

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 572**

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 05754425 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 1755564**

54 Título: **Comprimidos farmacéuticos de liberación inmediata de mayor altura que anchura**

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:
23.01.2014

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:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 439 572 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 de liberación inmediata de mayor altura que anchura.

5 **Campo de la invención**

La invención proporciona comprimidos farmacéuticos no homogéneos de liberación inmediata formados por compresión que son más altos que anchos, produciendo dicha forma novedosa para comprimidos de liberación inmediata ventajas no dadas a conocer anteriormente con relación a la partición exacta del comprimido de manera que la partición del comprimido puede producir más fácilmente cantidades predecibles de principio(s) activo(s).

Antecedentes

15 Los comprimidos farmacéuticos en forma divisible que contienen una muesca conocida como una ranura que se conoce desde hace tiempo y se ha utilizado ampliamente. Los problemas de la partición de los comprimidos ranurados son bien conocidos. Estos problemas consisten en la pérdida de fármaco activo y la partición inexacta del comprimido, de manera que un comprimido destinado a ser partido en dos medios comprimidos iguales a menudo no se acerca a ese ideal.

20 Muchos medicamentos requieren dosis ajustadas, como la warfarina, cuyos comprimidos ranurados se parten con frecuencia. Estos ajustes de la dosis por partición del comprimido por los pacientes se ha decidido que son inexactas. Como demuestra la siguiente exposición, desde hace muchos años los expertos han pedido a la industria farmacéutica que mejore la calidad de la partición del comprimido, sin embargo, tal no se ha optimizado hasta la invención actual.

25 En 1984, Stimpel *et al.* ("Stimpel"), describieron la precisión relativa de la partición de varios comprimidos para el tratamiento de problemas cardiovasculares. M. Stimpel *et al.*, "Breaking Tablets in half." *The Lancet* (1984):1299. Aun cuando la partición la realizó una persona adiestrada, sutil, Stimpel constató que la partición no era exacta, y opinó que la utilización en la realidad por los pacientes proporcionaría aún resultados más insatisfactorios. Stimpel pidió a la industria farmacéutica mejorar la precisión de la partición de los comprimidos: "Es evidente que cualquier suposición de que partir por la mitad un comprimido no dará lugar a dosis inexactas no es válida. Esta potencial fuente de imprecisión podría ser aún más importante en situaciones clínicas (este estudio se realizó en condiciones ideales) y la industria farmacéutica debería abordarlo, ya sea mejorando la divisibilidad (como ya se ha hecho para lopressor y logroton) o, mejor aún, mediante la comercialización de una amplia gama de comprimidos sin muesca para proporcionar todas las dosis que podrían ser indicadas clínicamente".

35 A pesar de esta constatación y afirmación, y a pesar de la emisión de varias patentes relacionadas con la optimización de un modelo de ranurado y/o de la forma del comprimido, Rodenhuis *et al.*, (2004) señalaron que: "Mejorar el funcionamiento de las líneas ranuradas puede ser un planteamiento más práctico que prohibir esta forma farmacéutica" (énfasis añadido). N. Rodenhuis *et al.*, "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 de registro sanitario europeas comenzaron una política para desalentar la formación de muescas en los comprimidos en 1998. Este cambio de política, según Rodenhuis, probablemente relacionado con "muchos informes recientes de malos resultados de funcionamiento" que "muchos comprimidos con muesca son difíciles de partir", y que "muchos comprimidos ranurados muestran uniformidad de masa insatisfactoria de las mitades subdivididas." Los autores a continuación pasan a describir aspectos útiles de comprimidos con muesca. Para un artículo de revista exhaustivo sobre este tema, 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.

50 Se describen a continuación algunos estudios actuales que demuestran la gravedad del problema. Peek *et al.*, (2002), estudió partición del comprimido por "pacientes de edad avanzada" 50 a 79 años de edad. Peek, B.T., Al-Achi, A. y Coombs, S.J. "Accuracy of Tablet Splitting by Elderly Patients." *The Journal of the American Medical Association* 288 n° 4 (2002):139-145. La partición de comprimidos ranurados con divisores de comprimidos mecánicos sin instrucción específica condujo a una separación muy insatisfactoria de los comprimidos. Por ejemplo, warfarina 5 mg se partió por término medio en comprimidos de 1,9 y 3,1 mg. Esta potente anticoagulante tiene un intervalo terapéutico estrecho, tal que se elaboran comprimidos para dosis de 2, 2,5 y 3 mg. Biron *et al.*, (1999), demostraron que warfarina 10 mg también a menudo se parte en menos de 4,25 o más de 5,75 mg. Biron, C., Liczner, P., Hansel, S. y Schved, J.F., "Oral Anticoagulant Drugs: Do Not Cut Tablets in Quarters." *Thromb Haemost* 1201 (1999). Además, demostraron que la pérdida de masa debido al desmenuzado o troceado en la partición de los comprimidos de warfarina fue estadísticamente significativa. También demostraron que la partición de los comprimidos en cuartos fue enormemente inexacta.

65 McDevitt *et al.*, (1998), descubrieron que comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg sin muescas se partieron manualmente bastante peor del 12,4% desviado más de un 20% del peso ideal. McDevitt, J.T., Gurst, A.H. y Chen, Y. "Accuracy of Tablet Splitting." *Pharmacotherapy* 18 n° 1 (1998): 193-197. El 77% de los pacientes de la prueba indicó que estarían dispuestos a pagar una prima comprimidos de 12,5 mg producidos uno a uno en lugar de partir

comprimidos de 25 mg sin muesca.

Rosenberg *et al.*, (2002), estudiaron comprimidos partidos preparados por farmacéuticos. Rosenberg, J.M., Nathan, J.P. y Plakogiannis, F. "Weight Variability of Pharmacist-Dispensed Split Tablets." *Journal of American Pharmaceutical Association* 42 nº 2 (2002):200-205. Constataron que "la partición del comprimido se tradujo en una incidencia inaceptablemente alta de la variación de peso." Recomendaron que "deben desarrollarse normas para asegurar la uniformidad de los comprimidos partidos."

Teng *et al.*, (2002), utilizando una persona entrenada en un laboratorio para partir pastillas, llegó a la conclusión de que "la mayoría de los 11 productos farmacéuticos que se probaron, cuando se evaluó su capacidad para ser partidos en medios comprimidos de igual dosis, no pasaron una prueba de uniformidad de la USP (United States Pharmacopeia) libremente interpretada... La puesta en práctica de partir comprimidos para ahorrar costes o mejorar una pauta posológica... no se recomienda para pacientes que utilizan fármacos con más toxicidad sustancial y curvas de eficacia de dosis y respuesta empinada." Teng, J., Song, C.K., Williams, R.L. y Polli, J.E. "Lack of Medication Dose Uniformity in Commonly Split Tablets." *Journal of American Pharmaceutical Association* 42 nº 2 (2002):195-199.

Rodenhuis informó que el 31% de todos los comprimidos en un estudio en Holanda se subdividían antes de tragarlos.

La patente US nº 3.128.226 en nombre de Hoffmann-La Roche Inc. da a conocer comprimidos multicapa que pueden estar recubiertos, pero no da a conocer un comprimido estratificado de forma longitudinal.

En los EE.UU., las organizaciones de seguros de "contención del gasto sanitario" pueden alentar la partición por los pacientes de comprimidos sin muesca que incluso pueden no tener formas simétricas. Muchos productos farmacéuticos en los EE.UU., son comprimidos sin muesca, o se suministran en forma de cápsulas a pesar de que pueden ser producidos en forma de comprimidos.

La invención se refiere a la mejora de los problemas descritos anteriormente.

Además, el tratamiento con productos de combinación es frecuente en los productos farmacéuticos, lo que significa que una forma farmacéutica puede contener más de un principio activo. Este forma de tratamiento puede, en parte, exponerse de la manera siguiente:

Un campo relevante para la invención es el campo de la politerapia para la hipertensión arterial generalizada ("hipertensión"). Técnicamente, la politerapia para la hipertensión implica la utilización de dos o más fármacos de forma regular para tratar la hipertensión de un paciente. Generalmente, este término implica el tratamiento diario con dos productos farmacéuticos por lo menos.

La politerapia se ha utilizado desde hace tiempo para tratar la hipertensión. Existe la creencia generalizada de que aproximadamente la mitad de todos los casos de hipertensión no se pueden tratar a la presión arterial deseada con un fármaco a una dosis máxima tolerada. Para ayudar en el tratamiento, se han producido formas farmacéuticas orales que contienen un gran número de principios activos dentro de un comprimido o cápsula. Estas formas farmacéuticas son conocidas como productos combinados de "dosis fija", porque un paciente o farmacéutico no dispone de medios para separar un principio activo de otro. Sica, D., *Drugs*, 2002; 62 (3): "Rationale for Fixed-Dose Combinations in the Treatment of Hypertension", afirma que "existe una herencia considerable, que data de la década de 1950, para las politerapias de dosis fija." Después en el mismo artículo, el autor señala una deficiencia con el método de dosis fija, cuyas formas de realización de la presente invención corrigen en gran medida: "Una desventaja para la utilización de la combinación de dosis fija es una falta de flexibilidad para la administración de la dosis de sus componentes individuales, aunque no es frecuente que los médicos aprovechen al máximo la flexibilidad de administración de dosis inherente a la utilización de combinaciones libres. Con la politerapia de dosis fija, si se requieren cantidades condicionales de cualquiera de los fármacos para el control de la PA, se requerirá una receta aparte. Esto aumenta la complejidad del régimen y puede afectar negativamente la observancia terapéutica. Además, la politerapia de dosis fija no puede proporcionar cantidades adecuadas de medicamentos para tratar enfermedades, tal como la angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva, que comúnmente coexisten con la hipertensión".

La invención proporciona un medio para mejorar la situación anterior, permitiendo flexibilidad de dosificación dentro de una forma farmacéutica combinada.

La presente invención describe una forma del comprimido adaptada para separar un segmento dispuesto verticalmente de otro. En el amplio campo de los productos farmacéuticos de liberación inmediata, las dimensiones relativas del comprimido son nuevas. Comercialmente, el único producto que tal como se produce es más alto que ancho es Concerta[®], que es un comprimido de tres segmentos, dos de cuyos segmentos están dedicados a la liberación controlada del fármaco activo, metilfenidato. Concerta utiliza el sistema OROS[®], que utiliza la geometría más alta que ancha como parte de sus características de liberación controlada. Las instrucciones del fabricante para

la utilización de Concerta especifican que los comprimidos nunca se deben partir.

Excepto para Concerta, se han producido comprimidos, inclusive los que implican capas dispuestas verticalmente una sobre la otra, más anchos que altos.

Un fabricante de la prensa de comprimidos, Korsch AG de Alemania, ha desarrollado una prensa de comprimidos que puede producir hasta cinco capas dispuestas verticalmente. Se ha utilizado para producir comprimidos de cinco capas más altas que anchas que no tienen fármacos activos en el mismo y también se ha utilizado para la preparación de Concerta.

