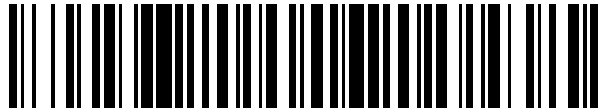


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 172**

51 Int. Cl.:

A61K 9/24 (2006.01)

C07D 213/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2013 E 13173438 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2679216**

54 Título: **Forma de dosificación para la liberación modificada de betahistina**

30 Prioridad:

25.06.2012 DE 102012105528

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.09.2015

73 Titular/es:

**HENNIG ARZNEIMITTEL GMBH & CO. KG
(100.0%)
Liebigstrasse 1-2
65439 Flörsheim am Main, DE**

72 Inventor/es:

**DR. FRANCAS, GERNOT y
PRZYKLENK, KARL-HEINZ**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 546 172 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

Forma de dosificación para la liberación modificada de betahistina.

La presente invención se refiere a una forma de dosificación para la liberación modificada de betahistina, a un procedimiento para su fabricación y a su uso.

5 Esta invención se ocupa de la preparación de formas de dosificación que permiten administrar de manera eficaz el principio activo betahistina, que habitualmente debe tomarse al menos dos o más veces al día, en una sola toma diaria.

10 Betahistina se utiliza en el tratamiento del vértigo en el marco de la enfermedad de Menière. Para que el principio activo pueda desarrollar su acción durante todo el día, debe ser administrado varias veces al día. Por lo general, betahistina se debe administrar hasta tres veces al día. Sin embargo, con los medicamentos que contienen betahistina disponibles actualmente puede ser necesaria en parte también una administración de cinco tomas al día para garantizar la eficacia terapéutica durante 12 a 24 horas. Debido a su extremadamente buena solubilidad en agua, a su higroscopicidad y a su acidez, la formulación del principio activo en una forma de liberación retardada resulta extraordinariamente compleja.

15 Existe gran interés por diseñar una nueva forma de dosificación que sea capaz de aumentar la comodidad y la adherencia de los pacientes. No obstante, si se deben tomar múltiples dosis individuales de un medicamento al día, la comodidad y la adherencia del paciente se ven muy perjudicadas. En este caso, es muy importante asegurar una adherencia suficiente del paciente para evitar la aparición de efectos adversos y la disminución de la eficacia del medicamento. La deficiente adherencia de muchos pacientes contribuye de manera importante al aumento de los costos sanitarios.

20 Esto es particularmente cierto en pacientes con dificultades para la deglución y en pacientes de edad avanzada que, a causa de múltiples enfermedades, deben tomar numerosos medicamentos. La incidencia de la enfermedad de Menière es precisamente mucho mayor en pacientes de edad avanzada que en pacientes jóvenes, por lo que sería conveniente poder reducir la frecuencia de tomas mediante la formulación de una nueva forma de dosificación. En general, se conoce la reducción de la frecuencia de dosificación por medio de diferentes mecanismos de liberación retardada. Esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante la inclusión en una matriz, de modo que el principio activo se libere de forma retardada, es decir, de manera uniforme durante un periodo de tiempo prolongado.

25 La reducción de la frecuencia de dosificación requiere formulaciones medicamentosas especiales, sobre las cuales se imponen estrictos requisitos tecnológicos, puesto que contienen cantidades comparativamente más elevadas de principios activos. Una exigencia tecnológica hace referencia, de manera especial, a la preparación de una forma de dosificación con suficiente estabilidad y buen comportamiento de liberación, cuyo tamaño sea todavía aceptable. Este último aspecto es importante para que la forma de dosificación pueda ser fácilmente deglutida. De igual modo, puede ser difícil garantizar un sabor aceptable en presencia de cantidades elevadas del principio activo.

30 Hasta el momento, estos desarrollos han estado dirigidos de forma predominante a principios activos escasamente solubles. Para ellos, se han desarrollado numerosas formas de dosificación, en especial sistemas basados en matrices. La absorción de estos principios activos está determinada por la liberación desde la forma de dosificación, de manera que mediante el desarrollo de sistemas de matrices adecuados puede lograrse una buena absorción de estos principios activos. Para el caso de principios activos con una buena solubilidad, se requieren conceptos diferentes. Evidentemente, la liberación de un principio activo con buena solubilidad es esencialmente más difícil que la de un principio activo escasamente soluble, el cual se disuelve lentamente ya de por sí.

35 Independientemente de la solubilidad de un principio activo, surgen dificultades considerables cuando se trata de principios activos que, debido a su inestabilidad, son muy difíciles de procesar. Se encuentran en esta situación, sobre todo, los principios activos que se degradan rápidamente o que son higroscópicos.

40 Los principios activos higroscópicos tienden a captar la humedad del entorno, muy a menudo en forma de vapor de agua desde la humedad del aire. Este proceso puede llevarse a cabo por medio de diferentes mecanismos tales como absorción y adsorción. De este modo, existe el riesgo de que se produzca la deliquesencia o la aglomeración de los principios activos, o la generación de formas cristalinas no deseadas. Esto último complica considerablemente su procesamiento, por lo que se requieren procedimientos y etapas intermedias laboriosas y de elevado costo para excluir, por ejemplo, la humedad. Asimismo, esta propiedad inconveniente dificulta también la preparación de una forma de dosificación estable que se pueda almacenar. No solamente resulta crítica la captación de humedad desde el entorno, sino que el principio activo puede extraer humedad desde la propia forma de dosificación. Por ejemplo, estos principios activos pueden adsorber humedad desde las cubiertas de las cápsulas, con la consiguiente formación de grietas en dichas cubiertas de cápsula.

45 La higroscopicidad del principio activo puede dificultar considerablemente, además de la liberación del principio activo desde la forma de dosificación, también la manipulación de estas formas de dosificación. En general, sería necesario, por lo tanto, almacenar las formas de dosificación protegidas del aire y de la más mínima humedad. Sin embargo, no es posible controlar la manipulación realizada por los pacientes y hay que tener en cuenta que sobre

todo las personas mayores son partidarias de extraer los comprimidos de sus envases blíster y conservarlos por ejemplo en pastilleros. Betahistina y sus sales son ejemplos de principios activos higroscópicos, lo cual, como se ha descrito, dificulta considerablemente su procesamiento y administración.

5 De manera particular, existen considerables dificultades en lo que se refiere a principios activos higroscópicos que son, al mismo tiempo, altamente solubles. La elevada solubilidad de betahistina dificulta la ya de por sí muy complicada preparación – debido a la higroscopicidad - del principio activo en formas de dosificación con liberación retardada en el tiempo. Debido a la elevada solubilidad, las formulaciones “retard”, dirigidas a retrasar la liberación de estos principios activos, suelen resultar inadecuadas. Se producen también complicaciones adicionales, derivadas de la elevada acidez del principio activo, en particular porque el principio activo es, simultáneamente, 10 altamente soluble. En este caso, existe específicamente el riesgo de que el principio activo ácido ataque o degrade las sustancias coadyuvantes. Esto podría dar lugar a la degradación de la forma de dosificación y a la modificación del perfil de liberación. Si se prepara una forma de dosificación con una liberación de este tipo, existe también el peligro de que se produzca una rápida liberación de la totalidad del principio activo, cuyas consecuencias son elevadas concentraciones en plasma y, por lo tanto, importantes efectos adversos.

15 En este sentido, la formulación de betahistina y sus sales como principios activos higroscópicos que, además, son altamente solubles y ácidos, comporta claras dificultades. La higroscopicidad, por una parte, y la solubilidad y acidez elevadas, por otra, de betahistina o sus sales dificultan de manera considerable su procesamiento en general, así como la preparación de formas de dosificación suficientemente estables y almacenables.

20 Por consiguiente, existe una gran demanda de formas de dosificación que contengan betahistina, pero que, a pesar de ello sean almacenables y estables, y muestren asimismo un comportamiento de liberación que permita una única toma diaria. De manera particular, existe una demanda de formas de dosificación que liberen betahistina de tal modo que hagan innecesarias las múltiples tomas diarias, actualmente de hasta cinco veces al día, y que, además, puedan ser preparadas de forma costo-eficiente y a gran escala.

25 En el documento WO 00/53162 A1 se describe un comprimido para la liberación de betahistina en forma de dihidrocloruro de betahistina. En este caso, el comprimido libera el principio activo de forma retardada durante un periodo de tiempo de principalmente 5 a 8 horas. Sin embargo, ello no permite prescindir de las múltiples tomas diarias. Asimismo, se hace referencia en general a una liberación combinada, inmediata y retardada, en forma de un comprimido de doble capa, sin que se dé a conocer su configuración y preparación exactas. En especial, no se puede deducir el modo en que se fijan las capas entre sí ni cómo se puede garantizar un tamaño aceptable de la 30 forma de dosificación. Tampoco queda claro el comportamiento de liberación de la forma de dosificación. Sólo se menciona de manera genérica que existe la posibilidad de una toma dos veces al día o, también, una sola vez al día. En este sentido, ni tan siquiera es posible determinar si la forma de dosificación pudiera ser apropiada para la toma varias veces al día.

35 En el documento DE 10010509 A1 se describen formas de dosificación orales que contienen un éster de ácido graso de sacarosa como único medio que regula la liberación, en una proporción de 1 a 95% en peso. Las formas de dosificación liberan los principios activos que contienen de manera inmediata o retardada. Como posibles principios activos se citan numerosas sustancias, incluidos principios activos prácticamente insolubles. Se menciona el dimesilato de betahistina como una sustancia posible. La forma de dosificación es especialmente adecuada para la administración de principios activos tales como flupirtina, tramadol, nifedipino o carbamazepina. La forma de 40 dosificación puede presentarse como un comprimido. En el documento DE 10010509 A1 no se describe ninguna forma de dosificación que sea adecuada para liberar uno y un mismo principio activo en al menos dos fases, es decir, simulando múltiples tomas en un mismo día. Por lo tanto, en el documento DE 10010509 A1 no se resuelve tampoco el problema de una liberación al menos bifásica de principios activos altamente solubles que, además, son ácidos e higroscópicos.

45 El documento WO 98/13029 A1 hace referencia también a formas de dosificación para la liberación retardada de uno o múltiples principios activos, incluidas proteínas, enzimas o vacunas sensibles a los jugos gástricos, para garantizar el efecto terapéutico durante un periodo de tiempo suficiente. Como un posible principio activo se describe betahistina. Las formulaciones contienen un recubrimiento que se degrada después de un tiempo determinado en el tracto gastrointestinal, dando lugar de este modo a la liberación del principio activo. Con esta formulación es posible 50 combinar una formulación de liberación inmediata u otra formulación de liberación retardada, por ejemplo en una cápsula o en forma de recubrimiento. No se describe la configuración exacta de una combinación de este tipo de formulaciones que contienen principios activos, en particular las proporciones y relaciones cuantitativas apropiadas. Asimismo, queda sin responder el asunto del grado en que se atenúan la acidez e higroscopicidad del principio activo betahistina en la forma de dosificación, garantizando de este modo una estabilidad suficiente. El ejemplo de 55 realización, que comprende una forma de dosificación con una unidad de liberación retardada y otra de liberación inmediata, se refiere a una cápsula. Por un lado, la adherencia del paciente disminuye habitualmente en el caso de las cápsulas debido a sus dimensiones relativamente grandes. Por otro lado, existe el riesgo de que la cubierta de la cápsula se modifique durante el almacenamiento, influyendo de manera perjudicial sobre la liberación cuando la cápsula contiene principios activos higroscópicos y, en especial, ácidos.

En el documento DE 10104880 A1 se describen formas de dosificación multiparticuladas para la liberación en múltiples fases de numerosos principios activos, dirigidas a garantizar una liberación uniforme de los principios activos a nivel intestinal. Como principio activo posible se menciona betahistina. La forma de dosificación comprende, en este caso, dos formas granuladas diferentes que se pueden combinar en una cápsula o se pueden comprimir de manera conjunta, describiéndose una proporción de 1:1. Las diferentes formas granuladas liberan el o los principios activos a diferentes valores de pH. Sin embargo, la forma de dosificación no permite una liberación inmediata de un principio activo en una primera fase. Por esta causa, no es posible alcanzar en una primera fase las concentraciones terapéuticas en plasma muy rápidamente, por lo que los principios activos se liberan, de manera dirigida, sólo en el intestino delgado. Por lo tanto, no se puede prescindir de la toma diaria de múltiples formas de dosificación de principios activos para los que se deben alcanzar rápidamente concentraciones terapéuticas en plasma. Adicionalmente, la fabricación de formas de dosificación multiparticuladas es laboriosa y cara, y poco apropiada para principios activos higroscópicos y ácidos.

Existe, por consiguiente, una elevada demanda de formas de dosificación para la liberación de betahistina, que liberen el principio activo de tal modo que haga innecesaria la toma de múltiples dosis al día, garantizando una estabilidad y capacidad de almacenamiento suficientes. Las formas de dosificación actuales encuentran aquí sus límites. De manera especial, la liberación retardada de betahistina, usando los agentes retardantes convencionales y los principios empleados habitualmente, sólo se puede lograr con un esfuerzo importante y una gran inversión económica. La prolongación de la acción a más de 10 horas prácticamente no es posible con los métodos de retraso para el principio activo betahistina. Los mecanismos usados habitualmente para la liberación retardada no son, por lo tanto, adecuados para la fabricación costo-eficaz y, por lo tanto, a escala industrial de formulaciones de betahistina como formas de dosificación que hagan innecesaria la toma de múltiples dosis del principio activo.

El problema que constituye la base de la presente invención se resuelve mediante los objetos de las reivindicaciones.

La presente invención pone a disposición formas de dosificación orales para la liberación al menos bifásica de betahistina, en las que una parte del principio activo se libera en el estómago en una primera fase inmediatamente después de su toma. De acuerdo con la invención, la forma de dosificación es un comprimido de cubierta-núcleo. Adicionalmente, la invención se refiere a un procedimiento de fabricación de estas formas de dosificación, así como a los usos adecuados. Por consiguiente, el concepto según la invención no se refiere a una liberación prolongada en el sentido de las formulaciones de liberación retardada actuales, sino que prevé la liberación inmediata de una primera parte del principio activo, inmediatamente después de la ingesta, y la liberación de al menos una segunda parte del principio activo, un cierto tiempo después de la toma. De este modo, la liberación pulsada simula de manera óptima la toma dos o más veces del principio activo y hace innecesaria la toma dos o más veces al día de una forma de dosificación.

