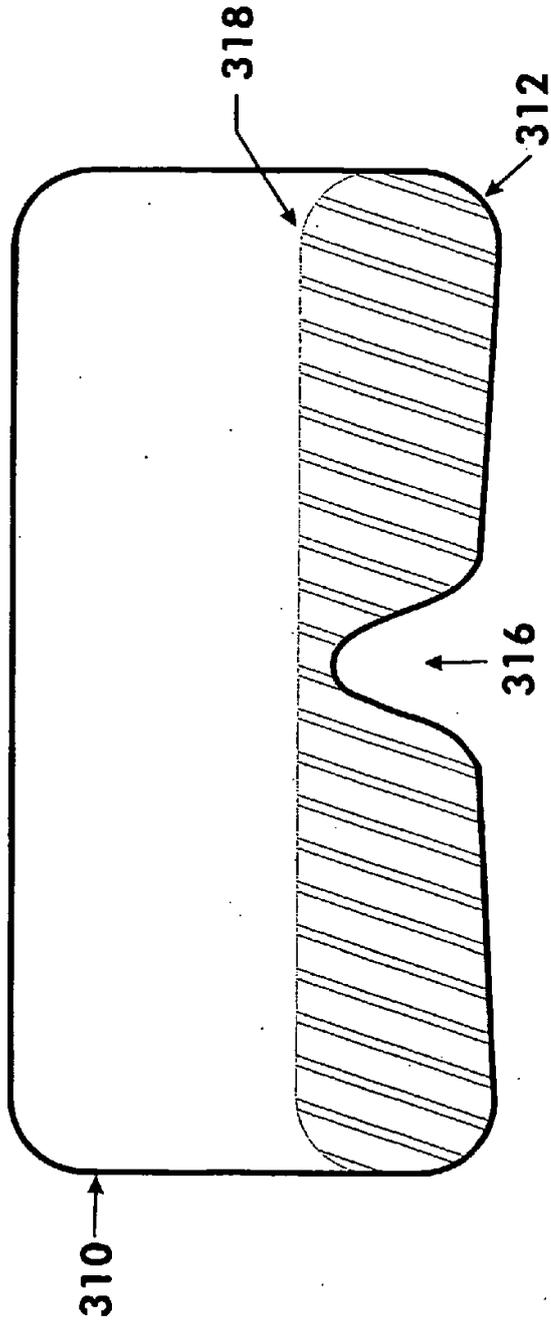


Fig. 1

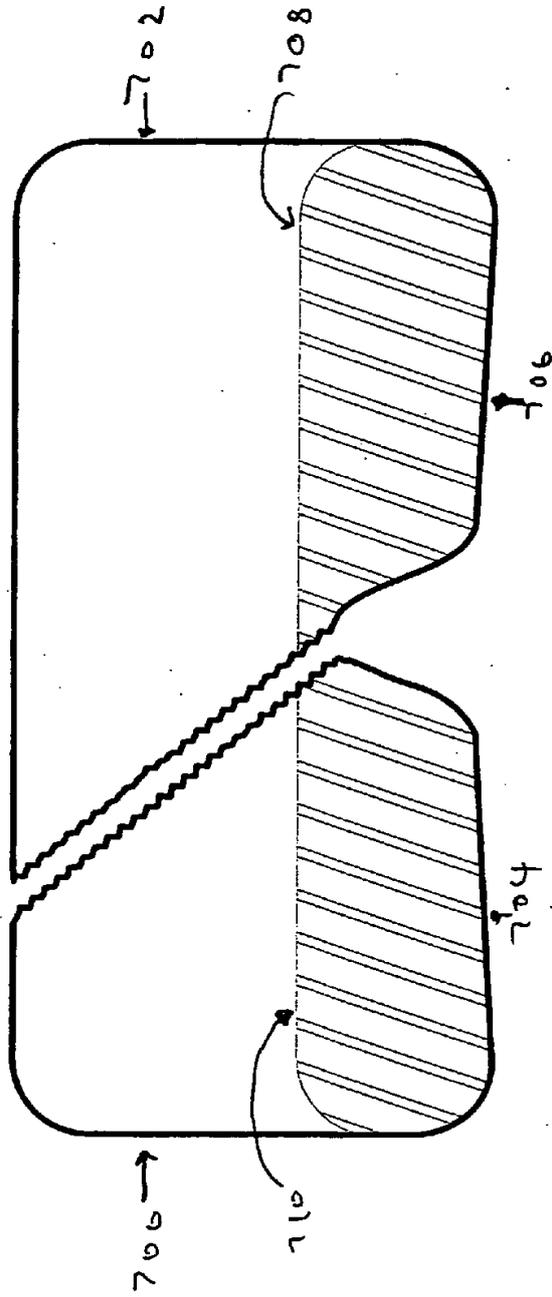


Fig. 2b

Fig. 2a

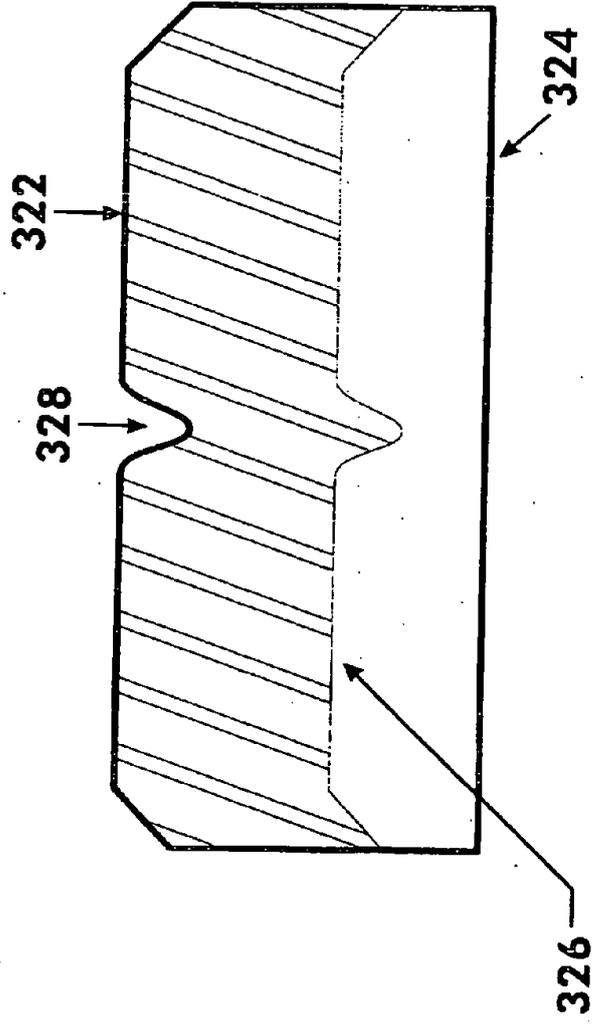


Fig. 3