Sumario de la invención

La invención se refiere a un comprimido farmacéutico de liberación inmediata que puede obtenerse por compresión en una prensa de comprimidos cuyo comprimido tiene dos o más segmentos, tiene una parte superior y una parte inferior, y tiene una altura que excede la anchura de dicho comprimido, midiéndose dicha altura verticalmente desde la parte superior a la parte inferior de dicho comprimido mientras está en el molde del comprimido en el que está totalmente comprimido, una vez se ha completado dicha compresión; y midiéndose dicha anchura como la mayor dimensión horizontal del comprimido en una posición a mitad de camino entre dicha parte superior y dicha parte inferior de dicho comprimido, excepto que cuando la sección transversal horizontal de dicho comprimido es sustancialmente rectangular, la anchura se define localizando los dos lados más cortos del perímetro de dicha sección transversal horizontal, y midiendo la longitud de una línea que está en ángulo recto con dichos lados más cortos, en la que los segmentos están colocados uno encima del otro, y en el que el comprimido comprende un segmento interpuesto que carece de una dosis farmacológicamente eficaz de un fármaco para que sirva como una zona para partir de parte a parte el comprimido en una dirección horizontal sin partir por un segmento por encima o por debajo de dicho segmento interpuesto.

La invención contempla comprimidos farmacéuticos de liberación inmediata, que contienen preferentemente una cantidad farmacológicamente eficaz de un fármaco, donde la altura del comprimido (dimensión vertical) es superior a su anchura (dimensión horizontal); es decir, el comprimido es más alto que ancho. Los términos "vertical" y "horizontal" ("horizontal" también se conoce como "transversal") ejes de los comprimidos de la invención se determinan por y tienen la misma orientación que la del molde del comprimido en el que se comprime en una prensa de comprimidos u otra máquina de formación de comprimidos ("prensa de comprimidos" en la presente memoria), y el orden de entrada de las granulaciones en el molde.

Los comprimidos de la invención se producen aún más preferentemente para la comercialización en una máquina de formación de comprimidos de alta velocidad. Los comprimidos se producen en un molde de dicha máquina de formación de comprimidos. En dicha máquina, las granulaciones se introducen el molde del comprimido uno encima de otro, de modo que dichas granulaciones se dice que están dispuestas verticalmente entre si. Las capas y segmentos formados a partir de granulaciones dispuestas verticalmente se considera que están dispuestas verticalmente, también. La altura ("dimensión vertical") de un comprimido se mide como la distancia vertical entre la parte más baja de la primera granulación que se introduce en el molde a la parte más alta de la última de granulación que se introduce en el molde (dicha primera granulación forma la capa inferior y dicha última granulación forma la capa superior).

La anchura es una dimensión horizontal (transversal). Al determinar la anchura, las medidas diagonales no se toman a no obstante el aspecto horizontal del comprimido si el comprimido es sustancialmente rectangular en sección transversal: Si el perímetro del aspecto horizontal del comprimido fuese rectangular (y no cuadrado), entonces la anchura del comprimido que sería la mayor de las dos mediciones de perímetro como se utiliza normalmente para describir un rectángulo, y no la diagonal que se calcula por el teorema de Pitágoras y que utiliza dichas mediciones del perímetro para calcular dicha diagonal. Del mismo modo, los comprimidos con una configuración en sección transversal vertical sustancialmente rectangular tienen una altura que se mide como un perímetro y no una medición de la diagonal. Cuando una configuración en sección transversal vertical u horizontal no es sustancialmente rectangular, que incluye triángulos, rombos, hexágonos y, la mayor dimensión a través de dicha sección transversal representa dicha altura o anchura.

Los comprimidos de la invención utilizan segmentos que carecen de una dosis farmacológicamente eficaz de un fármaco para servir como zona de partición si se desea una dosis parcial exacta de fármaco que se encuentra en toda la pastilla. Por convención en la presente memoria, la expresión "contiene un fármaco," cuando se emplea para referirse a una granulación, capa, o segmento de un comprimido, dicha granulación, capa, o segmento tiene en su interior una dosis farmacológicamente eficaz de un fármaco. La expresión "contiene un fármaco" cuando se utiliza para referirse a un gran número de granulaciones, capas o segmentos, tales como dos granulaciones o dos segmentos, significa que dichas granulaciones, capas, etc. tienen en su interior una dosis farmacológicamente eficaz de un fármaco. La expresión "contiene un fármaco o fármacos" cuando se emplea para referirse a una granulación, capa, o segmento significa que dicha granulación, capa o segmento puede contener ya sea un solo fármaco o una proporción específica de un gran número de medicamentos. Cuando "contiene un fármaco o fármacos" se utiliza para referirse a un gran número de segmentos, capas o granulaciones, esta expresión significa que el gran número

de granulaciones, capas o segmentos pueden contener ya sea un solo fármaco o una proporción específica de un gran número de fármacos.

5 Una capa o segmento, pero no una granulación, se dice que "carecen de un fármaco (o fármacos)" si dicha capa o segmento bien no contiene ninguno de dicho fármaco (o fármacos) o contiene una cantidad farmacológicamente ineficaz de dicho fármaco.

10 Partes de las frases, como "contener" "contiene" "que contiene" y "que carece" en relación con los dos párrafos anteriores también son términos de la técnica de otra manera con los mismos significados a los que se describen en la presente memoria.

En formas de realización preferidas, pero sin limitación, la invención comprende comprimidos farmacéuticos de liberación inmediata formados por compresión donde uno o más fármacos están dispuestos en segmentos donde:

15 (a) dicho comprimido consta de un primer segmento que contiene un fármaco o fármacos; un segundo segmento y un tercer segmento que contiene un fármaco o fármacos que son diferentes del fármaco o fármacos en dicho primer segmento, estando interpuesto dicho segundo segmento entre dicho primer y dicho tercer segmento (es decir, por debajo de uno de dichos segmentos y por encima del otro) y dicho segundo segmento carece de dicho fármaco o fármacos.

20 (b) dicho comprimido incluye un primer segmento que contiene un fármaco o fármacos; un segundo segmento y un tercer segmento que contiene el mismo fármaco que el fármaco en dicho primer segmento, estando interpuesto dicho segundo segmento entre dicho primer y dicho tercer segmento, y careciendo dicho segundo segmento de dicho fármaco o fármacos.

25 En una forma de realización más preferida, los comprimidos de la invención tienen al menos dos segmentos de distinta composición, con un primer segmento que contiene un fármaco o fármacos activos en una cantidad farmacológicamente eficaz y un segundo segmento que:

30 (a) carece de dicho fármaco o fármacos presentes en dicho primer segmento y el comprimido también tiene un tercer segmento que contiene el mismo fármaco que está presente en dicho primer segmento; o

35 (b) carece de dicho fármaco o fármacos en dicho primer segmento, y dicho comprimido también tiene un tercer segmento que contiene un fármaco o fármacos diferentes de cualquier otro en dicho primer segmento, en el que dichos primer y tercer segmentos son química y físicamente compatibles.

40 Una forma de realización preferida adicional puede contener opcionalmente dichas instrucciones para partir el comprimido como una muesca, marca, marca impresa, una perforación, segmentos con contraste de color, y similares sobre o en el lado del comprimido, preferentemente con una muesca que es sustancialmente horizontal para permitir que el comprimido se parta sólo por un segmento o una interfase entre los segmentos. Un lado de un comprimido es una parte externa de dicho comprimido que tiene una parte vertical que es sustancialmente paralela al eje vertical teórico del comprimido; un lado está en contacto con la pared interior o la cara del molde del comprimido en la que dicho comprimido está prensado.

45 Los comprimidos de la invención más altos que anchos están moldeados para que se partan más fácilmente por el eje vertical teórico del comprimido (es decir, en dirección horizontal) que son los comprimidos convencionales, elaborados actualmente que tienen una configuración "más ancha que alta". Muchas utilizaciones preferidas de los comprimidos de la invención son para partir por un segmento interpuesto del comprimido que carece de una dosis farmacológicamente eficaz de un fármaco sin partir por un segmento por encima o por debajo de dicho segmento interpuesto.

50 Un objeto primario de la invención es proporcionar un comprimido farmacéutico de liberación inmediata que puede partirse fácilmente para proporcionar una dosis parcial de un fármaco o fármacos que está(n) contenido(s) en dicho comprimido.

55 También es objeto de la invención proporcionar un comprimido farmacéutico de liberación inmediata que tiene tres segmentos, uno de los cuales es un segmento interpuesto que está adaptado para que se parta de tal manera que mantenga los segmentos entre los que está interpuesto y que contiene cantidades farmacológicamente eficaces de un fármaco o fármacos sustancialmente intactos si dicho comprimido se parte por dicho segmento interpuesto.

60 Estos y otros objetos de la invención se pondrán en evidencia en la presente solicitud.

Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

65 El tema de las figuras 3, 4a y 4b no forma parte de la invención reivindicada.

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

5 la figura 1b es una vista en sección transversal del comprimido de la figura 1a mirando el lado del comprimido donde termina la muesca;

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

10 La figura 3 es una vista en sección transversal de un comprimido más alto que ancho que tiene dos segmentos, uno de los cuales es aproximadamente tres cuartas partes de la longitud del comprimido.

15 Las figuras 4a-b son vistas de la figura 3 cuando el comprimido se ha partido en el punto medio aproximado del comprimido.

La figura 5 es una sección transversal de un comprimido más alto que ancho que tiene cinco segmentos.

Las figuras 6a-b son vistas de la figura 5 cuando el comprimido se ha partido por un segmento.

20 Las figuras 7a-c son vistas de la figura 5 cuando el comprimido se ha partido eficazmente por dos segmentos en dos etapas, primero partiendo el comprimido y a continuación partiendo el comprimido de la figura 6b.

25 La figura 8, que no forma parte de la invención reivindicada, es una sección transversal de un comprimido que es más ancho que alto y que tiene dos segmentos.

Descripción detallada de la invención

30 Los comprimidos de la invención son los comprimidos formados por compresión en una prensa de comprimidos. Para su utilización comercial, puede utilizarse una prensa de alta velocidad de tres (3) o cinco (5) posiciones fabricada por Korsch AG. Remington's Pharmaceutical Sciences 20^a ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (2000), capítulo 45, que se incorpora por referencia, describe las diversas técnicas utilizadas en la preparación de comprimidos. Los comprimidos de la invención están destinados principalmente a la administración oral pero también se pueden utilizar para otras aplicaciones. Los comprimidos de la invención no se forman utilizando un cemento, pegamento o adhesivo y preferentemente no están recubiertos.

35 Los comprimidos de la invención comprenderán al menos dos segmentos de composiciones diferentes.

40 Un segmento representa la totalidad de una parte contigua, sustancialmente homogénea de un comprimido o pastilla (véase más abajo) de la invención. Si dos o más granulaciones consecutivas que se introducen en el molde son sustancialmente idénticas, a continuación, cuando se comprimen, se forma un segmento. Dicho segmento es un subtipo de segmento al que puede aludirse específicamente como un segmento compuesto. Si, sin embargo, dos granulaciones sustancialmente no idénticas (tales como las que contienen diferentes fármacos activos, los mismos fármacos activos en diferentes proporciones, diferentes excipientes o diferentes proporciones de excipientes similares, o diferentes sales de la misma fármaco activo) se comprimen una sobre otra, comprenderían dos segmentos. Las granulaciones que comprenden el mismo fármaco activo en la misma concentración respecto a los excipientes pero con excipientes diferentes comprenderían dos segmentos si una granulación se comprimiese en la otra.