La forma de dosificación de esta invención comprende el principio activo betahistina en una cantidad de entre 1 mg y 200 mg y

- un núcleo, que comprende 40% a 60% de la cantidad de principio activo,
- una capa intermedia, dispuesta sobre la superficie del núcleo, y
- una cubierta, que comprende 40% a 60% de la cantidad del principio activo y que está dispuesta sobre la cara de la capa intermedia opuesta a la que contacta con el núcleo.

En realizaciones preferidas, la forma de dosificación según la invención no comprende ningún componente adicional que contenga un principio activo además del núcleo, la capa intermedia y la cubierta, es decir, no contiene en particular ninguna capa adicional que contenga un principio activo. De forma todavía más preferida, la forma de dosificación según la invención está compuesta por el núcleo, la capa intermedia y la cubierta. Preferiblemente, la forma de dosificación según la invención comprende el principio activo betahistina en una cantidad de entre 1,5 mg y 150 mg, de forma más preferida, en una cantidad de entre 2 y 120 mg y, todavía más preferiblemente, en una cantidad de entre 5 y 60 mg.

El principio activo se libera desde la forma de dosificación en al menos dos fases. Es posible agregar fases de liberación adicionales. Según la invención, una "fase" es el intervalo de tiempo de una liberación de una porción de principio activo del principio activo desde la forma de dosificación.

En una primera fase, se libera una primera porción de la cantidad de principio activo. En una segunda fase, se libera una segunda porción de la cantidad de principio activo. Según la invención, la primera fase se inicia directamente después de la entrada de la forma de dosificación en el estómago. Por lo tanto, la primera fase se refiere a la liberación inmediata del principio activo tras la entrada en el jugo gástrico. Esta primera fase de la liberación se lleva a cabo desde la cubierta, en la que la cubierta se degrada preferiblemente en el estómago. La segunda fase de la liberación se efectúa desde el núcleo. Preferiblemente, el núcleo no se degrada en el estómago, sino que por medio de las contracciones peristálticas del estómago ("*housekeeper waves*", en inglés en el original) es transportado al intestino delgado, para liberar allí la porción de principio activo del núcleo.

“Liberación inmediata” significa preferiblemente en este caso que al menos 65% de la primera porción de la cantidad de principio activo, preferiblemente al menos 75% y, de forma más preferida, al menos 80% de la primera porción de la cantidad de principio activo se libera después de 60 minutos en el jugo gástrico. De forma especialmente preferida, se libera más de 60%, más preferiblemente más de 65% de la primera porción de la cantidad de principio activo ya al cabo de 30 minutos en el jugo gástrico. Esto se calcula *in vitro*, usando dispositivos habituales tales como un cestillo de rotación, una paleta de agitación o dispositivos de circulación en HCl 0,1 N o agua como medio de prueba, bajo condiciones fisiológicas (rotación; aproximadamente a 36 a 38°C). Las condiciones específicas dependen del principio activo concreto y se explican en los libros de farmacología.

La liberación de la primera porción de la cantidad de principio activo tiene lugar, por lo tanto, directamente después de la toma de la forma de dosificación. Preferiblemente, la liberación de esta porción de principio activo no está retrasada por ningún revestimiento. Por consiguiente, preferiblemente antes de la liberación de la primera porción de principio activo no es necesario que previamente se disuelva, rompa o hinche ningún revestimiento eventual tal como, por ejemplo, una película.

Preferiblemente, la segunda fase sólo comienza, como pronto, 4 horas, más preferiblemente sólo como pronto 6 horas y, de la forma más preferida, sólo como pronto 7 horas después de la toma de la forma de dosificación. Una segunda fase excesivamente precoz podría dar lugar a concentraciones demasiado altas en plasma, con el correspondiente peligro de efectos adversos, con el riesgo añadido de que la liberación del principio activo no se mantenga durante un tiempo suficiente como para que una única toma al día sea terapéuticamente suficiente. Sin embargo, la liberación de la segunda porción de principio activo se produce preferiblemente a más tardar 16 horas después de la ingesta, más preferiblemente a más tardar 14 horas tras la ingesta y, de manera especialmente preferida, a más tardar 12,5 horas después de la ingesta. Una liberación excesivamente tardía conduciría a que la segunda porción de principio activo se liberase sólo en una sección demasiado profunda del intestino, en donde debido a la reducida capacidad de absorción y a la limitada cantidad de líquido, la absorción estaría claramente reducida. De forma especialmente preferida, la liberación de la segunda porción de principio activo tiene lugar en el colon.

Preferiblemente, la liberación en la segunda fase se produce, entonces, inmediatamente después de alcanzar un determinado intervalo de pH. La segunda porción de principio activo se libera preferiblemente desde el núcleo. Por lo tanto, después de alcanzar un valor de pH determinado en un plazo de 60 minutos, se libera preferiblemente al menos 65% de la segunda porción de la cantidad de principio activo, preferiblemente al menos 75% y, aún más preferiblemente, al menos 80% de la segunda porción de la cantidad de principio activo, calculado *in vitro* utilizando dispositivos convencionales en un medio tampón, con el correspondiente valor de pH como medio de prueba, bajo condiciones fisiológicas (rotación; aproximadamente a 36 a 38°C). Las condiciones específicas dependen del principio activo concreto y se encuentran en los libros de farmacología habituales.

De manera alternativa, sin embargo, la liberación de la segunda porción de principio activo puede llevarse a cabo también de forma retardada, es decir, prolongada durante un intervalo de tiempo determinado, preferiblemente durante al menos 4 horas, más preferiblemente durante al menos 6 horas. En una realización, pueden estar previstas fases adicionales de liberación en las que se liberen porciones del principio activo.

No obstante, además del primer principio activo, la forma de dosificación puede comprender otros principios activos, que se liberarán en una o en múltiples fases. Se prefiere una liberación multifásica. De manera especialmente preferida, la forma de dosificación según la invención contiene solamente un principio activo, es decir, betahistina. De esta forma es posible evitar cualquier clase de incompatibilidad durante la fabricación y el almacenamiento.

La forma de dosificación de la presente invención es una forma de dosificación oral, lo que significa que está diseñada para la administración oral. De acuerdo con la invención, la forma de dosificación según la invención es un comprimido de cubierta-núcleo que contiene el núcleo en el interior, que se encuentra rodeado por la capa intermedia. Esta, a su vez, está rodeada por la cubierta. La capa intermedia “rodea” el núcleo preferiblemente cuando al menos 95% de la superficie total del núcleo, más preferiblemente al menos 98% y, de manera muy especialmente preferida, al menos 99% de la superficie total del núcleo está recubierta por la capa intermedia. De forma todavía más preferible, la superficie total del núcleo está “completamente” rodeada por la capa intermedia, en donde el término “completamente” significa preferiblemente que la capa intermedia recubre más de 99,5% y, de manera ideal, más de 99,8% de la superficie total del núcleo. Esto no excluye la posibilidad de que la capa intermedia contenga poros. La capa intermedia está “rodeada” por la cubierta preferiblemente cuando al menos 95% de la superficie total de la cara de la capa intermedia opuesta a la situada sobre el núcleo, más preferiblemente al menos 98% y, de forma muy especialmente preferida, al menos 99% este recubierta por la cubierta. De manera todavía más preferible, toda la superficie de la cara de la capa intermedia opuesta a la que está dispuesta sobre el núcleo está rodeada completamente por la cubierta; de esta forma, preferiblemente más de 99,5% y, de manera ideal, más de 99,8% de la cara de la capa intermedia opuesta a la situada sobre el núcleo está recubierta por la cubierta.

La finalidad del concepto de la forma de dosificación según la invención como comprimido de cubierta-núcleo difiere del objetivo que se persigue por lo general según el estado de la técnica. Así, pues, los comprimidos de cubierta-núcleo son conocidos como opción de formulación para principios activos intolerables, o con un sabor

extremadamente desagradable, o principios activos sumamente inestables. De acuerdo con la invención, mediante el concepto de cubierta-núcleo se simula la toma diaria de al menos dos comprimidos, preferiblemente en intervalos de 8 a 12 horas.

5 El término "betahistina" utilizado en este documento comprende también sales farmacéuticamente aceptables de betahistina. Sales farmacéuticamente aceptables de betahistina son, en particular, dihidrocloruro de betahistina, dimesilato de betahistina, metanosulfonato de betahistina, fumarato de betahistina y citrato de betahistina. Sales farmacéuticamente aceptables preferidas de betahistina son dihidrocloruro de betahistina, dimesilato de betahistina, fumarato de betahistina y citrato de betahistina. Sales muy especialmente preferidas son dihidrocloruro de betahistina y dimesilato de betahistina. En una realización especialmente preferida, la forma de dosificación
10 comprende dihidrocloruro de betahistina o dimesilato de betahistina. En estos casos, la forma de dosificación contiene preferiblemente entre 2 mg y 55 mg, referidos a la base del principio activo. La base del principio activo es betahistina y no la sal.

De manera muy especialmente preferida, la forma de dosificación según la invención contiene dihidrocloruro de betahistina, preferiblemente en una cantidad de entre 8 mg y 100 mg, de manera muy especialmente preferida, de
15 entre 30 y 60 mg y, lo más preferiblemente, la forma de dosificación contiene 48 mg. Cuando se mencionan valores absolutos en la solicitud, esta incluye también valores dentro del intervalo de tolerancia de +/- 2% en torno al valor absoluto citado.

Betahistina y sus sales farmacéuticamente aceptables son higroscópicas y tienen una buena solubilidad en agua.

Según la invención, existe higroscopicidad preferiblemente cuando una sustancia absorbe más de 1% en peso de
20 agua del entorno cuando está expuesta a una humedad relativa del aire de 75%, preferiblemente a una humedad relativa del aire de 45% y, de forma muy especialmente preferida, a una humedad relativa del aire de tan sólo 30%. De forma especialmente preferida, se absorbe al menos 5% en peso y, más preferiblemente, al menos 8% en peso de agua del entorno. La determinación de la absorción de agua se lleva a cabo exponiendo 0,5 g de una muestra de una sustancia, conservada hasta entonces en un ambiente hermético, a una atmósfera con una humedad relativa
25 del aire de 75%, 45% o 30% durante 24 horas. A continuación, se calcula el contenido de agua de la sustancia por el método de Karl Fischer, en un titulador de Karl Fischer, calentando hasta un máximo de 300°C. El contenido de agua se compara con el contenido de agua de 0,5 g de la sustancia procedente de la misma muestra, pero que ha seguido estando almacenada bajo condiciones herméticas.

La porción de principio activo en el núcleo es preferiblemente de al menos 42% y de 58% como máximo, más
30 preferiblemente de al menos 45% y 55% como máximo de la cantidad total del principio activo en la forma de dosificación. Si las cantidades de principio activo en el núcleo son excesivamente bajas, existe el riesgo de que no sea posible mantener el efecto durante el tiempo suficiente.

De forma especialmente preferida, la porción de principio activo en el núcleo y en la cubierta son igualmente altas. Ello permite una liberación multifásica de idénticas cantidades de principio activo y resulta conveniente, porque este
35 tipo de liberación simula de manera óptima una administración de varias veces al día. Preferiblemente, la porción de principio activo en la cubierta permite mantener una acción terapéutica suficiente durante 8 a 12 horas. De forma muy especialmente preferida, tanto el núcleo como la cubierta contienen, respectivamente, 24 mg de dihidrocloruro de betahistina.

Además del principio activo, el núcleo, la cubierta y/o la capa intermedia pueden contener un segundo y,
40 eventualmente, un tercer principio activo. De forma muy especialmente preferida, la capa intermedia no contiene ningún principio activo, es decir, tampoco betahistina.

Además del principio activo, el núcleo contiene coadyuvantes farmacéuticamente aceptables. Coadyuvantes farmacéuticamente aceptables son aquellos que desde el punto de vista de la seguridad del paciente, así como de la procesabilidad, resultan adecuados en general para ser usados en formas de dosificación.

45 El núcleo comprende al menos dos vehículos que son al menos un disacárido y al menos un polisacárido con más de 10 unidades de monosacáridos que, preferiblemente, son susceptibles de hincharse en contacto con el agua. Por medio de esta combinación, se ha conseguido una resistencia a la rotura y una estabilidad óptimas. Igualmente, la porción de principio activo está preferiblemente fijada de forma óptima a la mezcla de vehículos. De manera muy especialmente preferida, el núcleo contiene al menos tres vehículos. La proporción en masa de polisacáridos con
50 más de 10 unidades de monosacáridos con respecto a los disacáridos es, preferiblemente, de 1,1:1, preferiblemente de al menos 1,25:1 y, de manera muy especialmente preferida, de al menos 1,3:1. Estas sustancias están disponibles en el comercio a un precio asequible y son fácilmente procesables. Esto último resulta especialmente ventajoso cuando la liberación de la porción de principio activo debe tener lugar inmediatamente desde el núcleo. Los polisacáridos que contienen unidades de glucosa han demostrado ser particularmente convenientes.

55 Los disacáridos se seleccionan preferiblemente de lactosa, sacarosa y sus mezclas.

Polisacáridos preferidos, que tienen más de 10 unidades de monosacáridos, que preferiblemente son susceptibles de hincharse en contacto con agua, son los almidones, incluidos los derivados del almidón, las celulosas, incluidos

los derivados de celulosa, o mezclas de los mismos. Se prefiere muy especialmente la celulosa pulverizada tal como celulosa microcristalina. También se puede usar almidón tanto en su forma nativa como pregelatinizada, en especial almidón de maíz. Estos vehículos están en mejor disposición de absorber agua a partir de la porción de principio activo. En general, se ha demostrado que la resistencia a la rotura de los comprimidos puede reducirse cuando se utilizan exclusivamente estos polisacáridos como vehículos, al aumentar la duración de almacenamiento. Por consiguiente, el núcleo contiene al menos dos vehículos que son, al menos, un disacárido y al menos un polisacárido con más de 10 unidades de monosacáridos que, preferiblemente, son susceptibles de hincharse en contacto con agua.

