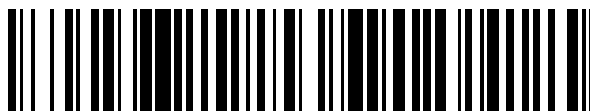


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 731**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2014** **E 14174604 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018** **EP 2959887**

54 Título: **Medicamento para el tratamiento del vértigo de diferentes orígenes**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.07.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

PRZYKLENK, KARL-HEINZ y
DR. GREWE, JAN CHRISTOPH

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 720 731 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

Medicamento para el tratamiento del vértigo de diferentes orígenes

La presente invención se refiere a una forma de dosificación, que es adecuada para liberar un principio activo durante un período prolongado de tiempo. Al respecto se usa una liberación de principio activo en dos etapas, para hacer innecesaria una ingesta demasiado frecuente de la forma de dosificación. Las formas de dosificación de esta invención sirven para el tratamiento del vértigo en humanos. Son administradas con o después de una comida. El concepto de acuerdo con la invención prevé que la forma de dosificación exhibe una fracción con forma estable, la cual después de la ingestión de la forma de dosificación por los pacientes, no se disuelve durante varias horas en el estómago lleno con el quimo. Mediante ello esta fracción dimensionalmente estable permanece en el estómago hasta que éste se vacía promovido por las denominadas contracciones House Keeper. Otra fracción de la forma de dosificación está acondicionada de modo que se disuelve en el curso de poco tiempo después de la ingestión por parte del paciente. De este modo se garantiza una rápida invasión del principio activo con correspondientes niveles en plasma.

Estado de la técnica

A partir del estado de la técnica se conocen formas de dosificación para el tratamiento del vértigo, que están diseñadas para liberar un principio activo durante un período prolongado de tiempo. Sin embargo, hasta ahora es ausente un éxito resonante para los principios activos que son adecuados para el tratamiento del vértigo, en especial dado que estos principios activos son de difícil formulación.

El documento WO 2012/150246 A1 describe formas de dosificación para el tratamiento del vértigo, que comprenden varias unidades que tienen principio activo, con las cuales debiera alcanzarse una liberación sincronizada. Las unidades pueden ser capas de un comprimido de capas, pellas, microcomprimidos o similares. Las unidades que tienen principio activo tienen preferiblemente diámetro pequeño de pocos milímetros. Mediante ello debería alcanzarse una mejor solubilidad en el intestino, porque las unidades que tienen principio activo tienen una superficie grande. La forma de dosificación debería simular una dosificación del principio activo de varias veces durante el día. Con este propósito, comprende una fracción que se disuelve rápidamente en el estómago, y una fracción de disolución lenta. Sin embargo, para la función de esta forma de dosificación se requiere un bajo valor de pH en el estómago (p.19, parr.1). Esto se muestra también en virtud de las formas de dosificación del ejemplo, cuya descomposición se determinó en HCl 0,1 N. Sin embargo, después de una comida, el valor de pH en el estómago aumenta. Con ello, de este documento no puede tomarse una dosificación después de una comida. Además las unidades no son adecuadas para permanecer en el estómago después de una ingestión, porque tienen un diámetro pequeño. Por consiguiente pueden pasar el esfínter del píloro. Por ello, las formas de dosificación descritas en este documento del estado de la técnica no son adecuadas ni para garantizar una liberación prolongada del principio activo como tampoco una correspondiente dosificación inicial del principio activo. La configuración de los diferentes compartimientos en la forma de dosificación conduce a que las unidades particulares individuales, desde el estómago alcanzan con relativa rapidez el intestino. Las unidades que tienen principio activo son entonces transportadas a través del intestino y abandonan con relativa rapidez la zona del tracto gastrointestinal, en la cual puede reabsorberse el principio activo. En las zonas inferiores del intestino, por regla general el principio activo es mal reabsorbido y mal disuelto desde la forma de dosificación, porque la oferta de líquido está fuertemente limitada. Este es el caso en particular cuando la forma de dosificación no es tomada con o después de una comida y cuando la forma de dosificación está configurada de modo que abandona el estómago ya poco después de la ingestión. Por el contrario, las formas de dosificación de acuerdo con la invención están configuradas de modo que al menos la fracción con forma estable permanece en el estómago del paciente y se mantiene allí al menos por el tiempo en que se encuentra una cantidad mínima de quimo en el estómago. Por regla general se inician las contracciones de House Keeper justo cuando una gran parte del quimo ya fue llevado al intestino delgado. La forma de dosificación de acuerdo con la invención toma ventaja mediante su concepto con una fracción de forma estable, de que el estómago retiene una fracción de quimo y los componentes en forma de partículas con un diámetro mayor a 2 mm no pasan a través del esfínter del píloro.