50 Una capa se produce introduciendo una cantidad de una granulación individual en un molde de comprimido para llenar por lo menos una parte del molde. Se considera que una capa está presente si tiene la forma de una granulación no compactada, compactada o totalmente comprimida.

55 En muchos de los comprimidos más preferidos de la invención, una capa, (y la granulación de la que proviene), no tendrá que colocarse en la parte superior o debajo (por ejemplo, adyacente, contigua a) una capa (o granulación) sustancialmente idéntica. En tal caso, una capa dará lugar al subtipo de segmento que es un segmento simple. El empleo del término "segmento" permite que un segmento sea simple o compuesto.

60 Debido a que los comprimidos de la invención se han adaptado para partirse si y cuando se desea, ha demostrado ser útil para desarrollar un término para los mayores fragmentos de dicha partición. Los inventores emplean el término "pastilla" en este sentido. Un ejemplo de la formación de pastillas es el siguiente. Una pastilla farmacéutica homogénea, normal, monocapa, con una sola muesca se parte. Dicha partición produce dos fragmentos principales, cada uno de los cuales se denomina pastilla, generalmente, además de algunas esquirlas y migas que preferentemente están en cantidad menor. En los comprimidos segmentados, en capas de la invención, utilizar la invención adecuadamente puede hacerla ventajosa el colocar una muesca transversalmente en un segmento, tal como un segmento interno, como se puede hacer con un instrumento tal como una lima. La partición satisfactoria de dicha pastilla por dicha muesca producirá dos pastillas, lo que representa los dos fragmentos principales del

comprimido y no incluyendo fragmentos más pequeños tales como migas o esquirlas. Los diagramas adjuntos ayudan a clarificar la relación de comprimidos a pastillas.

5 La terminología "agente activo", "fármaco", "fármaco activo", agente farmacéutico activo", "agente farmacológicamente activo" son intercambiables e incluyen, sin limitación, compuestos farmacéuticos con receta y sin receta, así como las dosis farmacológicamente eficaces de vitaminas, cofactores y similares. Sustancias tales como los productos alimenticios, las vitaminas en cantidades "permitidas recomendadas diariamente", y similares no se consideran "fármacos" en la presente memoria.

10 La expresión "cantidad no detectable" significa que utilizando técnicas analíticas convencionales tales como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), diagnóstico por la imagen de resonancia magnética nuclear (RMNI), y similares, no puede identificarse la presencia de un compuesto activo. La expresión "cantidad farmacológicamente ineficaz" significa una cantidad de un fármaco o fármacos que tiene o no efecto farmacológico mensurable. Debido a
15 las condiciones en las que se operan los equipos de formación de comprimidos automatizados a alta velocidad, el mezclado de diferentes granulaciones puede ocurrir durante la formación de comprimidos que pueden dar lugar a que aparezca material tal como sustancia farmacéutica presente en una granulación en una capa o segmento donde no se tenía intención de colocar.

20 La expresión "segmento relativamente inactivo" se refiere a un segmento que, o bien contiene una cantidad indetectable de cualquier fármaco o contiene una concentración disminuida de cualquier fármaco o fármacos farmacológicamente eficaces contenidos en otro segmento o segmentos.

25 Como un ejemplo de un método de preparación de un comprimido preferido de la invención, en primer lugar, una granulación que contiene una dosis farmacológicamente eficaz de un fármaco se introduce en el molde y se compacta. En segundo lugar, una granulación que carece de un fármaco ("granulación inactiva") se introduce en el molde y se compacta.

Opcionalmente, otra granulación inactiva que carece de fármaco activo también se introduce en el molde y se compacta. La granulación o granulaciones inactiva(s) crea(n) una parte del comprimido que se puede identificar y
30 partir completamente de modo que una parte del comprimido que contiene una concentración significativa de fármaco no se parte completamente. Por último, una segunda granulación que contiene una cantidad farmacológicamente eficaz de un fármaco se introduce en el molde, se compacta opcionalmente, y a continuación se produce la compresión final para formar un comprimido formado por compresión. Mientras que uno o todos los segmentos pueden tener individualmente una anchura mayor que la altura, el comprimido en su conjunto tiene una
35 altura que excede su anchura. Con posterioridad a la formación de comprimidos, opcionalmente puede hacerse una muesca en el lado de dicho comprimido, de preferencia transversalmente. Alternativamente, después de la formación de comprimidos, una línea impresa u otras formas de indicadores, tales como líneas de puntos, símbolos o perforaciones se pueden colocar sobre o en la superficie del comprimido, todos los cuales sirven para permitir la identificación de dicha zona de partición del comprimido deseada desde el punto de vista de efectuar la separación
40 exacta de las partes de un comprimido que contienen dosis aisladas de fármacos. Se pueden utilizar otros medios de ayudar a la identificación de una zona de partición del comprimido potencialmente deseada tales como la utilización de colores contrastantes en diferentes segmentos.

45 Las dimensiones adecuadas para los comprimidos según la invención son; altura: 6 a 24 mm, preferentemente 10 a 18 mm y más preferentemente de 10 a 14 mm; anchura (en la dimensión más ancha del eje horizontal): 2 a 16 mm; preferentemente 3 a 10 mm y más preferentemente de 4 a 8 mm. Sin limitación, las dimensiones del comprimido pueden ser óptimas si la relación de la altura a la anchura está comprendida entre aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 3:1.

50 Pueden crearse otras numerosas estructuras, algunas de las cuales se esbozan más adelante. Los comprimidos de la forma descrita crean varias ventajas en el tratamiento de pacientes humanos y otros animales necesitados del mismo.

55 Los comprimidos de la invención se forman muy preferentemente en una prensa de comprimidos de alta velocidad. En un procedimiento típico de fabricación, se alimentan por separado en un molde dos o más diferentes granulaciones, utilizando diferentes instalaciones de llenado. Para limitar la transferencia de material de una granulación a otra se prefieren a menudo granulaciones húmedas. La compresión directa del polvo es también una técnica de fabricación preferida.

60 La introducción completa de una granulación en una instalación produce una capa. Los comprimidos de la invención tienen una estructura en capas. Puede ser relevante añadir dos granulaciones inactivas sustancialmente idénticas, consecutivas para formar dos capas contiguas, idénticas. Después de la compresión, la parte del comprimido formada por dichas dos granulaciones idénticas se conoce como segmento. El tipo de segmento formado de esta manera se denomina segmento compuesto. También puede, en el caso en el que se desee una gran cantidad de un principio activo estar en un segmento, ser la causa de que tenga dos granulaciones sustancialmente idénticas que
65 contienen dicho principio activo para introducir en dos instalaciones de llenado consecutivas, produciendo de este

modo, después de la compresión final para formar un comprimido formado por compresión, un segmento compuesto que contiene fármaco activo. El caso más frecuente es aquel en el que se introduce en el molde una primera granulación no por la parte superior de una granulación sustancialmente idéntica (capa), se forma una capa, y una granulación sustancialmente no idéntica (es decir, diferente) a continuación se introduce en dicho molde, de manera que dicha primera granulación forma una capa que no es contigua con una capa sustancialmente idéntica. Dicha primera granulación forma una capa que se considera que es un segmento simple en el comprimido prensado.

Las ventajas de la invención incluyen la utilización de granulaciones inactivas. De manera óptima el comprimido está provisto de un medio de identificación de una zona de partición óptima y de la identificación de una pastilla de otro después de partir el comprimido, una ventaja importante si las pastillas contienen diferentes tipos o cantidades de un fármaco o fármacos.

Debido a la novedad de los comprimidos, es necesario describir la parte superior, inferior, laterales, etc. del comprimido. Se ha constatado que es mejor describir el comprimido con respecto a dichos términos en base a dicha formación del comprimido y la posición en el molde en la que se forma dicho comprimido.

Tal como se emplean en la presente memoria, los términos tales como "horizontal" ("transversal") y "vertical" cuando se emplean en relación con un comprimido, se basan en la orientación espacial del comprimido como, y después, se produce en un molde, pero antes de la eliminación o expulsión del molde. Los procedimientos actuales de preparación producen comprimidos con una granulación que se introduce en el molde en la parte superior de otro, de modo que los comprimidos de la invención producidos de tal manera comprenden uno o más segmentos superiores (externos), uno o más segmentos inferiores (externos) y opcionalmente uno o más segmentos medio (internos). Un segmento que no es un segmento superior o inferior (en conjunto, "externo") se considera un segmento interno, a pesar de que, por supuesto, un segmento interno tiene un aspecto externo. El número de segmentos internos no está limitado.

El segmento inferior de un comprimido contiene la primera granulación en el molde. El segmento superior de un comprimido contiene la última granulación que se introduce en el molde. Un "lado" del comprimido se refiere a la parte externa de dicho comprimido en contacto con la cara vertical interna o el aspecto del molde del comprimido en el que se produce dicho comprimido. Normalmente, los lados de los comprimidos de la invención están orientados verticalmente, al contrario que las partes superiores e inferiores de la invención. En caso de escarificación y biselado de la parte superior del comprimido, que de vez en cuando pueden ser extensos, el lateral del comprimido se considera que incluye también la parte externa del comprimido que estaba en contacto con la cara interna vertical o el aspecto del molde del comprimido antes de que un golpe superior formó dicha escarificación, biselado o similares.

Si las granulaciones por separado eran para ser colocadas sucesivamente en un molde en posición horizontal (lado con lado) y no verticalmente, como es actualmente la práctica, a continuación, los comprimidos producidos de esta manera estarían dentro del alcance de la presente invención, tal como se produciría el mismo producto. Cuando el comprimido de la figura 1, por ejemplo, se coloca sobre una mesa plana, tenderá a situarse en sentido longitudinal en ángulos rectos con respecto a la manera en que se forma en el molde (es decir, su eje más largo descansaría en posición horizontal en relación con el tablero de la mesa), de modo que si los tres segmentos fueron todos de diferentes colores, entonces los segmentos parecería que están colocados no verticalmente (uno encima del otro), sino más bien horizontalmente (lado con lado). Por coherencia de la terminología, dichos segmentos, no obstante, se consideran en la presente memoria que están dispuestos verticalmente en la parte superior de uno a otro, debido a la manera en que fueron creados.

La principal ventaja de la invención es que optimiza la partición opcional del comprimido. Cuando se aplica fuerza para partir una pastilla, la partición del comprimido tiende a producir más fácilmente cantidades predecibles de principio(s) activo(s) en pastillas que comprimidos "más anchos que altos" con segmentos que contienen las mismas cantidades de fármacos. El comprimido puede partirse según la invención ya sea aplicando fuerzas tales como un borde cortante directamente a la zona por donde debe romperse, o a los segmentos exteriores, potencialmente en cualquiera de los casos partiendo por un segmento interno.

Los ejemplos de formas de realización específicas de la invención se describen mejor con referencia a los dibujos. Las áreas sombreadas representan segmentos provenientes de granulaciones activas, es decir, las que contienen un fármaco; áreas claras (en blanco) representan segmentos provenientes de granulaciones inactivas, es decir, las formuladas sin fármaco activo.

Los dibujos representan vistas en sección transversal verticales de los comprimidos y pastillas de la invención. Los comprimidos se representan como si estuvieran en el molde, de manera que la parte superior del comprimido como está orientado en la página se corresponde con la parte superior del comprimido en el molde. En otras palabras, el segmento superior del comprimido tal como se ve contiene la última granulación para introducir en el molde. Las pastillas se representan como habrían estado en el molde antes de que se separaran del comprimido intacto.