Los vehículos tienen actividad absorbente. Una sustancia portadora con actividad absorbente es capaz de depositarse sobre una porción de principio activo higroscópico, es decir, de "portarlo", y de suprimir la higroscopicidad del principio activo en un grado determinado. De este modo, se impide la delicuescencia del principio activo higroscópico, lo cual influye de forma claramente positiva sobre la resistencia a la rotura y la conservación de la forma de dosificación generada.

Sorprendentemente, se ha demostrado que son especialmente apropiados los vehículos que son en sí mismos higroscópicos, es decir, que tienden a absorber humedad. De hecho, cabría esperar una mala procesabilidad debido a la absorción adicional de humedad por parte de estos vehículos. Sin embargo, en la realidad, con el uso de estos vehículos junto con el principio activo, es posible obtener un núcleo más sólido y estable que se puede procesar y comprimir de forma sencilla.

En general, se ha demostrado que, para ello, los vehículos deben estar presentes, preferiblemente, en exceso con respecto al principio activo. La proporción en masa de los vehículos en el núcleo con respecto al principio activo presente en el núcleo es, por lo tanto, de preferiblemente al menos 2:1, más preferiblemente de al menos 3:1, más preferiblemente de al menos 3,4:1 y, en realizaciones muy especialmente preferidas, de al menos 5:1. Aparentemente, los vehículos tienen el efecto de poder reducir claramente una absorción adicional de agua desde el entorno. Ahora bien, la proporción en masa preferiblemente no debe ser superior a 20:1, preferiblemente no superior a 10:1, más preferiblemente no superior a 7,5:1, dado que, de lo contrario, se dificulta la procesabilidad. Asimismo, una proporción en masa excesivamente grande está correlacionada con un núcleo demasiado grande. Esto puede dar lugar a un aumento excesivo del tamaño de la forma de dosificación según la invención.

De manera especialmente preferida, el núcleo está libre de sales que comprenden fosfato de calcio, sales sódicas de celulosas y/o estearato de magnesio, es decir, estas sales están presentes en el núcleo solamente como impurezas, en una proporción de preferiblemente 0,5% en peso como máximo, preferiblemente de 0,1% en peso como máximo con respecto a la masa total del núcleo. Si se utilizan cantidades elevadas de estas sales en el núcleo según la invención, se puede producir la reacción del principio activo presente en el núcleo con estas sustancias, por lo que la estabilidad del principio activo en el núcleo puede verse afectada negativamente.

La proporción total de vehículos según la invención con respecto a la masa total del núcleo es de al menos 50% en peso, preferiblemente de al menos 63% en peso y de manera muy especialmente preferida, de al menos 65% en peso, así como más preferiblemente de al menos 68% en peso. Si se utiliza una cantidad demasiado baja de vehículos, la higroscopicidad del principio activo sólo se compensará de forma insuficiente. Adicionalmente, los vehículos tienen una cierta acción retardante sobre la liberación del principio activo. El núcleo contiene como máximo 90% en peso de vehículos, preferiblemente un máximo de 85% en peso de vehículos y, más preferiblemente, un máximo de 80% en peso. Proporciones en masa excesivamente elevadas de vehículo dificultan la conformación del núcleo. Los vehículos también pueden atenuar la acidez del principio activo. Para ello se requiere una cantidad determinada de vehículo.

Sin embargo, para que la cantidad de vehículo se mantenga dentro de un intervalo apropiado, se utiliza según la invención al menos un ácido orgánico de bajo peso molecular como sustancia tampón en el núcleo. Se designan como "de bajo peso molecular" los ácidos orgánicos que tienen masas molares menores que 300 g/mol. La masa de ácido orgánico usada es, preferiblemente, menor que la masa de vehículo. En este caso, es conveniente una proporción en masa de vehículo en el núcleo con respecto al ácido orgánico en el núcleo, preferiblemente, de al menos 3:1, más preferiblemente, de al menos 4:1 y, de forma muy especialmente preferida, de al menos 4,5:1, lográndose tanto una compensación suficiente de la higroscopicidad como una atenuación suficiente de la acidez, con una correcta procesabilidad del núcleo. El núcleo contiene, preferiblemente, al menos 1% en peso de ácido orgánico, preferiblemente al menos 8% en peso. Preferiblemente, el núcleo contiene como máximo 26% en peso de ácido orgánico, más preferiblemente, un máximo de 16% en peso. La cantidad de ácido orgánico no debe exceder de determinados valores, porque este componente puede perjudicar la estabilidad de la forma de dosificación.

El ácido orgánico es, preferiblemente, un ácido carboxílico seleccionado de ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido ascórbico, así como mezclas de los mismos. Se prefieren especialmente los ácidos alfa-hidroxi-carboxílicos que, debido al grupo alfa-hidroxi, muestran una óptima acción tamponante. Preferiblemente, éstos se seleccionan de ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico y sus mezclas. Muy especialmente conveniente es el ácido cítrico, el cual se puede procesar de manera especialmente fácil y no altera de forma importante la liberación del principio activo desde el núcleo. Esto es sorprendente, dado que el ácido cítrico

actúa en numerosas formas de administración como acelerante de la liberación, lo que en este caso no sería deseable.

5 La proporción en masa del principio activo en el núcleo con respecto al ácido orgánico en el núcleo es de al menos 0,5:1, preferiblemente, de al menos 0,8:1, más preferiblemente, de al menos 0,9:1. Según la invención, la proporción en masa es como máximo de 1,5:1, preferiblemente, como máximo de 1,2:1 y, más preferiblemente, como máximo de 1,1:1. Con una cantidad demasiado pequeña de ácido orgánico, no es posible tamponar de forma suficiente la acidez del principio activo. Con una cantidad excesiva de ácido orgánico, la acidez vuelve a aumentar de manera inconveniente. Según la invención, el núcleo contiene preferiblemente al menos 8 mg de ácido orgánico, preferiblemente al menos 15 mg y, de forma muy especialmente preferida, al menos 20 mg. Preferiblemente, el núcleo contiene un máximo de 48 mg y, de manera muy especialmente preferida, un máximo de 30 mg de ácido orgánico.

15 El núcleo puede contener al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable adicional tal como, por ejemplo, una carga y/o un aglutinante. Además, el núcleo puede contener desintegrantes, en particular seleccionados de ácido alginico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa reticulada transversal, hidroxipropilcelulosa, carboximetilalmidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada transversal y mezclas de los mismos. La adición de uno de estos desintegrantes evita que la porción de principio activo presente en el núcleo sólo se libere en regiones demasiado profundas del intestino. Esto tendría como consecuencia una absorción claramente peor de la porción de principio activo, debido a la reducción de la superficie de absorción. La adición de polivinilpirrolidona reticulada transversal ha demostrado ser especialmente apropiada.

20 Preferiblemente, el desintegrante está presente en el núcleo en una proporción en peso de al menos 1% en peso, más preferiblemente, de al menos 2% en peso, para poder estimular la degradación de manera suficiente. El contenido máximo de desintegrantes es, preferiblemente, de 8% en peso, preferiblemente de 6,5% en peso como máximo. Cantidades demasiado elevadas de desintegrantes determinan una liberación excesivamente rápida del principio activo. De forma alternativa, el núcleo está preferiblemente exento de tales desintegrantes, dado que con la composición especial del núcleo según la invención está garantizada, sorprendentemente, una degradación suficientemente rápida en la mayoría de los casos.

30 Por motivos de fabricación, el núcleo puede comprender al menos un agente de granulación. Preferiblemente, el agente de granulación está presente en el núcleo en una cantidad de al menos 0,1% en peso, más preferiblemente, de al menos 0,25% en peso, todavía más preferiblemente, de al menos 0,5% en peso y, aún más preferiblemente, de al menos 0,75% en peso. Como máximo, el núcleo contiene preferiblemente 5% en peso, más preferiblemente 2,5% en peso como máximo de agentes de granulación. Los agentes de granulación preferiblemente presentes en el núcleo se mencionan más adelante.

35 Por motivos de fabricación, el núcleo contiene preferiblemente al menos un lubricante, preferiblemente en una proporción en masa de 10% en peso como máximo, preferiblemente, de 8% en peso como máximo, con respecto a la masa total del núcleo. Preferiblemente, el núcleo contiene al menos 0,5% en peso, más preferiblemente, al menos 1% en peso de lubricante. Los lubricantes preferidos en el núcleo se mencionan más adelante.

En una realización, el núcleo contiene por lo tanto:

- a. betahistina; y
- 40 b. al menos dos vehículos (en una proporción en masa de 50% en peso hasta 90% en peso), que sirven de manera especial para "portar" el principio activo, atenuar su higroscopicidad y acidez y, también, garantizar un cierto retraso de la liberación; y
- c. al menos un ácido orgánico de bajo peso molecular (en una proporción en masa de principio activo en el núcleo con respecto al ácido orgánico en el núcleo de al menos 0,5 a 1 y, como máximo, de 1,5 a 1, y preferiblemente en una proporción en masa de 1% en peso hasta 26% en peso), especialmente para atenuar la acidez del principio activo; y
- 45 d. opcionalmente, un desintegrante (proporción en masa preferida de 1% en peso a 8% en peso) para acelerar la degradación del núcleo; y
- e. opcionalmente, por motivos de fabricación, al menos un agente de granulación (proporción en masa preferida de 0,1% en peso hasta 5% en peso); y
- 50 f. opcionalmente, por motivos de fabricación, al menos un lubricante (proporción en masa preferida de 0,5% en peso hasta 10% en peso); y
- g. opcionalmente, coadyuvantes adicionales tales como, por ejemplo, cargas y/o aglutinantes.

55 Sobre la superficie del núcleo se dispone una capa intermedia. Se ha demostrado que la presencia de una capa de este tipo es conveniente para regular en el tiempo la liberación del principio activo desde el núcleo y de la cubierta. Preferiblemente, la capa intermedia también tiene como finalidad unir entre sí el núcleo y la cubierta. En la mayoría de los casos, sin la capa intermedia no se podrían fabricar formas de dosificación resistentes a la rotura y almacenables.

Además, se ha demostrado que se requiere un número menor de coadyuvantes en el núcleo cuando la capa intermedia controla de forma exclusiva o adicional la liberación del principio activo desde el núcleo. De este modo, se puede reducir el tamaño del núcleo y se asegura un tamaño adecuado de la forma de dosificación completa, lo cual es necesario para lograr una correcta adherencia del paciente. Asimismo, debido a la elevada solubilidad, se ha demostrado

que es difícil obtener una liberación del principio activo controlada exclusivamente por el núcleo. Por consiguiente, empleando únicamente una matriz retardante, no sería posible separar en el tiempo suficientemente la liberación del principio activo desde el núcleo de la liberación del principio activo desde la cubierta. Por lo tanto, la liberación no se podría mantener el tiempo suficiente. Sólo con la capa intermedia según la invención es posible regular en el tiempo de manera suficiente la liberación del principio activo desde el núcleo y desde la cubierta.

Preferiblemente, la capa intermedia es resistente a los jugos gástricos. "Resistente a los jugos gástricos" significa, preferiblemente, que la capa intermedia no se disuelve en el intervalo de pH del estómago, es decir, preferiblemente no se disuelve en el plazo de 120 minutos en HCl 0,1 N a 36°C hasta 38°C. Esto significa, preferiblemente, que el núcleo, sobre cuya superficie se encuentra la capa intermedia, no se degrada en el plazo de 120 minutos en HCl 0,1 N a 36°C hasta 38°C. La medición de la degradación se lleva a cabo con dispositivos de degradación habituales, preferiblemente con un agitador de paletas.

Por lo tanto, la liberación desde el núcleo se inicia, como pronto, tras la entrada en el medio del intestino delgado, mediante la disolución, degradación, rotura u otra modificación de la capa intermedia, preferiblemente mediante la disolución de la capa intermedia al alcanzar un valor de pH determinado. La capa intermedia se disuelve, por lo tanto, preferiblemente al alcanzar un valor de pH determinado en el medio acuoso del tracto gastrointestinal. Los diferentes procesos posibles se describen, según la invención, con el término "disolución". La disolución de la capa intermedia tiene lugar, preferiblemente, a partir de un valor de pH de al menos 5, más preferiblemente a partir de un valor de pH de al menos 6 y, de forma muy especialmente preferida, a partir de un valor de pH de al menos 6,5. De forma muy especialmente preferida, la capa intermedia se disuelve a partir de un valor de pH de al menos 7,0 y, todavía más preferiblemente, a partir de un valor de pH de al menos 7,2. Una disolución a valores de pH excesivamente bajos daría lugar a una liberación demasiado precoz del principio activo en la segunda fase, todavía en el estómago o en las secciones superiores del duodeno. En función del principio activo, esto comporta el riesgo de concentraciones demasiado altas en plasma. La capa intermedia se debe disolver, preferiblemente, como máximo, a un valor de pH de 7,65, más preferiblemente, a más tardar, a un valor de pH de 7,5. Si la capa intermedia se disuelve a valores demasiado elevados de pH, ya no es posible garantizar una absorción suficiente del principio activo.

La capa intermedia comprende al menos un agente formador de película que garantiza, preferiblemente, la resistencia a los jugos gástricos.

Según la invención, agentes formadores de película son derivados de celulosa, polímeros del ácido metacrílico, derivados de polivinilo y mezclas de los mismos. Los polímeros naturales y sintéticos que poseen funciones ácidas libres han demostrado ser agentes formadores de película apropiados. Preferiblemente, estas funciones ácidas son adecuadamente solubles en forma de sales. Preferiblemente, cada polímero comprende al menos 0,1 funciones ácidas libres por unidad de monómero, más preferiblemente al menos 0,3 funciones ácidas libres por unidad de monómero. Estos polímeros son apropiados para disolverse en el ambiente de pH básico del intestino, pero no en el ambiente de pH ácido del estómago. Preferiblemente, dichas funciones ácidas libres son grupos carboxilo, puesto que tienen por lo general una disolución en forma de sal suficientemente buena.