"Vistas frontales" se refieren a una vista en sección transversal de un comprimido que tiene un plano geométrico teórico pasado a través del comprimido con relación a un lado que se designa arbitrariamente como la parte

delantera. Las figuras marcadas como "vista lateral", que también tienen una "vista frontal" correspondiente se consideran una sección transversal parte a parte de todo el comprimido desde el lado derecho de una vista frontal es decir, una vista lateral es una sección transversal que se toma por pasar un plano por todo el eje vertical de todo el comprimido en un ángulo de 90° con relación a la vista frontal en sección transversal. Cada vista frontal representa una sección transversal esquemática que pasa por el punto medio de la sección transversal horizontal, medida desde la parte delantera del comprimido a la parte posterior del comprimido o pastilla. La vista frontal es también paralela al eje mayor de la pastilla (por ejemplo, para un comprimido con una sección transversal rectangular (pero no cuadrada), el lado más largo del perímetro es paralelo al plano que representa la sección transversal, vista de frente.

Ese plano se encuentra a medio camino entre las superficies frontal y posterior de dicho comprimido. Las vistas laterales de las figuras 1a-b y 2a-b se toman de un plano orientado verticalmente que pasa por el punto medio de la dimensión transversal más larga (es decir, la anchura), y por lo tanto se encuentran en y perpendicular al punto medio de la vista frontal. Los dibujos son de comprimidos que tienen una sección transversal rectangular pero no horizontal cuadrada en el punto medio vertical del comprimido.

Los segmentos que contienen cantidades farmacológicamente activas de un fármaco o fármacos se muestran cuadrículados; los segmentos farmacológicamente ineficaces se muestran en blanco (claros, sin cuadrícula o punteado). La parte superior de cada figura se corresponde con la parte superior de un comprimido, todos los cuales se representan como están situados dentro de un molde después de la compresión final y antes de la expulsión del molde. Por razones de coherencia, las pastillas se representan en la misma orientación que los comprimidos de los que se forman, aunque las pastillas se crean después de la expulsión del comprimido del molde. Las líneas de puntos en los comprimidos representados en las figuras pueden representar marcas impresas u otros indicadores, o muescas que están presentes sobre o en la superficie del comprimido y, si representan una muesca, dicha muesca no se extiende lo suficiente a fondo en el comprimido para aparecer en la vista frontal en sección transversal. Las líneas de puntos transversales que reflejan las muescas mostradas en las figuras no entrañan ninguna intención de limitar la profundidad de ninguna de las muescas de los comprimidos de la invención. Las líneas de puntos horizontales en las vistas frontales que representan las muescas de superficie son esquemáticas, y no representan necesariamente la extensión vertical total de una muesca, marca impresa o similares.

Las pastillas se representan con superficies partidas según se indica por un modelo de diente de sierra fino. Dicha representación de diente de sierra es esquemática y no pretendía representar el modelo real de partición de un comprimido (o pastilla, que a menudo conduce a los bordes irregulares, incluso si dicho comprimido se parte por una muesca.

Tomar y partir dicho comprimido es más fácil con el actual diseño, más alto que ancho de lo que sería el caso bajo comprimidos en capas (segmentados) conocidos en la técnica, en el que partir un comprimido de parte a parte por un segmento sólo, si es posible, necesitaría "filetear" el comprimido por su eje más largo.

Las figuras 1a y 1b representan un comprimido con el segmento superior 40 de composición sustancialmente idéntica y el segmento inferior 44. El segmento interior 42 contiene restos del fármaco que está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz en cada uno de los segmentos 40 y 44. Las interfases 46 y 48 representan áreas en las que la parte superior del segmento 42 y la parte inferior del segmento 42 están contiguas respectivamente el segmento superior 40 y el segmento inferior 44. Las interfases curvadas proceden del perfil del punzón del comprimido superior que es curvado. La muesca 52 se representa en la figura 1b. La línea punteada 50 en la figura 1a es un reflejo de la muesca de 52 sobre la superficie de la pastilla (no mostrada), que no penetra a mitad de camino a través del eje transversal más corto del comprimido.

Las figuras 2a-d representan pastillas formadas al partir el comprimido de las figuras 1a y 1b por la muesca 52. El segmento interior 42 de la figura 1a ya no existe como un segmento intacto. La pastilla superior de las figuras 1a y 1c contiene el segmento 80, que está contiguo al segmento superior 40 intacto y la pastilla inferior contiene el segmento 82 y el segmento 44 intacto.

Partir la pastilla de las figuras 1a y 1b por la muesca colocada en el segmento 42 es mucho más fácil que partir el comprimido por su dimensión vertical, lo que es la práctica actual con comprimidos en capas (segmentados) con muesca. El hecho de que ninguna partición se hace en las partes del comprimido donde se ha colocado el fármaco activo proporciona una partición excepcionalmente exacta en relación con el fármaco o fármacos activos contenidos en el comprimido.

El tema de las figuras 3, 4a y 4b no forma parte de la invención reivindicada.

La figura 3 muestra un comprimido de dos segmentos, cada segmento está formado de una granulación que contiene una cantidad farmacológicamente eficaz de medicación. El segmento 124 superior (externo) es mayor que el segmento 126 inferior (exterior). La interfase 128 indica una zona en la que dichos segmentos están contiguos. Una marca impresa en la superficie exterior de la pastilla (no mostrada) indica un punto de partición deseado, indicado por la posición de la flecha 130 que refleja la posición de dicha marca impresa en la superficie. Los dos

segmentos tienen también diferente color, sin embargo, lo que permite además la identificación de qué parte del comprimido contiene qué segmento.

5 Las figuras 4a y 4b representan los dos pastillas formadas al partir el comprimido de la figura 3. La pastilla de la figura 4a consta de segmento 118, que representa la mayor parte de segmento 124 de la figura 3. La pastilla representada en la figura 4b contiene el segmento 112 en una forma intacta y el segmento 120, que representa menos de media porción del segmento 126 de la figura 3. La interfase 116 indica una zona en la que dichos segmentos están contiguos. La cara curvada se debe al perfil de la perforadora de comprimidos.

10 La figura 5 ilustra un comprimido más alargado que los mostrados anteriormente. Dicho comprimido se adapta, aún más que los demás, por la facilidad de partir de parte a parte de un segmento. El segmento superior 600 se suministra con una cantidad terapéutica de un fármaco; el segmento interior punteado 604 se suministra con una cantidad terapéutica de un fármaco diferente, y, el segmento inferior 608 se suministra con una cantidad terapéutica de un medicamento diferente del que se encuentra en una cantidad terapéutica en los segmentos 600 y 604.

15 Los segmentos interiores (en blanco) 602 y 606 contienen cantidades farmacológicamente ineficaces de cada uno de los tres medicamentos que se encuentran en el comprimido. Las interfases 610, 612, 614 y 616 representan las áreas en la que se unen dos segmentos contiguos. El comprimido de la figura 5 se suministra con un color diferente para cada segmento. A pesar de que no hay muesca o indicadores en la superficie, el esquema de colores es tal que la atención de una persona se puede dirigir para aplicar fuerzas para partir el comprimido de parte a parte del

20 segmento 602 para crear las pastillas representadas en las figuras 6a y 6b. La figura 6a representa la pastilla más pequeña creada al partir el comprimido de la figura 5 de parte a parte del segmento 602 de una manera transversal. El segmento 620 ha sido creado por dicha partición, y el segmento 602 de la figura 5 ya no existe como un segmento intacto. La figura 6b representa la pastilla más grande creada por dicha partición del comprimido de la figura 5. Se ha creado el nuevo segmento superior 622.

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

30 La figura 8 que no forma parte de la invención reivindicada, representa un comprimido de dos segmentos tradicional. En este comprimido, el segmento inferior 324 (parte inferior) contiene un fármaco diferente del contenido en la parte superior (alta) 322. La muesca 328 hace una hendidura el segmento 324. La interfase 326 está presente en la zona en la que los segmentos 322 y 324 se encuentran. El comprimido de la figura 8 no es un comprimido de la invención. Representa un esquema de un comprimido de la técnica anterior de comprimidos bicapa. Se puede apreciar fácilmente la dificultad inherente al intentar partir un comprimido como el comprimido de la figura 8 horizontalmente,

35 de parte a parte de un segmento únicamente, o, análogamente, un comprimido similar al de la figura 8 pero que además se suministró con, por ejemplo, un segmento por debajo del segmento 324.

40 Las ventajas de la invención no se limitan a comprimidos de cualquier número específico de principios activos. Todos los segmentos que contienen un principio activo pueden contener el mismo fármaco, o los segmentos pueden contener diferentes fármacos.

45 A fin de conseguir plenamente las ventajas de la invención, una muesca puede colocarse en un segmento (o interfase entre segmentos) del comprimido. Esta muesca se puede formar en un segmento interno con una lima de una manera sustancialmente horizontal, de modo que la partición del comprimido de parte a parte de dicha muesca podría conducir a la partición de parte a parte del segmento interior, dejando los segmentos externos intactos.

50 Además, medios similares de marcado de comprimidos pueden ser seguidos por ejemplo de hacer que una tinta comestible se coloque en los comprimidos, esbozando de este modo una zona deseada del comprimido, tal como su segmento medio. Dicha aplicación es bien conocida en la técnica. Otros medios de aplicar marcas se contemplan dentro del alcance de la invención.

Descripción de la preparación de las formas de realización preferidas

55 Un comprimido "más alto que ancho" se prepara con tres segmentos, cada uno con una parte superior o segmento superior activo y un segmento inferior o de abajo activo separados por un segmento medio sustancialmente inactivo. Se utiliza una prensa rotativa de comprimidos Stokes de tres capas y 27 posiciones. Todas las formulaciones son mezclas en polvo directamente compresibles. La mezcla tanto de la formulación de amlodipina como de la formulación de benazepril se llevan a cabo en un mezclador en "V" de Patterson-Kelly. El segmento medio consiste en 194 mg de Nu-Tab[®] y no requiere mezclado. Los comprimidos se comprimen utilizando perforadoras cóncavas,

60 ovaladas de 0,131 pulgadas por 0,3222 pulgadas para una dureza de 35 kilopondios. El segmento inferior se introduce en primer lugar en el molde. El peso del comprimido es de 310 mg. Los comprimidos preparados de este modo son de 8 mm de altura; el segmento medio inactiva oscila entre 5 y 6 mm de altura y una anchura de 4 mm. Los pesos en mg de la granulación que comprende cada segmento son los siguientes:

Segmento Inferior	mg.
Fosfato dibásico de calcio anhidro	51,13

ES 2 439 572 T3

Besilato de amlodipina	7,15
Glicolato sódico de almidón (Explotab [®])	2,48
Estearato de magnesio	0,93
Laca de aluminio FD&C azul nº 1	0,31
Total	62,00

Instrucciones de preparación

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

Segmento Medio	mg
Nu-Tab [®] (azúcar compresible 30/35 N.F.)	194,00
Segmento superior	mg
Lactosa 310 monohidratada	42,03
Benazepril HCl	9,00
Crospovidona	2,16
Estearato de magnesio	0,54
Laca de aluminio FD&C rojo nº 40	0,27
Total	54,00

20 Instrucciones de preparación

1. Se pesa cada ingrediente.
2. Se tamiza cada ingrediente.
- 25 3. Se disgrega el color con el diluyente principal en proporciones geométricas utilizando un mezclador adecuado.
4. Se añaden los ingredientes restantes, excepto el lubricante, al mezclador de colorantes de la etapa nº 3 y se mezclan durante el tiempo deseado.
- 30 5. Se añade el lubricante a la mezcla de la etapa nº 4 y se mezcla durante el tiempo deseado.
6. Se añade la mezcla a una prensa adecuada equipada con el utillaje deseado y se prensa en comprimidos.

35 Instrucciones de formación de comprimidos

1. Se coloca el polvo para la capa activa en la tolva nº 1.
- 40 2. Se coloca el polvo para la capa de placebo en la tolva nº 2.
3. Se coloca el polvo para la capa activa en la tolva nº 3.
- 45 4. Se presan los comprimidos de la capa nº 1 hasta el peso deseado (comprimidos para la capa nº 1 deben formar una capa compacta suave).
5. Se presan los comprimidos de la capa nº 1 y la capa nº 2 hasta el peso combinado deseado del peso de la capa nº 1 y la capa nº 2 (comprimidos deben formar una capa compacta suave).
- 50 6. Se prensa la el comprimido de tres capas hasta el peso total del comprimido deseado (peso de la capa nº 1 + peso de la capa nº 2 + peso de la capa nº 3) El comprimido debe estar a la dureza deseada.

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

Ingredientes para el segmento medio:	mg.
Fosfato dibásico de calcio anhidro	158,59
Estearato de magnesio	2,79
PVP K-30	<u>2,62</u>
Total	164,00

5

Instrucciones de preparación

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

20 Los comprimidos se prensan utilizando perforadoras de comprimidos cóncavas, ovaladas de 0,131 pulgadas por 0,3222 pulgadas, a una dureza de 35 kilopondios. El segmento inferior se introdujo en primer lugar en el molde. El peso del comprimido fue de 280 mg. Los comprimidos con dicho segmento medio eran de 6 mm de altura, y el segmento medio inactivo era de 3,5-4 mm de altura.

25 Instrucciones para la formación de comprimidos

1. Se coloca el polvo para la capa activa en la tolva nº 1.
2. Se coloca el polvo para la capa de placebo en la tolva nº 2.
- 30 3. Se coloca el polvo para la capa activa en la tolva nº 3.
4. Se prensan los comprimidos de la capa nº 1 al peso deseado (comprimidos para la capa nº 41 deben formar una capa compacta suave).
- 35 5. Se prensan los comprimidos de la capa nº 1 y nº 2 hasta el peso combinado deseado de la capa nº 1 y la capa nº 2 (comprimidos deben formar una capa compacta suave).
- 40 6. Se prensa el comprimido de tres capas hasta el peso total del comprimido deseado (peso de la capa nº 1 + peso de la capa nº 2 + peso de la capa nº 3) El comprimido debe estar a la dureza deseada.

De manera similar, se pueden preparar otros comprimidos más altos que anchos en una prensa de comprimidos, tal como, la Korsch TRP900 que puede producir comprimidos más altos debido a su diseño para cámaras de llenado profundas que permiten rellenos más profundos y mayores distancias entre las herramientas de compresión superiores e inferiores. Para preparar un comprimido cóncavo, oval de 0,131 pulgadas por 0,3222 pulgadas, que es de 12 mm de altura en a Korsch TRP900 el formulador tendría que aumentar el peso del segmento medio Nu-Tab[®] inactivo para 323 mg aproximadamente. Del mismo modo para tener una altura de comprimido terminado de 14 mm el comprimido se formularía con un peso de segmento medio de aproximadamente 388 mg. Si el formulador preferido, podrían utilizar el segundo ejemplo para una capa intermedia, es decir, la formulación del fosfato de calcio dibásico (DCP). En tal caso preparando un comprimido cóncavo, oval de 0,131 pulgadas por 0,3222 pulgadas que tiene 12 mm de altura en la Korsch TRP900 el formulador tendría que aumentar el peso del segmento medio inactivo DCP a alrededor de 410 mg. Del mismo modo para tener una altura de comprimido terminado de 14 mm la pastilla se debe formular con un segmento medio que pesa aproximadamente 492 mg.

55 La invención también incluye el método de administración de uno o más fármacos a través de las formas farmacéuticas tales como comprimidos y pastillas de la invención a un paciente, mamífero, u otro animal en necesidad de productos farmacéuticos para la prevención o tratamiento de una enfermedad, el mantenimiento de buena salud, el retardo del envejecimiento, o para otros fines. Se incluyen los métodos de tratamiento de un paciente con un solo fármaco a partir de un producto de combinación, tal como con una nueva pastilla de la invención, lo que permite el ajuste de la dosis hacia abajo por una variedad de razones, o, en una vena similar, un paciente puede ser tratado con un comprimido entero que contiene un gran número de fármacos activos y además reciben sólo un fármaco de un comprimido similar, permitiendo de este modo el ajuste de la dosis hacia arriba. La

60

combinación de productos que pueden beneficiarse de la invención, en la que un fármaco está en un segmento activo exterior, y un segundo y diferente fármaco se encuentra en otro segmento activo exterior, y un segmento medio inactivo como en formas de realización tales como se describió en los apartados 3 y 4 anteriores, comprenden las que contienen los siguientes pares de medicamentos: amlodipina y benazepril, clortalidona, o atorvastatina; benazepril e hidroclorotiazida; olmesartán e hidroclorotiazida, y muchos otros, incluyendo la mayoría de los productos de combinación que se producen actualmente. También se incluye el método de tratamiento de un paciente con una dosis parcial exacta de medicación de un comprimido entera, que puede ser un medio o un cuarto de toda la dosis, pero puede ser útil una fracción diferente. Warfarina especialmente se puede producir útilmente y dosificarse según la invención con segmentos separables del comprimido que pueden, pero no necesitan, ser mitades, cuartos, etc. L-tiroxina y digoxina son otros ejemplos que podrían así beneficiarse, junto con warfarina.

Las siguientes proporcionan situaciones clínicas posibles en las que los comprimidos de la invención podrían proporcionar ventajas importantes.

1. Un producto comercializado actualmente en los Estados Unidos es Caduet[®], que contiene los principios activos atorvastatina cálcica (atorvastatina) y besilato de amlodipina (amlodipina), que están en gran medida interdispersados de forma homogénea en un comprimido sin muesca. El producto está indicado para tratar la hiperlipidemia (atorvastatina) como la hipertensión arterial (amlodipina). Un paciente que ingiere este comprimido a diario puede entonces someterse a un análisis de sangre y ser diagnosticado de disfunción hepática manifestada por la elevación de una concentración de una enzima en la sangre. El médico puede entonces recomendar el cese, posiblemente temporal, de la atorvastatina, que el fabricante indica que es una posible causa de disfunción hepática. Un paciente que recibe Caduet, sin embargo, tendría por lo tanto también que interrumpir amlodipina, que no es en este ejemplo deseado por el médico. Un comprimido de la invención en el que la atorvastatina y amlodipina estaban segregadas en diferentes segmentos activos exteriores, separadas por un segmento medio de dimensiones adecuadas, sería un claro avance sobre la formulación actual de Caduet, porque dicho comprimido permitiría a un paciente continuar lo antes posible la ingestión de amlodipina mientras se interrumpe la ingestión de atorvastatina, sin tener que ir a una farmacia y rellenar una nueva receta para un comprimido que contiene sólo amlodipina como principio activo, mientras que previamente tenía la conveniencia de tener ambos fármacos combinados en una sola forma farmacéutica. La forma de realización anterior de la invención representa una mejora con respecto a la forma farmacéutica Caduet actual.

Otra situación clínica en la que la invención es superior a Caduet es la que un paciente que recibe 5 mg de amlodipina una vez al día y 20 mg de atorvastatina una vez al día está recomendada por un médico para aumentar la dosis diaria de amlodipina a 10 mg una vez al día. Un paciente en posesión de comprimidos adecuados de la invención, con los fármacos activos segregados en un comprimido de tres segmentos, sería capaz de aumentar rápidamente la dosis de amlodipina tomando un comprimido entero de la invención una vez al día, más una pastilla que contiene 5 mg de amlodipina, producido partiendo un segundo comprimido entero de la invención.

Otra situación clínica en la que la invención es superior a Caduet implica el caso en el que un médico desea que un paciente ingiera 20 mg de atorvastatina cada mañana y 2,5 mg de amlodipina dos veces al día. La invención proporciona amlodipina que debe separarse de atorvastatina y luego se parte exactamente por la mitad. La invención permite de este modo al paciente la ventaja de un comprimido, mientras que para conseguir esto en la actualidad en los Estados Unidos requeriría un comprimido de 20 mg de Lipitor[®] (atorvastatina) y dos comprimidos de 2,5 mg de Norvasc[®] (amlodipina).

2. La combinación de besilato de amlodipina e hidrocloruro de benazepril (benazepril) se comercializa en los Estados Unidos bajo el nombre comercial de Lotrel[®]. Este producto es una cápsula que se ingiere entera habitualmente. Una forma de realización de la invención proporciona un comprimido entero que contiene un segmento exterior que contiene amlodipina como único fármaco activo y el otro segmento exterior que contiene benazepril como el único fármaco exterior. Si se desea, una de las capas exteriores se puede formar en más de un segmento, como en la figura 1a. Como en el ejemplo 1 anterior en relación con Caduet, el segmento del medio es inactivo y se puede partir de parte a parte para crear dos pastillas, comprendiendo cada uno una cantidad total de cada segmento activo exterior más aproximadamente la mitad de la cantidad del segmento inactivo del medio. Si un paciente desarrollara una necesidad del doble de la dosis de un fármaco activo, pero no del otro, el comprimido de la invención podría satisfacer esa necesidad. Alternativamente, si un paciente desarrollara una necesidad de ingerir sólo un fármaco activo, posiblemente de forma temporal, debido a condiciones tales como cambios en la presión arterial o un efecto secundario de un fármaco, pero no del otro, el comprimido de la invención permite que esto se haga sin que una nueva forma farmacéutica se recete.
3. Otra utilización de la invención implica la combinación de amlodipina y clortalidona u otro diurético, que puede combinarse útilmente para tratar la hipertensión. Las ventajas de la invención son similares a las descritas en el párrafo inmediatamente anterior a este párrafo.