Los derivados de celulosa son, preferiblemente, celulosas esterificadas con ácidos orgánicos. Los ácidos orgánicos pueden ser alifáticos o aromáticos. Preferiblemente, estos ácidos orgánicos tienen como máximo 10 átomos de carbono, más preferiblemente, como máximo 8 átomos de carbono. No obstante, contienen preferiblemente al menos 2 átomos de carbono. El derivado de celulosa se selecciona de forma especialmente preferida de acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa y mezclas de los mismos.

Derivados de polivinilo preferidos son aquellos que están esterificados con ácidos orgánicos. Estos últimos pueden ser de naturaleza alifática o aromática y comprenden, preferiblemente, al menos 2 átomos de carbono, pero preferiblemente como máximo 10 átomos de carbono. Preferiblemente, el derivado de polivinilo está esterificado tanto alifática como aromáticamente. Un derivado de polivinilo especialmente preferido es el acetato ftalato de polivinilo.

Entre los polímeros de ácido metacrílico, han demostrado ser adecuados los que están formados por monómeros de ácido metacrílico con grupos carboxilo libres y monómeros con grupos carboxilo esterificados. Los monómeros con grupos carboxilo esterificados se seleccionan preferiblemente de monómeros de ácido metacrílico y monómeros de ácido acrílico. Los monómeros con grupos carboxilo esterificados, preferiblemente, están esterificados alifáticamente, preferiblemente con grupos orgánicos. Estos grupos orgánicos comprenden, preferiblemente, al menos 1 átomo de carbono, pero preferiblemente como máximo 5 átomos de carbono, más preferiblemente, 4 átomos de carbono como máximo. Los monómeros con grupos carboxilo esterificados se seleccionan

preferiblemente de monómeros de metacrilato de metilo, monómeros de acrilato de etilo y monómeros de acrilato de metilo.

5 Monómeros de ácido metacrílico preferidos son los copolímeros de ácido polimetacrílico/polimetacrilato de metilo, copolímeros de ácido polimetacrílico/ poliacrilato de etilo, copolímeros de ácido polimetacrílico/poliacrilato de metilo/polimetacrilato de metilo, y mezclas de los mismos. La proporción molar de monómeros con grupos carboxilo esterificados con respecto a monómeros de ácido metacrílico con grupos carboxilo libres es, preferiblemente, en este caso de al menos 0,5:1, de forma especialmente preferida de al menos 0,9:1. La proporción molar es, preferiblemente, como máximo de 12:1, más preferiblemente de 10:1 como máximo y, de manera muy especialmente preferida, de 2,5:1 como máximo. Polímeros de ácido metacrílico muy especialmente preferidos son los copolímeros de ácido polimetacrílico/polimetacrilato de metilo. De forma especialmente preferida, el agente formador de película comprende al menos un polímero de ácido metacrílico.

10 Agentes formadores de película especialmente preferidos son Eudragit® L, Eudragit® S, Eudragit® L 100-55, Eudragit® L30 D-55, Eudragit® L 12,5, Eudragit® S 12,5, Eudragit® FS 30 D y mezclas de los mismos. Muy en especial, se prefieren Eudragit® L, Eudragit® S y mezclas de los mismos, en particular Eudragit® L 100, Eudragit® S 100 y sus mezclas. Eudragit® L 100 es poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1 (CAS 25086-15-1). Eudragit® S 100 es poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2 (CAS 25086-15-1). Eudragit® L 100-55 es poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1 (CAS 25212-88-8). Eudragit® L 30 D-55 es poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1 (CAS 25212-88-8). Eudragit® L 12,5 es poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1 (CAS 25086-15-1). Eudragit® S 12,5 es poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2 (CAS 25086-15-1). Eudragit® FS 30 D es poli(metacrilato-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) 7:3:1 (CAS 26936-24-3). En otras realizaciones preferidas, se usan polímeros de ácido metacrílico que son copolímeros de poliacrilato de etilo/polimetacrilato de metilo. Se prefiere de manera especial Eudragit® NE 30 D. Eudragit® NE 30 D es poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo) 2:1 (CAS 9010-88-2).

25 De forma muy especialmente preferida, el agente formador de película es un polímero de ácido metacrílico y, de manera muy especialmente preferida, el agente formador de película es al menos un copolímero de ácido polimetacrílico/polimetacrilato de metilo. En una realización preferida, se utilizan como agentes formadores de película exclusivamente polímeros de ácido metacrílico. De forma muy especialmente preferida, se utiliza en este caso una mezcla de diferentes polímeros de ácido metacrílico. Debido a la elevada solubilidad del polímero en el medio intestinal, es posible garantizar una liberación dirigida del principio activo en la segunda fase, preferiblemente desde el núcleo, en el intestino delgado. Adicionalmente, el procesamiento de estos agentes formadores de película es económicamente favorable y se pueden aplicar rápida y fácilmente sobre la superficie del núcleo. Mediante la mezcla de diferentes polímeros de ácido metacrílico, se puede ajustar de forma dirigida el valor de pH a partir del cual se debe disolver la capa intermedia. Se prefiere de forma muy especial una mezcla de Eudragit® S 100 y Eudragit® L 100. La proporción en masa de Eudragit® S 100 con respecto a Eudragit® L 100 es en este caso, preferiblemente, de al menos 1,5:1, preferiblemente, de al menos 2,5:1, todavía más preferiblemente, de al menos 3:1. La proporción en masa máxima es preferiblemente de 10:1, preferiblemente, de 7,5:1 como máximo y, todavía más preferiblemente, de 5:1 como máximo. En realizaciones alternativas, el agente formador de película es Eudragit® S 100 o Eudragit® L 100.

40 La cantidad de agente formador de película en la capa intermedia es, según la invención, de al menos 35% en peso y, preferiblemente, de al menos 40% en peso, así como, más preferiblemente, de al menos 45% en peso. Un contenido excesivamente bajo de agente formador de película puede conducir a la disolución de la capa intermedia ya en el estómago. El contenido de agente formador de película en la capa intermedia es, según la invención, como máximo de 75%, más preferiblemente, de 70% en peso como máximo y, aún más preferiblemente, de 65% en peso como máximo. Un contenido demasiado alto da lugar a una capa intermedia excesivamente frágil, sin una acción suficiente de unión.

45 La masa de la capa intermedia es, preferiblemente, de al menos 4 mg, más preferiblemente, de al menos 5 mg y, de manera especialmente preferida, mayor que 5 mg. Se prefiere de forma muy especial una masa de la capa intermedia de al menos 8 mg y, todavía más preferiblemente, de al menos 10 mg. Con una masa excesivamente baja de capa intermedia, puede disminuir la estabilidad mecánica del núcleo. La masa de la capa intermedia, preferiblemente, no es mayor que 55 mg, más preferiblemente, es como máximo de 50 mg y, todavía más preferiblemente, de 35 mg como máximo. De manera muy especialmente preferida, la masa de la capa intermedia no es mayor que 28 mg. Si la masa es excesiva, es decir, con una cantidad de capa intermedia demasiado grande, existe el riesgo de perjudicar la liberación del principio activo desde el núcleo. También existe el riesgo de que la forma de dosificación sea, en total, demasiado grande y pesada y, por tanto, más difícil de deglutir. Una masa de capa intermedia de 12 a 25 mg ha demostrado ser muy especialmente apropiada.

50 La capa intermedia es adecuada para unir el núcleo y la cubierta entre sí. La acción de unión de la capa intermedia se consigue, preferiblemente, por medio de la adición de al menos un plastificante. Según la invención, este es líquido a temperatura ambiente y a presión normal. Son especialmente adecuados los plastificantes que son higroscópicos. Se prefieren especialmente los polialcoholes con al menos dos grupos hidroxilo. Estos polialcoholes contienen, preferiblemente, al menos 2 átomos de carbono, preferiblemente 10 átomos de carbono como máximo. Los grupos hidroxilo pueden estar libres. Igualmente, todos o parte de los grupos hidroxilo pueden estar

esterificados, preferiblemente con ácidos orgánicos. Preferiblemente, estos ácidos orgánicos son ácidos alifáticos, más preferiblemente, éstos comprenden al menos 2 átomos de carbono, preferiblemente 24 átomos de carbono como máximo y, de forma muy preferida, tienen como máximo 22 átomos de carbono.

5 Los plastificantes muy especialmente preferidos se seleccionan de glicerol, propilenglicol, triacetato de glicerol, aceite de ricino, glicéridos acetilados de ácidos grasos, y mezclas de los mismos. Asimismo, han demostrado ser adecuados según la invención los poliéteres de polialcoholes, en donde las unidades de polialcohol contienen, preferiblemente, al menos 2 átomos de carbono y, preferiblemente, 10 átomos de carbono como máximo. Poliéteres preferidos son polietilenglicoles, preferiblemente con una masa molar media de hasta 600 g/mol. Por medio de la adición de estos plastificantes se puede lograr una buena acción de unión de la capa intermedia. Adicionalmente, estos plastificantes son útiles para garantizar la estabilidad mecánica durante periodos prolongados de tiempo.

10 La cantidad de plastificante en la capa intermedia es, preferiblemente, de al menos 1% en peso, más preferiblemente, de al menos 5% en peso, para lograr una buena acción de unión. Todavía más preferiblemente, la cantidad del plastificante en la capa intermedia es de al menos 8% en peso y, aún más preferiblemente, de al menos 12% en peso. Preferiblemente, la capa intermedia contiene como máximo 30% en peso, más preferiblemente 25% en peso como máximo y, todavía más preferiblemente, 20% en peso como máximo de plastificante. Con contenidos demasiado elevados de plastificante no es posible seguir garantizando una solidez suficiente de la capa intermedia ni una resistencia suficiente a los jugos gástricos.

15 La capa intermedia puede contener al menos otro coadyuvante farmacéuticamente aceptable, apropiado para simplificar el procesamiento y la aplicación de la capa, y/o para ajustar su consistencia. Puede contener, en particular, cargas, agentes porógenos y/u otros plastificantes habituales. Plastificantes adicionales pueden ser los ésteres de ácidos orgánicos, en donde estos ácidos orgánicos comprenden preferiblemente al menos 2 átomos de carbono y, preferiblemente, 10 átomos de carbono como máximo. Se prefieren el ácido cítrico y el ácido ftálico. Estos plastificantes son, por ejemplo, citrato tributílico, citrato trietilico, ftalato dietílico, ftalato dibutílico.

20 Para facilitar la aplicación de la capa intermedia, la capa intermedia contiene preferiblemente cargas, seleccionadas preferiblemente de talco, dióxido de titanio, estearato de magnesio, colorantes, monoestearato de glicerol, lactosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona y mezclas de los mismos. Preferiblemente, la carga es talco. De forma especialmente preferida, la carga es adecuada para la perforación de la capa intermedia de manera que se puede controlar adicionalmente la liberación del principio activo en el núcleo. En general, la proporción en masa de la carga está limitada a, preferiblemente, como máximo 40% en peso, más preferiblemente, 35% en peso como máximo, especialmente cuando la capa intermedia debe tener una acción de unión. La carga puede reducir la acción de unión de la capa intermedia. El contenido mínimo de carga es, preferiblemente, de al menos 5% en peso, más preferiblemente, de al menos 15% en peso.

25 La proporción en masa de núcleo con respecto a la capa intermedia debe ser, preferiblemente, de al menos 2:1, más preferiblemente de al menos 3:1, todavía más preferiblemente, de al menos 6,5:1 y, de forma muy especialmente preferida, de al menos 7,5:1. Por lo tanto, en relación con el núcleo, la capa intermedia no debe tener una proporción en masa demasiado elevada, en particular cuando la capa intermedia no contiene ningún principio activo. De esta forma, se garantiza que también el peso total y, por consiguiente, las dimensiones de la forma de dosificación sean apropiados para la administración oral. La proporción en masa debería ser, preferiblemente, de 60:1 como máximo, más preferiblemente, de 45:1 como máximo. En una realización preferida, la proporción en masa es, como máximo, de 40:1 y, todavía más preferiblemente, de 30:1 como máximo, así como, de manera especialmente preferida, de 20:1 como máximo. Si la proporción alcanza valores demasiado elevados, la capa intermedia ya no es suficientemente gruesa para la funcionalidad deseada.

Por lo tanto, la capa intermedia contiene en una realización:

- 45 a. un agente formador de película (en una proporción en masa de 35% en peso hasta 75% en peso), especialmente para asegurar la resistencia de la capa intermedia a los jugos gástricos; y
- b. opcionalmente, al menos un plastificante (proporción en masa preferida, 1 hasta 30% en peso) que es, preferiblemente, higroscópico, especialmente para garantizar una buena acción de unión de la capa intermedia; y
- 50 c. opcionalmente, una carga, en particular talco, en una proporción en masa preferida de 5% en peso hasta 40% en peso; y
- d. opcionalmente, otros coadyuvantes farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, otras cargas, agentes porógenos y/u otros plastificantes adicionales.

La cubierta contiene principio activo, por lo tanto, contiene al menos el principio activo. Además del principio activo, contiene al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable.

55 La proporción en masa de la cubierta con respecto al núcleo es, según la invención, de al menos 1,8:1, más preferiblemente, de al menos 2:1 y, de forma especialmente preferida, de al menos 2,2:1. Esto permite una procesabilidad suficiente de la cubierta. Según la invención, la proporción en masa, como máximo, es de 5:1, preferiblemente, de 4,5:1 como máximo y, más preferiblemente, de 4:1 como máximo. Con proporciones en masa

demasiado grandes, ya no es posible garantizar un tamaño adecuado de la forma de dosificación para su ingesta. Preferiblemente, la cubierta contiene una proporción comparativamente mayor de coadyuvantes farmacéuticamente aceptables que el núcleo con el fin de asegurar un volumen determinado de la cubierta, así como también para incorporar el principio activo y protegerlo de este modo suficientemente del ambiente exterior, por ejemplo, contra la humedad y, en particular, también de la luz. La proporción en masa de los coadyuvantes en la cubierta con respecto a los coadyuvantes en el núcleo es, preferiblemente, de al menos 1,8:1 y, más preferiblemente, incluso de 2,5:1 por lo menos.