4. Otra utilización de la invención consiste en la combinación de olmesartán medoxomilo (olmesartán, un bloqueador del receptor de angiotensina) e hidroclorotiazida (HCTZ). Este producto se comercializa actualmente en los Estados Unidos bajo el nombre de Benicar/HCT[®], con las dosis, respectivamente, de, en mg: 20/12,5, 40/12,5 y 40/25. Una dosis de partida muy frecuente de un paciente será 20/12,5 una vez al día. El producto se comercializa actualmente en todas las concentraciones en forma de comprimidos homogéneos que contienen ambos fármacos activos. Formulados según la presente invención, un paciente que comienza el tratamiento con la dosis 20/12,5 se puede aumentar con el mismo comprimido a cada una de las otras dosis por ingestión de un comprimido 20/12,5 entero y, o bien un medio comprimido que contiene 20 mg de olmesartán o medio comprimido que contiene 25 mg de HCTZ. Esto proporcionará al médico una oportunidad de investigar la nueva dosis antes de administrar al paciente una nueva receta. Otras ventajas de la invención son similares a las descritos anteriormente.
5. Otro producto de combinación útil que se puede formular según la invención implica inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) y diuréticos tales como HCTZ. Ambos tipos de fármacos no es raro que tengan efectos secundarios, por lo que la invención será útil a los médicos en el tratamiento de los efectos secundarios, así como con las necesidades cambiantes de dosis para hacer frente a las ventajas antihipertensivas y otras clínicas de los fármacos.
6. Otro producto que puede beneficiarse de la invención con respecto a la separación de fármacos activos en las capas exteriores separadas con un segmento medio inactivo (capa) es un producto combinado que contiene dos fármacos activos, fluoxetina y olanzapina.

No se pretende ninguna limitación a los campos terapéuticos anteriores o a los ejemplos específicos dentro de sus campos para los comprimidos de la invención, que se pueden utilizar en cualquier combinación adecuada de fármacos. Tampoco existe ninguna limitación a las combinaciones de dos fármacos. Por ejemplo, un segmento activo exterior de un comprimido según la invención podría contener levodopa y carbidopa, y el otro segmento activo exterior podría contener entacapona, un producto de comprimido que contiene los tres fármacos en un modo homogéneo que se comercializa actualmente en los Estados Unidos como Stalevo[®]. También, un comprimido por la invención podría incluir cinco segmentos en capas, con, por ejemplo, amlodipina en un segmento exterior, un segmento inactivo uniéndolo, un segmento medio que contiene clortalidona o HCTZ, y un segundo segmento inactivo adyacente tanto a él como al otro segmento exterior que contiene el benazepril (véase la figura 8). Si ambos segmentos inactivos eran de dimensiones adecuadas para ser convenientemente divisibles sin dañar cualquiera de los tres segmentos activos, proporcionando de este modo ventajas clínicas significativas debido a la adopción de dosificación flexible de los diferentes segmentos activos.

La siguiente lista de posibles combinaciones de un gran número de medicamentos es ilustrativa y no restrictiva. Las combinaciones mencionadas pueden comprender dos o más miembros de las clases enumeradas. Los fármacos se enumeran a continuación, y en la presente memoria, pueden por conveniencia excluir la mención de cualquier sal de un fármaco; por ejemplo, "atorvastatina" se enumera a pesar de que su forma comercializada es atorvastatina cálcica.

Sin limitación, las combinaciones útiles pueden incluir un gran número de fármacos desde dentro de los siguientes seis clases de fármacos.

Además, pueden crearse comprimidos de la invención que contienen sólo un fármaco de la lista siguiente. En cuanto a la utilización de la combinación, se pueden aplicar dos procedimientos de utilización a la invención. Uno de estos procedimientos es para colocar un fármaco individual en una granulación y un fármaco (o combinación de fármacos) individual diferente en una granulación diferente, potencialmente con una granulación inactiva interpuesta entre ellos; otro procedimiento es para colocar un gran número de fármacos en uno o más segmentos.

1. Los agentes antianginosos, por ejemplo:
 - A. Antagonistas del calcio (véase la lista más abajo);
 - B. Beta-bloqueadores (véase lista más abajo);
 - C. Preparado orgánico de nitrato (por ejemplo, mononitrato o dinitrato de isosorbida).
2. Agente antianginoso más un agente antiplaquetario, como la aspirina, clopidogrel o ticlopidina.
3. Dos agentes hipoglucémicos (véase lista más abajo).
4. Cloruro de potasio y cualquier tipo de tiazida o bucle diurético (véase la lista más abajo).
5. Agente hipolipemiente más: agente hipoglucémico, agente antiplaquetario, agente antianginoso y/o agente antihipertensivo (ver listas anteriores y a continuación)

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

glipizida, glimepirida, clorpropamida; Biguanidas: metformina; Meglitinidas: nateglinida, repaglinida; Inhibidores de glucosidasa: acarbosa, miglitol.

6. Agentes antihipertensores:

Beta-bloqueadores: acebutolol, atenolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol, nebivolol, carvedilol (alfa-beta bloqueador mixto), nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, timolol, betaxolol, carteolol;

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

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

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

Bloqueadores de los receptores de la angiotensina: losartán, valsartán, candesartán, telmisartán, eprosartán, irbesartán; diuréticos de techo alto (bucle) (con o sin diuréticos que retienen potasio como triamtereno, amilorida o espironolactona): furosemida, torasemida, ácido etacrínico, bumetamide;

Diuréticos antagonistas de la aldosterona: espironolactona, eplerenona;

Alfa-bloqueadores: doxazosina, terazosina, prazosina, indoramina, labetalol (alfa-betabloqueador mixto);

Alfa-agonistas centrales: clonidina, metildopa;

Imidazolina: moxonidina;

Vasodilatadores directos: hidralazina, minoxidil;

Bloqueador neuronal adrenérgico: guanetidina.

Los agentes hipolipemiantes incluyen:

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

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

Otros: ezetimida, niacina, acipimox.

Las combinaciones de fármacos descritas en la presente memoria son a título ilustrativo y no están destinados a limitar el alcance de la invención.

En cuanto a la utilización importante de los comprimidos y las pastillas de la invención, que implican la partición de un comprimido en pastillas que contienen segmentos activos similares, se preferirán la mayoría de los fármacos que pueden experimentar un ajuste de la dosis si se pueden partir de manera óptima exacta. Ejemplos de fármacos que se beneficiarán especialmente de los avances de la invención de esta manera incluyen fármacos con índice terapéutico estrecho, como la warfarina, digoxina, L-tiroxina; fármacos vasoactivos, tales como amlodipina; agentes hipoglucémicos tales como rosiglitazona y glipizida; y fármacos ansiolíticos tales como alprazolam. Estos son, sin embargo, sólo una pequeña fracción de la gran masa de fármacos que se beneficiarán de las diversas formas de realización y de los procedimientos de la invención.

Hay numerosos métodos de utilización de las formas farmacéuticas de la invención, incluso sus comprimidos y pastillas. Los expertos en las técnicas médicas y farmacéuticas reconocerán las muchas ventajas que las diversas formas de realización de la invención permiten sobre los productos actuales. Algunos ejemplos de las ventajas de las invenciones que implican comprimidos que contienen exactamente un segmento activo similares se describen inmediatamente a continuación.

1. La warfarina es un anticoagulante comercializado en los EE.UU. bajo el nombre de marca Coumadin[®], que es un comprimido ranurado. La investigación ha demostrado que los pacientes no parten los comprimidos de 5 mg de warfarina en segmentos iguales de 2,5 mg. La invención da a conocer diferentes tipos de comprimidos que permiten partir comprimidos de warfarina de cualquier dosis humana común en mitades exactas, y tercios, cuartos, potencialmente exactas, etc. Por lo tanto, un paciente puede utilizar medios comprimidos de warfarina producidos según la invención con confianza similar como en el comprimido entero. Dado que las

dosis de warfarina se parten con frecuencia, existen muchos escenarios clínicos en los que 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 sin muesca en los EE.UU. Estos comprimidos son de forma irregular y son difíciles de partir.
El intervalo de dosificación aprobado por la FDA está comprendido entre 2,5 y 10 mg ingeridos por vía oral a
diario. La invención permite mejorar la funcionalidad de amlodipina. Por ejemplo, en virtud de la invención, un
paciente que recibe 5 mg al día a quien un médico desea aumentar a 7,5 mg al día puede simplemente
10 utilizar un comprimido de la invención que comprende dos segmentos de 2,5 mg separados para aumentar la
dosis a 7,5 mg exactamente, tal como ingiriendo un comprimido de 5 mg entero y una pastilla de 2,5 mg
creada por partición de un comprimido de 5 mg en dos pastillas que contienen cada una 2,5 mg de
amlodipina. La conveniencia y los ahorros de coste son evidentes. Del mismo modo, un paciente que recibe
una dosis de 10 mg de Norvasc a quien se recomienda reducir la dosis a 5 mg al día debe adquirir
15 actualmente una nueva receta para comprimidos Norvasc de 5 mg. La invención proporciona la capacidad de
suministrar un comprimido de 10 mg que se puede partir en dos pastillas, que contienen, cada una,
exactamente 5 mg de amlodipina. Por tanto, la invención puede permitir una mayor flexibilidad del tratamiento
de los pacientes y proporcionar también ahorros de costes. Una ventaja más de la invención es que varias
formas de realización permiten la separación totalmente exacta de un comprimido en una pastilla que
20 comprende una cuarta parte de la dosis del principio activo como se encuentra en el comprimido entero. Esto
puede hacerse, por ejemplo para amlodipina proporcionando cuatro segmentos activos que contienen todo
2,5 mg de amlodipina y todos contiguos con el mismo lado de un segmento externo inactivo (véase la forma
de realización nº 1; y véase la figura 6a modificada al tener cuatro y no dos segmentos activos). Por lo tanto,
un comprimido de 10 mg de amlodipina de la invención puede utilizarse para proporcionar una dosis de 7,5
25 mg, o, puede utilizarse para proporcionar cuatro dosis 2,5 mg.

Una ventaja más de la invención puede tener relación con las dosis pediátricas o geriátricas, que no se pueden
producir en concentraciones de dosis apropiadas. En el caso de la amlodipina, una dosis diaria de 1,25 mg puede
ser útil en niños pequeños con hipertensión, o en pacientes ancianos débiles con angina de pecho o hipertensión,
que pueden tener disfunción hepática. A pesar de que la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA)
30 no ha aprobado una dosis de 1,25 mg, la divisibilidad exacta de la dosis de 2,5 mg aprobada permitiría una dosis
diaria de 1,25 mg. Además, la divisibilidad exacta de la dosis de 2,5 mg aprobada permitirá una dosificación exacta
de 3,75 mg al día.

Otra utilización de la invención es que por primera vez permite un método de ahorro de costes a los aseguradores y
los pacientes. La invención permite esto porque muchos fármacos, como Norvasc y Coumadin, tienen precios que
difieren poco (o nada) entre las diferentes dosis. Debido a que la partición del comprimido es inexacta para la
mayoría de comprimidos ranurados, la práctica de la partición obligatoria ha sido recibida con desaprobación por la
mayoría de organizaciones de médicos y farmacéuticos. La invención permite la partición del comprimido debido a
35 que proporciona una dosificación exacta cuando un comprimido (o algunas pastillas, como en la figura 1b) de la
invención se parte como se describe en la presente memoria. Se prevén ventajas importantes a partir de esta
innovación. Además, la capacidad de separar un fármaco activo de otro en un producto de combinación también
40 tiene ventajas de ahorro de costes.

Mientras que ciertas formas de realización preferidas y alternativas de la invención se han expuesto con fines de
divulgación de la invención, a los expertos en la técnica se les pueden ocurrir modificaciones de las formas de
45 realización dadas a conocer.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata que puede obtenerse por compresión en una prensa de comprimidos, dicho comprimido teniendo dos o más segmentos y una parte superior y una parte inferior, y una altura que excede la anchura de dicho comprimido, midiéndose dicha altura verticalmente desde la parte superior a la parte inferior de dicho comprimido mientras está en el molde del comprimido, en el que está totalmente comprimido, una vez se ha completado dicha compresión; y midiéndose dicha anchura como la mayor dimensión horizontal del comprimido en una posición a mitad de camino entre dicha parte superior y dicha parte inferior de dicho comprimido, excepto por el hecho de que cuando la sección transversal horizontal de dicho comprimido es sustancialmente rectangular, la anchura se define localizando los dos lados más cortos del perímetro de dicha sección transversal horizontal, y midiendo la longitud de una línea que está en ángulo recto con respecto a dichos lados más cortos, estando los segmentos colocados uno encima del otro, y comprendiendo el comprimido un segmento interpuesto que carece de una dosis farmacológicamente eficaz de un fármaco para que sirva como una zona para partir de parte a parte el comprimido en una dirección horizontal sin partir por un segmento por encima o por debajo de dicho segmento interpuesto.
- 15 2. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata formado por compresión según la reivindicación 1, cuyos segmentos contienen el mismo fármaco o fármacos.
- 20 3. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata formado por compresión según la reivindicación 2, en el que dicho comprimido contiene dos o más segmentos que tienen diferentes concentraciones de peso/peso de un fármaco o fármacos, respecto a excipientes inactivos en cada segmento.
- 25 4. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata formado por compresión según la reivindicación 2, que comprende tres segmentos, estando un primer segmento interpuesto interno entre un segundo segmento y un tercer segmento, estando dicho segundo segmento interpuesto interno sustancialmente inactivo o presentando una cantidad de un fármaco o fármacos que es farmacológicamente ineficaz, siendo dicho segundo segmento un segmento superior y siendo dicho tercer segmento un segmento inferior, siendo dichos segundo y tercer segmentos sustancialmente idénticos.
- 30 5. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata formado por compresión según la reivindicación 2, que contiene una estructura nuclear que consiste en el comprimido según la reivindicación 4.
- 35 6. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata formado por compresión según la reivindicación 1, que comprende dos segmentos dispuestos verticalmente que contienen cada uno una cantidad farmacológicamente eficaz de un fármaco o fármacos, en el que dicho fármaco o fármacos en cada segmento dispuesto verticalmente son diferentes.
- 40 7. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata formado por compresión según la reivindicación 6, que consiste en un primer segmento que es un segmento interior interpuesto entre un segundo segmento superior y un tercer segmento inferior, conteniendo dicho segundo y tercer segmentos un fármaco o fármacos diferentes.
- 45 8. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata formado por compresión según la reivindicación 7, en el que el comprimido es una estructura nuclear de un comprimido mayor.
- 50 9. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata formado por compresión según la reivindicación 1, en el que todos los segmentos dispuestos verticalmente no son sustancialmente idénticos.
- 55 10. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata formado por compresión según la reivindicación 1, en el que una muesca está colocada sustancialmente de manera horizontal en una cara del comprimido en un segmento que no es un segmento superior ni inferior, para permitir que el comprimido se parta únicamente por un segmento.
- 60 11. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata formado por compresión según la reivindicación 1, en el que las marcas impresas u otros indicadores están colocados sustancialmente en posición horizontal en un lado de dicho comprimido en un segmento distinto del segmento superior o inferior y que sitúan la zona de partición deseada de dicho comprimido.
- 65 12. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata formado por compresión según la reivindicación 4, en el que dicho segundo y tercer segmentos ocupan cada uno no más del 20% de la altura de dicho comprimido.
13. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata formado por compresión según la reivindicación 12, en el que dicho segundo y tercer segmentos ocupan cada uno no más del 10% de la altura de dicho comprimido.
14. Procedimiento para partir un comprimido farmacéutico de liberación inmediata formado por compresión según la reivindicación 1, en el que dicho comprimido se parte por su dimensión o dimensiones más corta(s).

15. Procedimiento para partir un comprimido farmacéutico de liberación inmediata formado por compresión según la reivindicación 1, en el que dicho comprimido es partido únicamente por un segmento.

5 16. Procedimiento de creación de una cantidad exacta de un fármaco partiendo un comprimido farmacéutico de liberación inmediata formado por compresión según la reivindicación 1.

10 17. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata formado por compresión según la reivindicación 1 para la administración de una dosis de un fármaco o fármacos a un paciente o a otra persona o a otro animal que lo necesita, en el que dicho fármaco o fármacos es o son farmacológicamente eficaces en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, enfermedades psiquiátricas, diabetes, trastornos tiroideos, dolor o trastornos trombóticos, y en el que dicha dosis se obtiene partiendo dicho comprimido farmacéutico prensado de liberación inmediata, creando de este modo una pastilla que contiene la dosis.

15 18. Comprimido farmacéutico de liberación inmediata formado por compresión según la reivindicación 1, para la administración de una dosis parcial exacta de un fármaco o fármacos a un paciente que lo necesita, en el que dicho fármaco es farmacológicamente eficaz en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, enfermedades psiquiátricas, diabetes, trastornos tiroideos, dolor o trastornos trombóticos, y en el que dicha dosis parcial exacta se obtiene partiendo dicho comprimido farmacéutico prensado de liberación inmediata, creando de este modo una o más pastillas que contienen la dosis parcial exacta.

20 19. Comprimido farmacéutico según la reivindicación 1, en el que dicho fármaco o fármacos es o son farmacológicamente eficaces en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, enfermedades psiquiátricas, diabetes, trastornos tiroideos, dolor o trastornos trombóticos.

Fig. 1b

Vista lateral

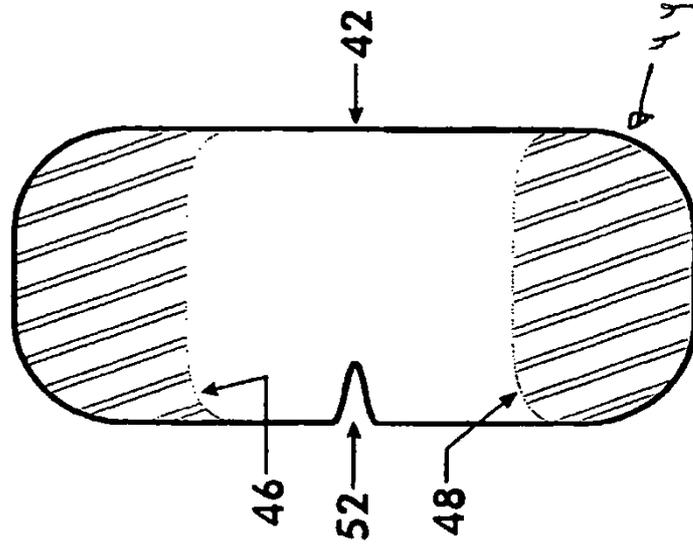
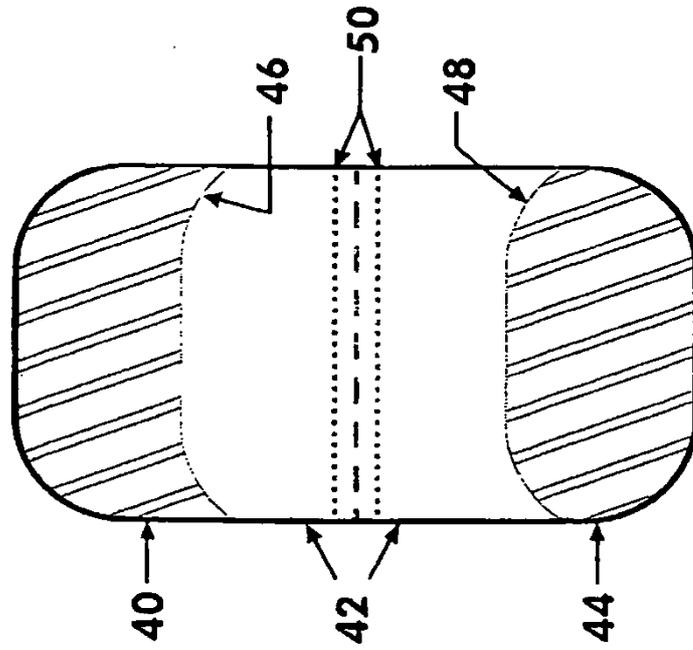
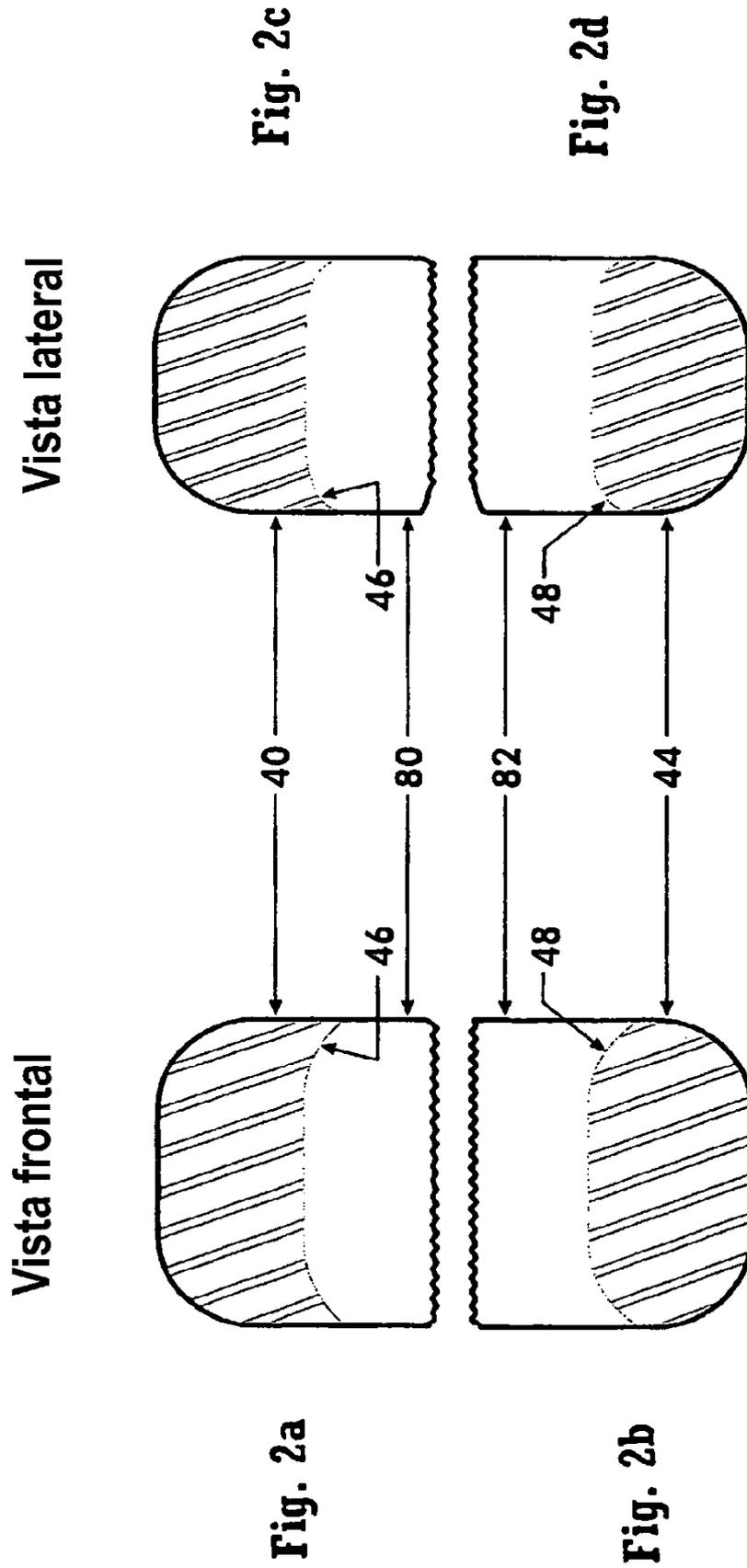