Según la invención, en la cubierta se utiliza al menos un vehículo como coadyuvante. Preferiblemente, el vehículo en la cubierta es higroscópico. Cabría esperar que esta situación fuera perjudicial para la estabilidad de la forma de dosificación, dado que la cubierta no contiene, preferiblemente, ningún revestimiento adicional y, por lo tanto, los componentes de la cubierta no están protegidos contra la humedad y la luz. La proporción en masa del vehículo en la cubierta con respecto al principio activo en la cubierta es, según la invención, de al menos 7,5:1, preferiblemente de al menos 10:1, más preferiblemente de al menos 14:1 y, en realizaciones muy especialmente preferidas, de al menos 15:1. Entonces, el principio activo está, preferiblemente, distribuido e incorporado como en una matriz en una proporción relativamente mayor de vehículo en la cubierta, de modo que se puede reducir claramente una absorción adicional de agua desde el entorno. La proporción en masa, de acuerdo con la invención, es de 35:1 como máximo para asegurar un tamaño apropiado de la forma de dosificación. Más preferiblemente, la proporción en masa es de 30:1 como máximo y, todavía más preferiblemente, de 28:1 como máximo.

Los vehículos presentes en la cubierta se seleccionan, según la invención, de polisacáridos naturales o modificados, compuestos por dos o más unidades de monosacáridos iguales o diferentes. Estas sustancias se pueden adquirir con un costo favorable y son fáciles de procesar. Los polisacáridos que contienen unidades de glucosa han demostrado ser especialmente convenientes. Un vehículo preferido es un disacárido y, de forma especialmente preferida, éste se selecciona de lactosa, sacarosa y mezclas de las mismas.

De manera alternativa, el vehículo en la cubierta es un polisacárido con más de 10 unidades de monosacáridos que, preferiblemente, es capaz de hincharse en contacto con agua. De forma especialmente preferida, se trata de almidón, incluidos los derivados de almidón, celulosa, incluidos los derivados de celulosa, o mezclas de los mismos. Se prefiere muy especialmente la celulosa pulverizada tal como celulosa microcristalina. Igualmente, se puede utilizar almidón en forma natural o pregelatinizada, en especial almidón de maíz. Estos vehículos son todavía más capaces de absorber agua desde la fracción de principio activo. En general, se ha demostrado que cuando se utilizan exclusivamente estos polisacáridos como vehículos en la cubierta, y si se emplean determinados principios activos, la resistencia a la rotura de los comprimidos puede disminuir después de periodos crecientes de almacenamiento.

Por lo tanto, en una realización especialmente preferida la cubierta contiene al menos dos vehículos que, de manera muy especialmente preferida, son al menos un disacárido y al menos un polisacárido con más de 10 unidades de monosacáridos que, preferiblemente, son capaces de hincharse en contacto con el agua. Con esta combinación se ha logrado una resistencia a la rotura y una estabilidad óptimas. Asimismo, la fracción del principio activo está fijada de manera óptima sobre la mezcla de vehículos. De forma muy especialmente preferida, la cubierta contiene al menos tres vehículos. La proporción en masa de polisacáridos con más de 10 unidades de monosacáridos con respecto a los disacáridos es, preferiblemente, de al menos 1,1:1, preferiblemente de al menos 1,25:1 y, de forma muy especialmente preferida, de al menos 1,3:1.

Preferiblemente, la cubierta está libre de sales que comprenden fosfato de calcio, sales sódicas de celulosas y estearato de magnesio, es decir, éstas están presentes únicamente como impurezas en una proporción de 0,5% en peso como máximo, preferiblemente de 0,1% en peso como máximo en la masa total de la cubierta. Si se usan estas sales en cantidades excesivamente elevadas, el principio activo presente en la cubierta puede reaccionar con estas sustancias, lo que puede influir negativamente sobre la estabilidad del principio activo en la cubierta.

De forma especialmente preferida, la cubierta contiene al menos dos vehículos y, de manera muy especialmente preferida, tres vehículos. Preferiblemente, la proporción total de vehículos con respecto a la masa total de la cubierta es de al menos 70% en peso, preferiblemente, de al menos 77,5% en peso y, de forma muy especialmente preferida, de al menos 80% en peso, para poder compensar suficientemente la higroscopicidad del principio activo en la cubierta y, al mismo tiempo, garantizar una buena procesabilidad de la cubierta. La cubierta contiene, preferiblemente, un máximo de 97% en peso de vehículo, más preferiblemente 95% en peso como máximo. Cantidades excesivas de vehículo dificultan la procesabilidad de la cubierta.

Preferiblemente, la cubierta contiene una sustancia tampón. Los ácidos orgánicos son especialmente adecuados como sustancias tampón y, preferiblemente, éstos tienen un bajo peso molecular. Se definen "de bajo peso molecular" los ácidos orgánicos que tienen masas molares menores que 300 g/mol. La sustancia tampón en la cubierta es, preferiblemente, un ácido carboxílico seleccionado de ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido ascórbico, así como sus mezclas. Los ácidos alfa-hidroxi-carboxílicos, que debido al grupo alfa-hidroxi muestran una acción tamponante óptima, son especialmente preferidos. Preferiblemente, éstos se seleccionan de ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico y mezclas de los mismos. Muy especialmente conveniente es el ácido cítrico, el cual se puede procesar de forma especialmente fácil, y que no modifica de manera importante

la liberación del principio activo. Esto resulta sorprendente, dado que el ácido cítrico actúa en muchas formas de administración como acelerante de la liberación, lo que no sería deseable en este caso.

La proporción en masa del principio activo en la cubierta con respecto a la sustancia tampón en la cubierta es, preferiblemente, de al menos 0,5:1, preferiblemente de al menos 0,8:1 y, más preferiblemente, de al menos 0,9:1. Esta proporción en masa asciende a preferiblemente 1,5:1 como máximo, más preferiblemente a 1,2:1 como máximo y, de forma especialmente preferida, a 1,1:1 como máximo. En presencia de cantidades excesivamente bajas de sustancia tampón, no es posible amortiguar suficientemente la acidez del principio activo en la cubierta. Con cantidades demasiado elevadas de sustancia tampón, la acidez aumenta de manera inconveniente. La cubierta contiene, preferiblemente, al menos 0,5% en peso, más preferiblemente al menos 1% en peso y, todavía más preferiblemente, al menos 2,5% en peso de sustancia tampón. Preferiblemente, la cubierta contiene como máximo 15% en peso, más preferiblemente 10% en peso como máximo y, todavía más preferiblemente, 8% en peso como máximo de sustancia tampón.

De forma sorprendente, el ácido cítrico ha demostrado ser especialmente adecuado como sustancia tampón también para la cubierta. De este modo, se ha podido lograr una atenuación suficiente de la acidez, sin que la liberación del principio activo desde la cubierta experimentara una aceleración detectable. De hecho, cabía esperar que la sustancia tampón acelerase la liberación del principio activo. La cubierta contiene, según la invención, preferiblemente al menos 8 mg de sustancia tampón, preferiblemente, al menos 15 mg y, de forma muy especialmente preferida, al menos 20 mg. La cubierta contiene, preferiblemente, un máximo de 48 mg y, de manera muy especialmente preferida, un máximo de 30 mg de sustancia tampón.

La cubierta puede contener al menos otro coadyuvante farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, cargas y aglutinantes. Sin embargo, preferiblemente la cubierta no contiene ningún disgregante, el cual podría provocar una liberación excesivamente rápida del principio activo desde la cubierta.

Por motivos de fabricación, la cubierta puede contener al menos un agente de granulación. Preferiblemente, la cubierta contiene una cantidad de agente de granulación de al menos 0,02% en peso, más preferiblemente, de al menos 0,1% en peso. Preferiblemente, la cubierta contiene como máximo 2,5% en peso de agente de granulación. Los agentes de granulación preferidos para la cubierta se mencionan más adelante.

Por motivos de fabricación, la cubierta puede contener, preferiblemente, al menos un lubricante, preferiblemente con una proporción en masa de 5% en peso como máximo, más preferiblemente, de 4,5% en peso como máximo. Preferiblemente, la cubierta contiene al menos 0,25% en peso, más preferiblemente, al menos 0,5% en peso de lubricante. Los lubricantes preferidos para la cubierta se mencionan más adelante.

Preferiblemente, la cubierta no contiene ningún revestimiento adicional, en particular, sobre la cubierta no hay ningún revestimiento presente que retrase o prolongue la liberación del principio activo. Asimismo, preferiblemente no se aplica ninguna película sobre la cubierta.

Sin embargo, en una realización alternativa, puede ser conveniente aplicar un revestimiento de rápida degradación sobre la cubierta, que preferiblemente se degrade rápidamente en el medio acuoso del estómago. Este contiene, preferiblemente, como agentes formadores de película polímeros solubles en agua tales como derivados de celulosa, polivinilpirrolidona, acetato de polividona. Los derivados de celulosa se seleccionan, preferiblemente, de metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y mezclas de las mismas. De forma alternativa, la cubierta puede estar revestida con un jarabe de grageado que contiene azúcar.

Por lo tanto, en una realización la cubierta contiene:

- a. betahistina; y
- b. al menos un vehículo (en una proporción en masa con respecto al principio activo en la cubierta de al menos 7,5:1 y 35:1 como máximo, y preferiblemente con una proporción en masa de 70% en peso hasta 97% en peso), que sirve en especial para "portar" e incorporar el principio activo, atenuar su higroscopicidad y acidez, así como garantizar también un cierto efecto retardante; y
- c. opcionalmente, al menos una sustancia tampón (preferiblemente, con una proporción en masa de 0,5% en peso hasta 15% en peso), especialmente para atenuar la acidez del principio activo; y
- d. opcionalmente, debido a la fabricación, al menos un agente de granulación (intervalo cuantitativo preferido de 0,02% en peso hasta 2,5% en peso); y
- e. opcionalmente, debido a la fabricación, al menos un lubricante (intervalo cuantitativo preferido de 0,25% en peso hasta 5% en peso); y
- f. opcionalmente, otros coadyuvantes tales como cargas y aglutinantes.

La invención se refiere también a un procedimiento de fabricación de la forma de dosificación según la invención. Este comprende las etapas de:

- a) fabricación del núcleo;
- b) fabricación de la capa intermedia;
- c) fabricación de la cubierta.

A menudo, debido a la higroscopicidad del principio activo, es difícil llevar a cabo una compresión directa del principio activo, preferiblemente junto con los coadyuvantes. La compresión de granulados da lugar a un comprimido con buena resistencia y, sobre todo, reducida abrasión. Además, la preparación como granulado de la mezcla que se debe comprimir asegura una adhesividad y fluidez suficientes. Por lo tanto, la fabricación del núcleo comprende, preferiblemente, la preparación de un granulado del principio activo a partir del principio activo y, preferiblemente, de los coadyuvantes preferidos para el núcleo. Sin embargo, la fabricación directa del granulado del principio activo está considerablemente dificultada por la higroscopicidad del principio activo. Con los procedimientos de granulación habituales, resultó especialmente difícil obtener granulados del principio activo suficientemente secos y estables. Con frecuencia, los granulados del principio activo obtenidos eran demasiado húmedos, de modo que, por ejemplo, durante la compresión se producían una solidez insuficiente, oscilaciones de la dosificación y la laminación del núcleo.

Sorprendentemente, la granulación combinada demostró ser conveniente. Según la invención, esta comprende, en primer lugar, la preparación de un pregranulado que, según la invención, está libre de principio activo. El pregranulado comprende, preferiblemente, el vehículo de núcleo y la sustancia tampón del núcleo, así como, eventualmente, coadyuvantes adicionales. A continuación, el granulado del principio activo se prepara a partir del pregranulado.

Esta granulación combinada preferida demostró ser, en general, cuidadosa para el principio activo. Igualmente, fue posible fabricar núcleos sorprendentemente resistentes y estables, libres de oscilaciones de dosificación dignas de mención. Libre de oscilaciones de dosificación dignas de mención significa, en este caso, que el contenido de principio activo en el núcleo, medido en 5 núcleos, es preferiblemente de al menos 93%, preferiblemente, de al menos 95% y, preferiblemente, de 108% como máximo y, más preferiblemente, de 107% como máximo con respecto a la cantidad teórica de principio activo por núcleo. Este hecho es sorprendente, dado que la granulación combinada se asocia, por lo general, con el peligro de una distribución irregular del principio activo y con una mayor tendencia a la segregación, por lo que habitualmente se evita.

Para la preparación del pregranulado, la granulación en húmedo ha demostrado ser conveniente y, de forma especialmente preferida, la preparación de un granulado de adhesivo. La preparación del pregranulado comprende, por lo tanto, preferiblemente la etapa de mezclar el vehículo y, preferiblemente, la sustancia tampón con una solución de granulación. Sorprendentemente, con un procedimiento de este tipo se puede obtener un pregranulado estable con escasa humedad residual. Dado que el vehículo es típicamente higroscópico, cabría pensar que la reducida humedad residual del granulado de adhesivo sólo se podría alcanzar con gastos considerables a causa de las elevadas temperaturas de secado, lo que comporta importantes inversiones.

Preferiblemente, la solución de granulación comprende una solución acuosa de un agente de granulación. El agente de granulación es una sustancia con propiedades adhesivas y de aglomeración. Se trata, en este caso, preferiblemente de polímeros sintéticos y/o naturales. Preferiblemente, el agente de granulación se selecciona de almidones, polivinilpirrolidona, gelatinas, éteres de celulosa y mezclas de los mismos. De manera muy especialmente preferida se utiliza polivinilpirrolidona, puesto que se puede lograr una acción adhesiva especialmente buena cuando se emplean principios activos higroscópicos. En general, la polivinilpirrolidona se debe seleccionar de tal forma que la masa molar no sea superior a 40.000 g/mol. Pesos moleculares demasiado altos se asocian con una alta viscosidad de la solución de granulación, lo que dificulta claramente la granulación. Especialmente adecuada es la Povidona K25.

La fabricación del pregranulado comprende, preferiblemente, una etapa de secado. Se toman en consideración para ello procedimientos de secado tales como secado por aspersión, secado en lecho fluidizado, secado al vacío y/o liofilización.

Se prefiere el secado en lecho fluidizado, preferiblemente con una temperatura máxima del aire suministrado de 75°C, más preferiblemente de 65°C como máximo. La humedad residual del pregranulado se ajusta preferiblemente a menos de 8% en peso, más preferiblemente a menos de 5% en peso. Si el pregranulado muestra una humedad residual demasiado elevada, la resistencia del núcleo es insuficiente. Además, se registran oscilaciones de la dosis.

La fabricación del granulado de principio activo comprende, preferiblemente, la mezcla del pregranulado con una solución del principio activo. Durante la misma, se une el principio activo al pregranulado. La solución del principio activo comprende, preferiblemente, el principio activo y un disolvente. Preferiblemente, el disolvente es un alcohol, de manera especialmente preferida un alcohol alifático. Preferiblemente, el alcohol alifático se selecciona de metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y mezclas de los mismos. En este caso, el metanol tiene una buena fuerza disolvente con un bajo punto de ebullición y, por lo tanto, se le prefiere de manera especial. En general, el uso de metanol tiene el inconveniente de que es necesario eliminar casi por completo cualquier residuo debido a su toxicidad.

El procedimiento de fabricación del granulado de principio activo comprende, preferiblemente, una etapa de secado. En particular, el secado en lecho fluidizado ha demostrado ser especialmente conveniente, puesto que se puede lograr una rápida desecación. Según la invención, con ella se podría retirar por completo el disolvente del granulado de principio activo. Con la retirada completa del disolvente se obtiene, según la invención, un contenido residual de

disolvente menor que 5.000 ppm (m/m), más preferiblemente de 3.000 ppm (m/m) como máximo y, de forma muy especialmente preferida, el contenido residual de disolvente es menor que 3.000 ppm (m/m) con respecto a la masa total del granulado seco de principio activo.

5 La fabricación del núcleo comprende, según la invención, preferiblemente la compresión del granulado de principio activo. La compresión se puede llevar a cabo, por ejemplo, con una prensa rotativa de compresión, una prensa excéntrica o dispositivos similares para formar comprimidos. En general, el núcleo se puede adherir y laminar sobre el troquel. Por consiguiente, preferiblemente el granulado de principio activo se mezcla con al menos un lubricante para obtener una mezcla de núcleo comprimible. El procedimiento ha demostrado ser ventajoso y se pueden obtener núcleos sólidos con una buena degradación. Este hecho es sorprendente, puesto que cabría esperar una tendencia a la segregación al mezclar el granulado de principio activo altamente compacto con el lubricante. La adición del lubricante ya durante la preparación del pregranulado y/o del granulado de principio activo puede dar lugar a granulados poco sólidos y escasamente comprimibles. Por lo tanto, la adición del lubricante se lleva a cabo, preferiblemente, tan sólo después de la preparación del granulado de principio activo.

15 En particular, los derivados de ácidos grasos se han revelado como lubricantes convenientes. Según la invención, los derivados de ácidos grasos comprenden sales de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, ácidos grasos y grasas, así como mezclas de los mismos, en donde los ácidos grasos comprenden, preferiblemente, al menos 8 átomos de carbono, más preferiblemente al menos 12 átomos de carbono. Por el contrario, el uso de talco como lubricante en el procedimiento según la invención da lugar, a menudo, a un efecto lubricante sub-óptimo. Es especialmente conveniente el uso de grasas que son líquidas a temperatura ambiente y permiten, por tanto un procesamiento sencillo. En este caso, se prefiere en especial el aceite de semilla de algodón. Con el uso de estas grasas se obtienen núcleos con una resistencia a la rotura óptima y que no tienden a la laminación.

20 El lubricante se utiliza en una cantidad tal que no se excede una proporción en masa de 10% en peso como máximo, preferiblemente 8% en peso como máximo con respecto a la masa total de la mezcla de granulado de principio activo y lubricante, es decir, la mezcla de núcleo. Cantidades demasiado altas de lubricante reducen la humectabilidad del núcleo y pueden influir, por lo tanto, negativamente sobre la degradación del núcleo. Para lograr un efecto lubricante suficiente, se deben usar preferiblemente al menos 0,5% en peso, preferiblemente al menos 1% en peso de lubricante con respecto a la masa total de la mezcla del núcleo que, por consiguiente, también está presente en el núcleo.

25 El núcleo obtenido tiene, preferiblemente, un peso máximo de 500 mg, preferiblemente, de 350 mg como máximo, más preferiblemente, de 250 mg como máximo. El diámetro del núcleo es, preferiblemente, de 12 mm como máximo, más preferiblemente, de 10 mm como máximo y, de forma especialmente preferida, de 9 mm como máximo. Con núcleos excesivamente grandes, se dificulta el procesamiento posterior y con frecuencia se obtienen formas de dosificación que son difíciles de tragar.

30 La fabricación de la capa intermedia comprende, preferiblemente, la disolución del agente formador de película en un disolvente. Igualmente, la fabricación de la capa intermedia comprende, preferiblemente, la adición de otros coadyuvantes, en especial, del plastificante. El resultado es la mezcla de capa intermedia.

35 El disolvente usado para disolver el agente formador de película es preferiblemente un alcohol alifático seleccionado de metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y mezclas de los mismos. Se prefiere muy a menudo el isopropanol. La mezcla de capa intermedia se aplica sobre la superficie del núcleo. Los procedimientos que se toman en consideración para hacerlo incluyen, por ejemplo, procedimientos de tambor en cubas de grageado, cubas rotatorias, dispositivos de recubrimiento ("GS-Coater"), así como procedimientos por tubo de inmersión o procedimientos de lecho fluidizado. De forma especialmente preferida, se utiliza un "GS-Coater", ya que permite un recubrimiento más rápido y uniforme del núcleo que, por ejemplo, las cubas de grageado convencionales. La aplicación de la mezcla de capa intermedia se lleva a cabo, preferiblemente, con una temperatura de suministro de aire de 75°C como máximo, más preferiblemente, de 60°C como máximo. Temperaturas demasiado elevadas pueden dar lugar a la descomposición del principio activo en el núcleo y, eventualmente, de la capa intermedia.

40 La fabricación de la cubierta comprende, preferiblemente, la preparación de un granulado de principio activo. Preferiblemente, éste se prepara de forma similar al granulado de principio activo para el núcleo. Puesto que la compresión directa del granulado de principio activo es difícil de efectuar, y con el fin de asegurar un volumen adecuado de la cubierta, el granulado de principio activo se mezcla, preferiblemente, con al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, de manera que se obtiene una mezcla de cubierta. Preferiblemente, el al menos un coadyuvante es un vehículo en la cubierta.

45 En este caso, ha demostrado ser conveniente una proporción en masa del granulado de principio activo de, preferiblemente, al menos 10% en peso, preferiblemente de al menos 20% en peso. La proporción en masa del granulado es, preferiblemente, de 49% en peso como máximo, preferiblemente, de 42% en peso como máximo.

55 En un procedimiento de este tipo cabría esperar, de hecho, una fuerte tendencia a la segregación entre la cantidad comparativamente alta de coadyuvante y el granulado de principio activo compacto, cuya consecuencia sería una

mala degradación. Sorprendentemente, sin embargo, con este método se puede obtener una cubierta estable con buenas propiedades de degradación.

5 La fabricación de la forma de dosificación según la invención comprende, preferiblemente, la aplicación de la mezcla de cubierta sobre la capa intermedia. El término "aplicación" comprende, según la invención, diferentes procedimientos, preferiblemente la compresión de la cubierta sobre la capa intermedia, utilizando preferiblemente prensas convencionales para comprimidos. Para impedir que se formen laminados, la repulsión de capas comprimidas de forma individual, y evitar la adhesión al troquel, preferiblemente se agrega a la mezcla de cubierta al menos un lubricante.

10 Los lubricantes preferidos se corresponden con los empleados en la fabricación del núcleo. No obstante, se ha demostrado que incluso cantidades muy reducidas de lubricante son suficientes para lograr una buena compresibilidad de la mezcla de cubierta y que, sorprendentemente, un aumento de la cantidad ejerce una rápida influencia negativa sobre la humectabilidad y la degradación de la cubierta. Por lo tanto, la presencia del lubricante en la cubierta se debe limitar a, preferiblemente, 5% en peso, preferiblemente a 4,5% en peso. Las grasas que a temperatura ambiente y a presión normal son líquidas y, por lo tanto, fácilmente procesables, han demostrado, en especial, ser lubricantes adecuados. De manera muy especialmente preferida, se utiliza aceite de semilla de algodón.

15 La aplicación por compresión de la cubierta sobre la capa intermedia se lleva a cabo, preferiblemente, de manera que la mezcla de cubierta se deposita previamente en la prensa. Si el núcleo con la capa intermedia debe situarse aproximadamente en el centro de la forma de dosificación que se va a fabricar, se depositan preferiblemente al menos 40% en peso, más preferiblemente, al menos 45% en peso de la mezcla de cubierta en un troquel. Preferiblemente, sin embargo, se depositan como máximo 65% en peso, más preferiblemente, 60% en peso como máximo de la mezcla de cubierta. A continuación, se incorpora el núcleo con la capa intermedia y se rellena el molde con la cantidad restante de mezcla de cubierta. Seguidamente, se aplica presión de moldeado.

20 Si la cubierta se comprime sobre la capa intermedia, se debe aplicar, preferiblemente, una fuerza de presión de 35 kN como máximo, más preferiblemente de 30 kN como máximo y, de forma especialmente preferida, de 28 kN como máximo. Si se aplican fuerzas de presión muy altas, se obtienen con frecuencia formas de dosificación excesivamente sólidas, con una liberación peor del principio activo. También en el caso de comprimir con fuerzas de presión muy elevadas, sobre todo cuando el núcleo tiene forma cóncava o biplanar, se puede producir la deformación del núcleo. En tal caso, la capa intermedia puede resquebrajarse y el principio activo se puede descomponer. Asimismo, con fuerzas de presión excesivas puede producirse la fragmentación del comprimido formado. Sin embargo, la fuerza de presión debe ser, preferiblemente, mayor que 7,5 kN, más preferiblemente, mayor que 8 kN. Si se emplean fuerzas de presión demasiado bajas, se observa una resistencia insuficiente de la forma de dosificación.

25 La resistencia a la rotura de la forma de dosificación debería ser, preferiblemente, de al menos 60 N, más preferiblemente de al menos 100 N y, de forma muy especialmente preferida, de al menos 120 N. No obstante, la resistencia a la rotura no debe ser mayor de, preferiblemente, 350 N, preferiblemente de 300 N. De manera muy especialmente preferida, la resistencia a la rotura de la forma de dosificación se encuentra entre 140 N y 280 N, todavía más preferiblemente entre 170 y 270 N. En presencia de resistencias a la rotura demasiado altas, las mediciones ponen de manifiesto una degradación peor. La resistencia a la rotura de un comprimido se puede calcular mediante procedimientos convencionales, usando durómetros bajo condiciones normales, bajo la acción de una fuerza diametral, por lo general, con un objeto de ensayo puntiagudo o esférico. Según la invención, la resistencia a la rotura se calculó con un durómetro Erweka TBH-30.

30 El diámetro del núcleo es, preferiblemente, de al menos 3 mm, más preferiblemente, de al menos 4 mm. Con diámetros demasiado pequeños del núcleo, la manipulación y el procesamiento pueden ser difíciles. El diámetro del núcleo es, preferiblemente, de 16 mm como máximo, más preferiblemente, de 15 mm como máximo y, de forma especialmente preferida, de 14 mm como máximo. Si el diámetro del núcleo es demasiado grande, la capacidad de deglutir la forma de dosificación obtenida puede verse afectada. El término "diámetro" se refiere al diámetro del núcleo en su punto más grueso.

35 El grosor de capa de la cubierta es, preferiblemente, de al menos 0,7 mm, más preferiblemente, de al menos 0,8 mm. Con grosores de capa de la cubierta excesivamente pequeños, se dificultan la manipulación de la forma de dosificación según la invención, así como su fabricación. El grosor de capa de la cubierta es, preferiblemente, de 5 mm como máximo, preferiblemente de 3 mm como máximo. Con grosores de capa de la cubierta demasiado grandes, la forma de dosificación puede tener un tamaño excesivo y puede perjudicar su deglución. El grosor de capa es el espesor de la cubierta en su punto más grueso.

40 El diámetro total de la forma de dosificación está condicionado por los respectivos componentes utilizados, en especial los principios activos en el núcleo y la cubierta. Igualmente, el diámetro total de la forma de dosificación se rige por el diámetro del núcleo. El diámetro total de la forma de dosificación es, preferiblemente, de 20 mm como máximo, más preferiblemente, de 18 mm como máximo y, de forma muy especialmente preferida, de 16 mm como máximo. Con diámetros excesivamente grandes, la deglución puede verse perjudicada. La expresión "diámetro total"

se refiere al diámetro de la forma de dosificación en su punto más grueso. Se ha demostrado que un diámetro de la forma de dosificación de entre 8 mm y 14 mm, en especial de entre 11 mm y 13 mm, resulta particularmente conveniente.

5 La forma de dosificación tiene, preferiblemente, una masa de 1.100 mg como máximo, preferiblemente, de 950 mg como máximo y, de manera muy preferida, de 850 mg como máximo, para que pueda ser administrada con facilidad. Sin embargo, la forma de dosificación tiene, según la invención, un peso mínimo de 115 mg y, más preferiblemente, de 225 mg, con el objetivo de que también los pacientes de edad avanzada puedan manipular correctamente la forma de dosificación. Un peso de la forma de dosificación de entre 700 mg y 800 mg es especialmente conveniente.

10 La forma de dosificación según la invención tiene, preferiblemente, también en el almacenamiento al aire una humedad residual, es decir, una proporción absoluta de agua, de 15% en peso como máximo, preferiblemente, de 13% en peso como máximo. De manera muy especialmente preferida, la proporción absoluta de agua asciende a 5% en peso como máximo. Preferiblemente, esto se determina por desecación a 105°C hasta la constancia de peso en un armario de secado, o mediante un secador por infrarrojos, en donde se prefiere el secador por infrarrojos.