Fig. 1a

Vista frontal





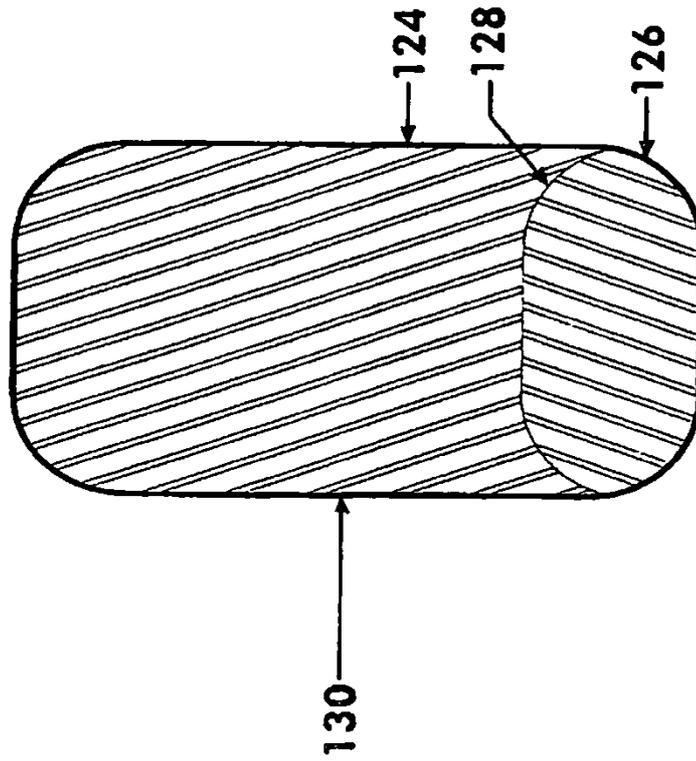


Fig. 3

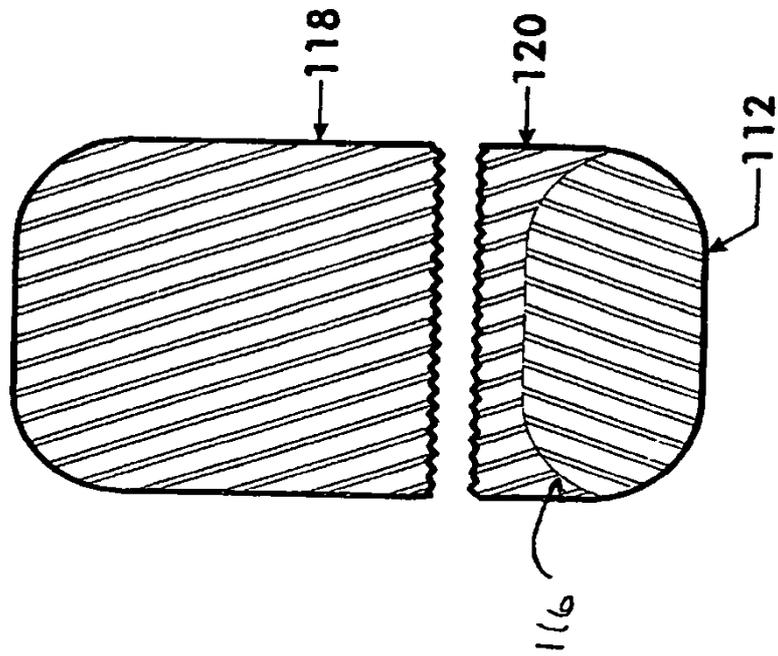


Fig. 4a

Fig. 4b

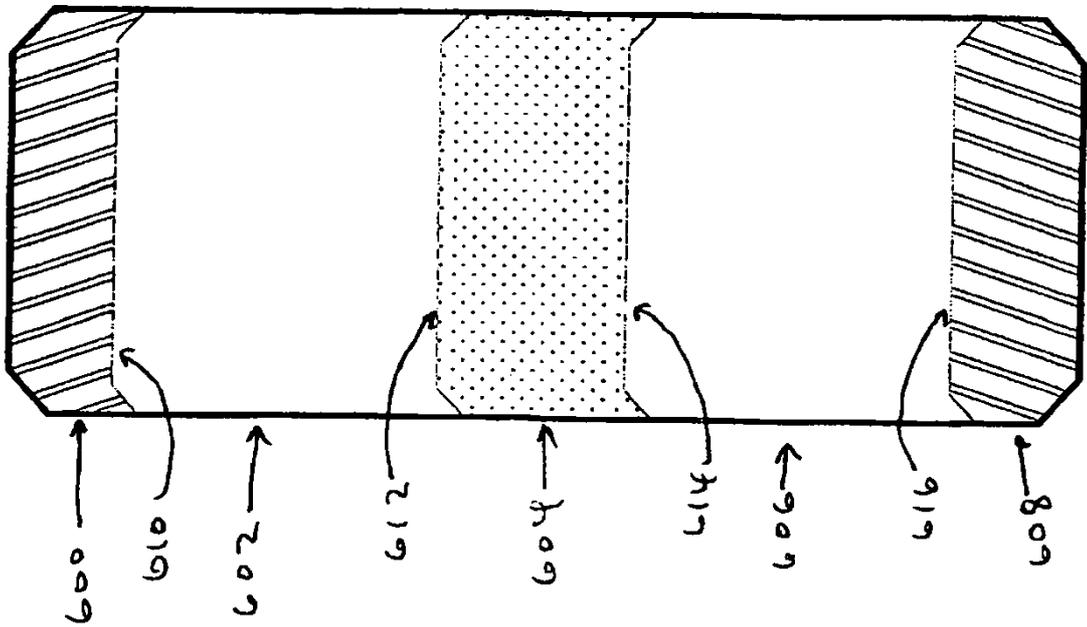


Fig. 5

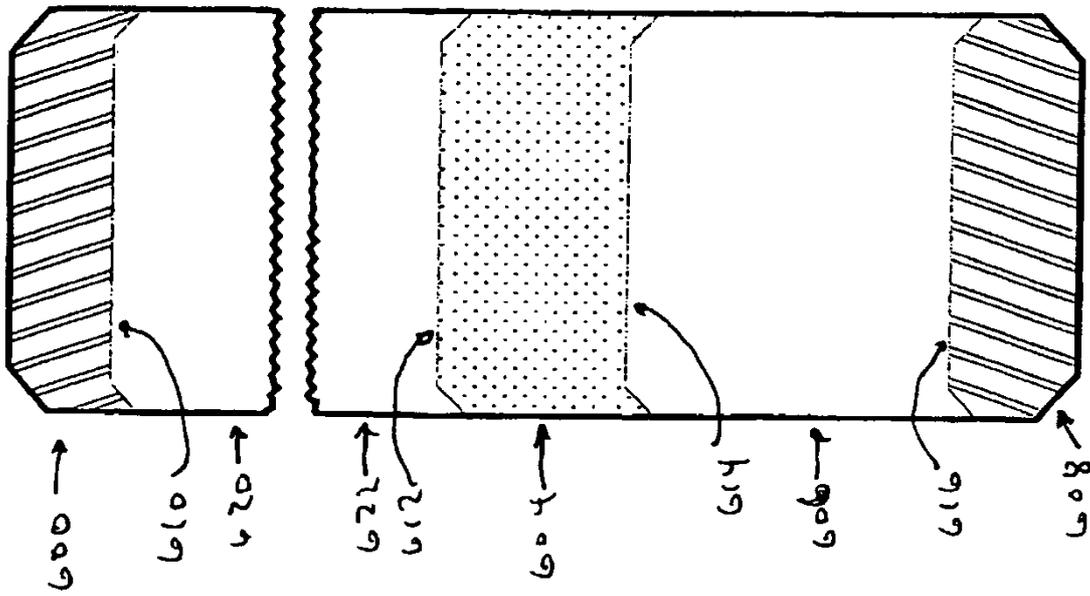


Fig. 6a

Fig. 6b

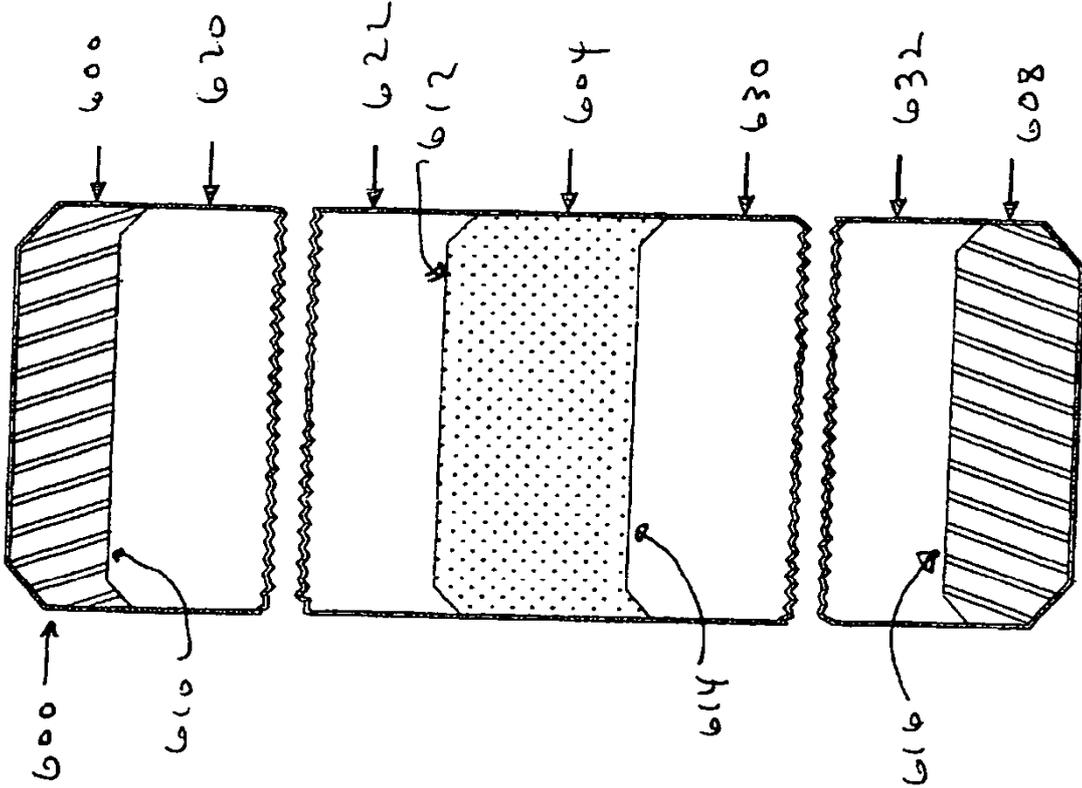


Fig. 7a

Fig. 7b

Fig. 7c

Fig. 8