15 Las formas de dosificación según la invención tienen la ventaja de que son especialmente estables al almacenamiento, es decir, como mínimo se satisfacen los criterios de la ICH y, preferiblemente, se superan, es decir, las formas de dosificación según la invención muestran valores mejores que los calificados como suficientes. Estable al almacenamiento significa, preferiblemente, que durante el almacenamiento bajo determinadas condiciones de conservación y durante un periodo de almacenamiento determinado, que están dictados por la directriz Q3B (R2) de la ICH (*Impurities in New Drug Products*), hay disponible un contenido suficientemente elevado de principio activo, preferiblemente, mayor que 90%, con respecto a la cantidad original del principio activo, y que los productos de degradación, que podrían representar un peligro para el paciente, no superan un determinado valor máximo. Los valores máximos están establecidos por la directriz Q38 (R2) de la ICH.

25 Las formas de dosificación según la invención han demostrado ser extremadamente estables al almacenamiento es un estudio a corto plazo bajo condiciones de estrés, en envases blíster habituales (por ejemplo, lámina superior de aluminio, 20 µm, dura y lámina inferior de PVC/PVDC, transparente) a 25°C y 60% de humedad relativa del aire (corresponde a clima subtropical a mediterráneo), 30°C y 65% de humedad relativa del aire (corresponde a clima cálido y húmedo), así como a 40°C y 75% de humedad relativa del aire (corresponde a clima muy cálido y especialmente húmedo). Las formas de dosificación según la invención contienen también tras el almacenamiento durante 1 mes a 25°C y 60% de humedad relativa del aire, 30°C y 65% de humedad relativa del aire o a 40°C y 75% de humedad relativa del aire, preferiblemente todavía entre 95% y 105% de la cantidad teórica de principio activo en la forma de dosificación, por lo que cumplen con las especificaciones. Preferiblemente, la cantidad de principio activo presente después de 1 mes de almacenamiento bajo una de las condiciones indicadas (25°C y 60% de humedad relativa del aire, 30°C y 65% de humedad relativa del aire o 40°C y 75% de humedad relativa del aire) se encuentra entre 96% y 103% y, todavía más preferiblemente, entre 97% y 102% con respecto a la cantidad de principio activo en la forma de dosificación no almacenada. La masa total de la forma de dosificación almacenada oscila preferiblemente en menos de 5%, todavía más preferiblemente en menos de 4% y, aún más preferiblemente, en menos de 2% con respecto a la masa de la forma de dosificación no almacenada, tras el almacenamiento de la forma de dosificación durante 1 mes a 25°C y 60% de humedad relativa del aire, 30°C y 65% de humedad relativa del aire o 40°C y 75% de humedad relativa del aire. Esto demuestra que con la forma de dosificación según la invención, que comprende un principio activo higroscópico, es posible inhibir la absorción de agua desde el entorno también cuando la humedad en la atmósfera del entorno es extrema. Además, la altura del comprimido de cubierta-núcleo, después de 1 mes de almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa del aire, 30°C y 65% de humedad relativa del aire o 40°C y 75% de humedad relativa del aire, preferiblemente no varía en más de 5%, más preferiblemente no más de 4% y, más preferiblemente, en más de 2% con respecto a la altura del comprimido de cubierta-núcleo que no ha sido almacenado. Por lo tanto, la forma de dosificación según la invención no muestra la laminación habitual de los principios activos higroscópicos, que perjudica la liberación, después del almacenamiento en un entorno húmedo. Asimismo, el diámetro de la forma de dosificación según la invención, después de 1 mes de almacenamiento en una de las atmósferas indicadas, varía preferiblemente en menos de 4%, más preferiblemente, en menos de 3% y, todavía más preferiblemente, en menos de 2% con respecto al diámetro de la forma de dosificación no almacenada. Las formas de dosificación según la invención son, preferiblemente, estables al almacenamiento durante más de 6 meses, preferiblemente, durante al menos 12 meses de almacenamiento bajo condiciones estándar, según las directrices internacionales de la ICH.

55 Las formas de dosificación según la invención se distinguen por una excelente uniformidad de masa y uniformidad de contenido, lo cual está garantizado por la composición de las formas de dosificación y el procedimiento de fabricación. El ensayo se lleva a cabo según los métodos correspondientes de la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 7). Preferiblemente, una forma de dosificación muestra uniformidad de masa cuando la masa de 20 de tales formas de dosificación no varía preferiblemente en más de 5%, más preferiblemente, en menos de 5%, todavía más preferiblemente, en menos de 4% con respecto a la masa promedio de la forma de dosificación, obtenida a partir de la masa de las 20 formas de dosificación. Preferiblemente, la forma de dosificación según la invención muestra una uniformidad de contenido cuando el contenido de principio activo de 10 de tales formas de dosificación se encuentra, respectivamente, entre 85% y 115%, preferiblemente entre 87% y 113% y, de manera ideal, entre 95% y 105%, con respecto al contenido promedio de principio activo de las 10 formas de dosificación.

Por lo tanto, con la forma de dosificación según la invención y el procedimiento de fabricación según la invención, es posible poner a disposición el principio activo higroscópico, es decir, un principio activo difícil de procesar, de tal manera que se simule una administración múltiple al día. En este sentido, la primera porción del principio activo se libera de inmediato en la primera fase. Una liberación de este tipo resulta conveniente especialmente en una terapia a corto plazo, cuando se debe alcanzar la concentración deseada en plasma lo más rápidamente posible y, simultáneamente, se prolonga el efecto en el tiempo mediante fases de liberación posteriores. Un sistema de liberación de este tipo también puede ser conveniente en una terapia a largo plazo, en especial cuando durante los intervalos prolongados de dosificación, la concentración disminuye por debajo del nivel eficaz mínimo hacia el final de dichos intervalos. Debido a la rápida liberación inicial del principio activo de la forma de dosificación de continuación, se restablecen rápidamente los niveles necesarios de la concentración en plasma. La particular conformación de la forma de dosificación según la invención como comprimido de cubierta-núcleo permite simular de manera óptima una toma de al menos dos veces al día, en especial, la toma de dos formas de dosificación en un intervalo de 8 hasta 12 horas.

En este caso, la forma de dosificación tiene un tamaño apropiado para la administración oral. Se distingue por una elevada estabilidad mecánica también tras un almacenamiento prolongado. De este modo, la dosis diaria de betahistina se puede reducir, en especial, a una única toma diaria, lo cual es positivo para la adherencia del paciente y puede actuar indirectamente sobre los costos de la atención sanitaria.

El principio activo betahistina sirve para el tratamiento del síndrome de Menière, cuyos síntomas pueden incluir vértigo, a menudo asociado con mareos y/o vómitos, acúfenos y pérdida de audición. Por lo tanto, la invención contempla también el uso de la forma de dosificación según la invención en el tratamiento del vértigo asociado con el síndrome de Menière.

Según la invención se contempla también un procedimiento para el tratamiento del vértigo asociado con el síndrome de Menière, en donde el procedimiento comprende la administración de una forma de dosificación según la invención. Preferiblemente, esta administración se lleva a cabo una vez al día.

25 Ejemplos

Ejemplo 1: Fabricación de un comprimido de cubierta-núcleo según la invención

Elemento	Componente	Cantidad por forma de dosificación (mg)	Función
Núcleo	Dihidrocloruro de betahistina	24	Principio activo
	Lactosa monohidrato (Granulac® 230)	53	Vehículo
	Celulosa microcristalina (Vivapur® 102)	30	Vehículo
	Almidón de maíz	53	Vehículo
	Ácido cítrico, anhidro	24	Sustancia tampón
	Povidona K25 (Plasdone® K25)	2	Agente de granulación
	Aceite de semilla de algodón endurecido (Lubritab®)	5	Lubricante
	Masa total	191	
Capa intermedia	Eudragit® S100	6,67	Ag. formador de película
	Eudragit® L 100	1,67	Ag. formador de película
	Triacetina	2,50	Plastificante
	Talco	4,17	Carga
	Masa total	15,01	
Cubierta	Dihidrocloruro de betahistina	24	Principio activo

	Lactosa monohidrato (Granulac® 230)	53	Vehículo
	Lactosa monohidrato (Tabletose® 80)	128,5	Vehículo
	Celulosa microcristalina (Vivapur® 102)	230	Vehículo
	Almidón de maíz	53	Vehículo
	Ácido cítrico, anhidro	24	Sustancia tampón
	Povidona K25 (Plasdone® K25)	2	Agente de granulación
	Almidón de maíz pregelatinizado (Starch 1500®)	30	Vehículo
	Aceite de semilla de algodón endurecido (Lubritab®)	5,5	Lubricante
	Masa total	550	
Forma de dosificación	Masa	756,01	

- 5 En primer lugar, se fabricó el núcleo. Para la fabricación del núcleo se preparó un pregranulado. Para ello, se mezclaron de forma intensiva en una mezcladora/granuladora (Diosna P10) los vehículos lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y almidón de maíz, así como la sustancia tampón ácido cítrico. A continuación, en la mezcladora Diosna P10 se granuló la mezcla con una solución de granulación. La solución de granulación se preparó disolviendo la povidona K25 en agua purificada, de modo que la solución contuvo 16% en peso de povidona K25. Seguidamente, el pregranulado se secó en una instalación de lecho fluidizado (GPCG-3) a 60°C, hasta una humedad residual de <5%. A continuación, se tamizó el pregranulado seco (malla 1 mm).
- 10 A partir del pregranulado se preparó el granulado de principio activo mediante la adición de una solución de dihidrocloruro de betahistina en metanol. La solución transparente contuvo 28,5% en peso de dihidrocloruro de betahistina. A tal efecto, se depositó el pregranulado en la mezcladora/granuladora Diosna 10 y se granuló con la solución de principio activo. El granulado de principio activo obtenido se secó en una instalación de lecho fluidizado (GPCG-3) hasta un contenido residual de metanol de < 3.000 ppm. A continuación, se tamizó el granulado de principio activo seco (malla 1 mm).
- 15 Al granulado de principio activo se agregó, entonces, aceite de semilla de algodón endurecido y se mezcló en una mezcladora. La mezcla de núcleo obtenida se comprimió en una prensa rotativa. Se obtuvieron núcleos biconvexos con un diámetro de 8 mm. Los núcleos obtenidos tuvieron un peso de 191 mg y una altura de 3,85 mm.
- 20 A continuación, se preparó la capa intermedia. Para ello, se disolvieron los agentes formadores de película Eudragit® S 100 y Eudragit® L 100 en isopropanol, en donde el contenido de agentes formadores de película en la solución fue de 5,9% en peso. Se incorporaron a la solución el plastificante triacetina así como el coadyuvante talco. Asimismo, se agregó agua (6,67 ml). La mezcla de capa intermedia se aplicó seguidamente sobre el núcleo, de modo que ésta recubrió el núcleo por completo. La aplicación de la mezcla de capa intermedia tuvo lugar en un "GS-Coater" (GS-10) a una temperatura de aire suministrado de 50°C.
- 25 Para la fabricación de la cubierta, se preparó el granulado de principio activo de manera análoga a la del núcleo, de modo que se obtuvieron 186 mg de granulado de principio activo. Este granulado de principio activo se mezcló con los vehículos lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y almidón de maíz pregelatinizado, así como con el lubricante aceite de semilla de algodón endurecido. De esta forma se obtuvo la mezcla de cubierta. La proporción de granulado de principio activo con respecto a la mezcla de cubierta fue, por lo tanto, de 33,8% en peso.
- 30 En la última etapa, se aplicó por compresión la mezcla de cubierta sobre la capa intermedia en una prensa Syl-one con alimentación de comprimidos. Para ello, se introdujeron 300 mg de la mezcla de cubierta en un troquel (redondo, biconvexo, diámetro de 12 mm, radio de curvatura de 9,5 mm). Sobre la misma, se situó el núcleo con la capa intermedia en posición central. En una segunda etapa de llenado, se introdujo en el troquel la cantidad restante de mezcla de cubierta. A continuación, se comprimió con una fuerza de presión de 10 kN. El comprimido de cubierta-núcleo tuvo una resistencia a la rotura de 140 N, medida con un durómetro Erweka TBH-30. En una realización

adicional, usando materiales iniciales, proporciones cuantitativas y procedimientos de fabricación idénticos, se usó una fuerza de presión de 25 kN en la compresión de la cubierta, de manera que se obtuvo un comprimido de cubierta/núcleo con una resistencia a la rotura de 280 N.

Ejemplo 2: Fabricación de un comprimido de cubierta-núcleo según la invención

Elemento	Componente	Cantidad por forma de dosificación (mg)	Función
Capa intermedia	Eudragit® S 100	8,874	Ag. formador de película
	Eudragit® L 100	2,225	Ag. formador de película
	Triacetina	3,331	Plastificante
	Talco	5,556	Carga
	Masa total	19,986	

5

Se preparó una forma de dosificación con la composición del núcleo y de la cubierta indicada en el Ejemplo 1.

En general, se modificó la composición de la capa intermedia, seleccionando un peso mayor de la capa intermedia. El peso mayor seleccionado de la capa intermedia dio lugar a un aumento adicional de la resistencia mecánica del núcleo. La capa intermedia seleccionada se disuelve en un valor de pH de 7,0 a 7,2. La capa intermedia permite, de este modo, la liberación de la porción de principio activo desde el núcleo en la sección media del intestino.

10

La fabricación del núcleo y de la cubierta se llevó a cabo de la forma descrita en el Ejemplo 1. La fabricación de la capa intermedia se efectuó disolviendo los agentes formadores de película Eudragit® S 100 y Eudragit® L 100 en isopropanol, en donde el contenido de agentes formadores de película en la solución fue de 5,9% en peso. Se mezclaron en la solución el plastificante triacetina así como el coadyuvante talco. Igualmente, se agregó agua (8,86 ml). La mezcla de capa intermedia se aplicó seguidamente sobre el núcleo, de manera que recubrió el núcleo por completo. La aplicación de la mezcla de capa intermedia se llevó a cabo en un "GS-Coater" (GS-10) a una temperatura del aire suministrado de 50°C.

15

Ejemplo 3: Fabricación de un comprimido de cubierta-núcleo según la invención

Elemento	Componente	Cantidad por forma de dosificación (mg)	Función
Capa intermedia	Eudragit® S 100	11,099	Ag. formador de película
	Triacetina	3,331	Plastificante
	Talco	5,556	Carga
	Masa total	19,986	

20

Se preparó una forma de dosificación con la composición del núcleo y de la cubierta indicada en el Ejemplo 1.

En general, se modificó la composición de la capa intermedia, seleccionando un peso mayor de la capa intermedia de manera análoga al Ejemplo 2. El peso mayor seleccionado de la capa intermedia dio lugar a un aumento adicional de la resistencia mecánica del núcleo. La capa intermedia seleccionada se disuelve en un valor de pH de 7,2 a 7,5. La capa intermedia permite, de este modo, la liberación de la porción de principio activo desde el núcleo en la sección inferior del intestino.

25

La fabricación del núcleo y de la cubierta se llevó a cabo de la forma descrita en el Ejemplo 1. La fabricación de la capa intermedia se efectuó disolviendo el agente formador de película Eudragit® S 100 en isopropanol, en donde el contenido de agente formador de película en la solución fue de 5,9% en peso. Se mezclaron en la solución el plastificante triacetina así como el coadyuvante talco. Igualmente, se agregó agua (8,86 ml). La mezcla de capa intermedia se aplicó seguidamente sobre el núcleo, de manera que recubrió el núcleo por completo. La aplicación de la mezcla de capa intermedia se llevó a cabo en un "GS-Coater" (GS-10) a una temperatura del aire suministrado de 50°C.

30

Ejemplo 4:

En el Ejemplo 4, se llevó a cabo un ensayo de la liberación del principio activo dihidrocloruro de betahistina desde un núcleo con una capa intermedia con la composición según el Ejemplo 1, pero sin cubierta. El núcleo con capa intermedia comprende, por lo tanto, 24 mg de dihidrocloruro de betahistina. La liberación se calculó con el dispositivo de paleta. La Figura 2 muestra los resultados correspondientes.

5 Ejemplo 5: Estabilidad del comprimido de cubierta-núcleo según la invención

Se preparó una forma de dosificación con la composición del núcleo y de la cubierta indicada en el Ejemplo 1. Durante 1 mes, envases blíster (lámina superior de aluminio, 20 µm, dura, lámina inferior de PVC/PVDC, transparente) que comprendieron la forma de dosificación se sometieron a una prueba de estrés, y se almacenaron, por tanto, a 25°C/60% de humedad relativa del aire, 30°C/65% de humedad relativa del aire y 40°C/75% de humedad relativa del aire. La forma de dosificación muestra después del almacenamiento los parámetros indicados a continuación. Resulta evidente que la forma de dosificación según la invención es estable también bajo condiciones extremas de almacenamiento y que, a pesar del principio activo higroscópico, no forma laminaciones ni se hincha. Después de 1 mes de almacenamiento bajo condiciones extremas, las impurezas según la especificación o la monografía de la Ph. Eur 7 también se mantuvieron por debajo de los correspondientes valores límite definidos o no estuvieron presentes en cantidades detectables en la medición.

Parámetro	Forma de dosificación almacenada	de no	Almacenamiento de 1 mes a 25°C/60% de humedad relativa del aire	Almacenamiento de 1 mes a 30°C/65% de humedad relativa del aire	Almacenamiento de 1 mes a 40°C/75% de humedad relativa del aire
Altura (mm)	7,1		7,1	7,1	7,2
Diámetro (mm)	12,0		12,0	12,0	12,1
Peso real (mg)	755,7		757,6	757,4	767,0
Contenido (% de la cantidad teórica de principio activo)	100,6		101,1	101,5	100,8

Descripción de los dibujos:

Figura 1 muestra la evolución de la liberación de dos formas de dosificación según la invención preparadas según el Ejemplo de realización 1, que comprendieron 24 mg de dihidrocloruro de betahistina en la cubierta y 24 mg de dihidrocloruro de betahistina en el núcleo. La cubierta se comprimió con una fuerza de presión de 10 kN o 25 kN sobre el núcleo con la capa intermedia. En este caso, se simula una evolución del pH correspondiente a las condiciones fisiológicas. Una liberación de 100% significa una liberación de 48 mg de dihidrocloruro de betahistina desde la forma de dosificación, es decir, 24 mg desde la cubierta y 24 mg desde el núcleo. La forma de dosificación según la invención libera el dihidrocloruro de betahistina en dos fases, a saber, de manera pulsada inicialmente desde la cubierta y, a partir de un pH 7,0 (después de aproximadamente 8,5 horas), tras la disolución de la capa intermedia resistente a los jugos gástricos, desde el núcleo. De este modo, se simula una administración dos veces al día, es decir, la toma de dos formas de dosificación disponibles en el comercio, sin ninguna modificación particular de la liberación, con un intervalo de 8 a 12 horas. Debido a la especial configuración de la forma de dosificación, se obtiene un perfil óptimo de liberación. Cabe esperar que este se confirme también *in vivo*.

Figura 2 muestra la evolución de la liberación desde el núcleo con la capa intermedia según el Ejemplo 4. Una liberación de 50% corresponde a la liberación de 24 mg de dihidrocloruro de betahistina. Se puede observar que la disolución de la capa intermedia se produce sólo a partir de un valor de pH de 7,0 y se libera la porción de principio activo desde el núcleo. Por lo tanto, el núcleo con la capa intermedia es estable en las secciones superiores del intestino, la degradación se inicia sólo a partir de un valor de pH de 7,0, lo que corresponde a la sección del intestino situada entre el íleon y el colon y a un tiempo de permanencia en el tracto gastrointestinal, sin liberación, de 7 a 12 horas.

REIVINDICACIONES

1. Comprimido de cubierta-núcleo para una liberación al menos bifásica de betahistina, con un contenido de principio activo de entre 1 mg y 200 mg, que comprende
- 5 a) un núcleo que comprende 40% a 60% de la cantidad de principio activo,
 b) una capa intermedia, que está dispuesta sobre la superficie del núcleo y que comprende al menos un agente formador de película en una proporción de 35 a 75% en peso, y
 c) una cubierta que comprende 40% a 60% de la cantidad de principio activo y que está dispuesta sobre la cara de la capa intermedia opuesta a la situada sobre el núcleo,
- 10 en el que la proporción en masa de la cubierta con respecto al núcleo es de al menos 1,8 a 1 y de 5 a 1 como máximo,
- en el que el núcleo contiene al menos un ácido orgánico con un peso molecular menor que 300 g/mol como sustancia tampón, en una cantidad tal que la proporción en masa de principio activo en el núcleo con respecto al ácido orgánico en el núcleo es de 0,5:1 hasta 1,5:1,
- 15 en el que el núcleo comprende, además, al menos dos vehículos que son, al menos un disacárido y al menos un polisacárido con más de 10 unidades de monosacáridos, y en donde la proporción de los vehículos en el núcleo es de 50% en peso a 90% en peso,
- en el que el agente formador de película se selecciona de derivados de celulosa, polímeros de ácido metacrílico, derivados de polivinilo, y mezclas de los mismos,
- 20 en el que la cubierta comprende al menos un vehículo, que se selecciona de polisacáridos naturales o modificados, compuestos por dos o múltiples unidades de monosacáridos iguales o diferentes, y
- en el que la proporción en masa del vehículo en la cubierta con respecto al principio activo en la cubierta es de 7,5:1 a 35:1.
2. Comprimido de cubierta-núcleo según la reivindicación 1, en el que la proporción en masa del núcleo con respecto a la capa intermedia es como máximo de 40 a 1.
- 25 3. Comprimido de cubierta-núcleo según las reivindicaciones 1 o 2, en el que el núcleo tiene un peso máximo de 350 mg.
4. Comprimido de cubierta-núcleo según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que la cubierta no tiene ningún revestimiento.
- 30 5. Comprimido de cubierta-núcleo según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que la masa total de la forma de dosificación es de 1.100 mg como máximo y de 225 mg como mínimo.
6. Comprimido de cubierta-núcleo según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que el diámetro del núcleo es de al menos 4 mm, y en el que el diámetro total del comprimido de cubierta-núcleo es de 18 mm como máximo.
- 35 7. Comprimido de cubierta-núcleo según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido orgánico en el núcleo es un ácido alfa-hidroxi-carboxílico, y en el que la proporción en masa de los vehículos en el núcleo con respecto al ácido orgánico en el núcleo es de al menos 3 a 1.
8. Comprimido de cubierta-núcleo según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente formador de película tiene funciones ácidas libres, y en el que la capa intermedia comprende un plastificante en una proporción de 5 a 30% en peso.
- 40 9. Comprimido de cubierta-núcleo según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que el peso de la capa intermedia es de 12 mg a 25 mg.
10. Comprimido de cubierta-núcleo según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que el principio activo se selecciona de dihidrocloruro de betahistina y dimesilato de betahistina, y en el que la forma de dosificación contiene entre 2 mg y 55 mg con respecto a la base de principio activo.
- 45 11. Comprimido de cubierta-núcleo según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que el principio activo es dihidrocloruro de betahistina, y en el que la cantidad total de principio activo en el comprimido de cubierta-núcleo es de entre 30 y 60 mg.
12. Comprimido de cubierta-núcleo según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que la cantidad de principio activo es igual en la cubierta y en el núcleo.

13. Comprimido de cubierta-núcleo según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que el comprimido de cubierta-núcleo está formado por el núcleo, la capa intermedia y la cubierta.

14. Procedimiento para la fabricación de un comprimido de cubierta-núcleo según al menos una de las reivindicaciones 1 a 13, con las etapas de:

- 5
- a) fabricación del núcleo,
 - b) fabricación de la capa intermedia,
 - c) fabricación de la cubierta.

15. Comprimido de cubierta-núcleo según una de las reivindicaciones 1 a 13, para ser usado en el tratamiento del vértigo asociado con el síndrome de Menière.

10

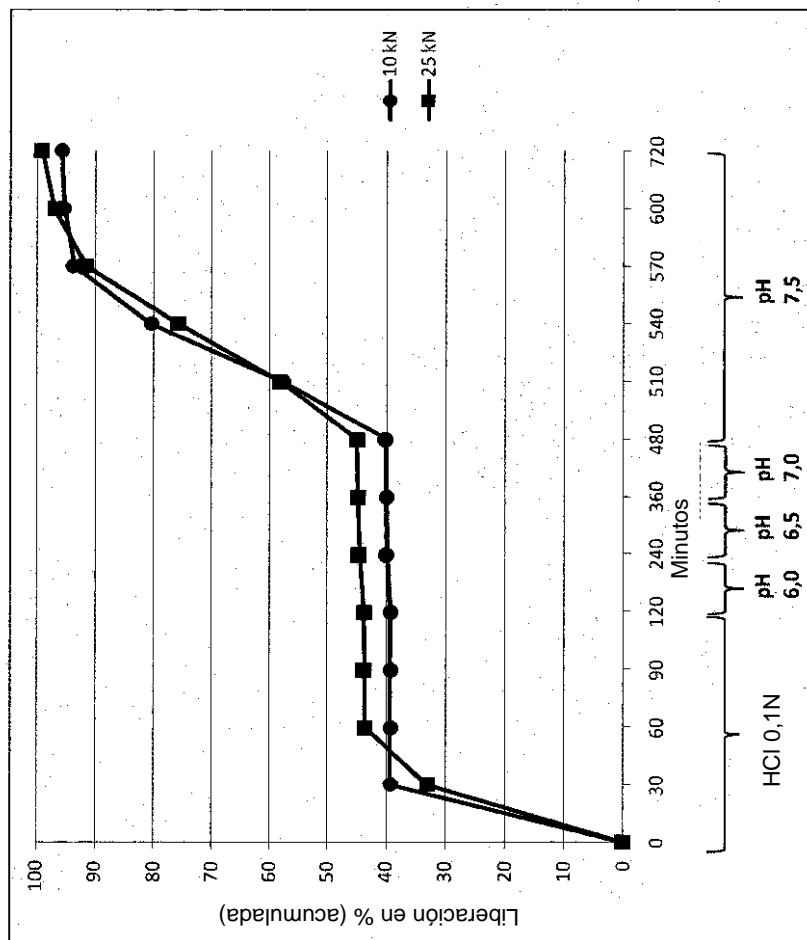


Figura 1

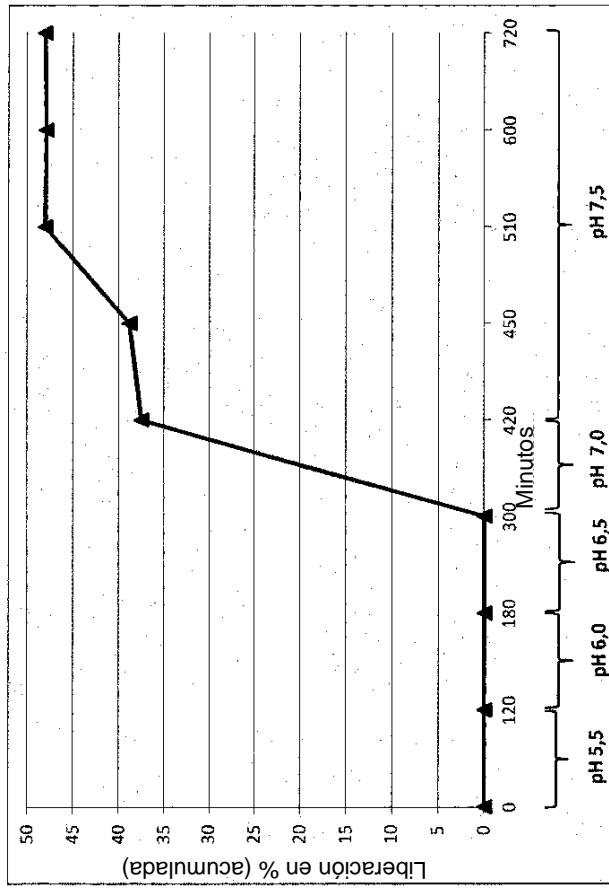


Figura 2