El documento WO 2012/175737 A1 se refiere a una matriz de principio activo y una forma de dosificación, que contiene la matriz. El tema es la mezcla del principio activo con el quimo después de una comida (p. 2, último párrafo). La matriz debería hacer posible una liberación continua durante el paso a través del tracto GI (p. 9, parr. 2). Se menciona que el principio activo puede ser transportado con el quimo (p. 17, parr. 2, 5+6). El tiempo de residencia en el estómago debería aumentar. Se menciona un comprimido de envoltura-núcleo (p. 18, parr. 4). Se describe una forma de dosificación que comprende dos porciones de principio activo, una por dentro y una por fuera de la matriz (p. 21, parr. 6). Al respecto, la matriz puede tener una cobertura (p. 24, parr. 3). Obviamente debería alcanzarse una liberación en tres etapas. Sin embargo, en este documento del estado de la técnica se escribe que la forma de dosificación en cuestión ya en el estómago debería liberar una gran parte del principio activo. La liberación debería ocurrir desde una matriz, que es un componente de la forma de dosificación. Se describe como

importante de modo particular que la matriz de principio activo se disuelva muy rápidamente en el tracto gastrointestinal. Obviamente no se recomienda una fracción con forma estable. La aproximación médica detrás de la forma de dosificación descrita en este documento del estado de la técnica es por consiguiente completamente diferente de la presente de acuerdo con la invención. De acuerdo con la invención, la forma de dosificación no se disuelve hasta una fracción determinada en el estómago, sino que conserva su integridad estructural. Con ello el principio activo, que se encuentra en esta fracción de la forma de dosificación no se disuelve y no se mezcla con el quimo. Concretamente se describe también una forma de realización en la cual la forma de dosificación comprende dos porciones de principio activo, que liberan al principio activo en diferentes lugares. No se refiere esta parte de la divulgación muy evidentemente a pellas o comprimidos recubiertos.

El documento WO 2013/030119 A1 describe formas de administración con partículas estabilizadas de principio activo. La velocidad de disolución del principio activo cinarizina debería ser mejorada. La forma de administración es una forma de dosificación de retardo. No se recomienda un esquema de dosificación.

El documento WO 2012/175747 A1 se refiere a un procedimiento de fabricación para una forma de dosificación, que comprende varias subunidades. Por ellas pueden entenderse también comprimidos de envoltura-núcleo (p. 46, último párrafo). Se menciona la ingestión después de una comida (p. 15, párr. 1). Debería ser innecesaria una entrega de varias veces al día (p. 47, párr. 1). La forma de dosificación descrita en este documento del estado de la técnica debería beneficiarse de modo particular de pellas y microcomprimidos, que por su lado ya tienen un diámetro tan pequeño que pueden pasar del estómago al intestino. Con ello se persigue un concepto totalmente diferente al concepto de acuerdo con la invención.

El documento WO 2014/001268 A1 se refiere a una forma de dosificación para la liberación prolongada. La forma de dosificación tiene varios compartimientos, como tal vez un comprimido en capas. Se llega al problema desde el punto de vista de una ingestión después de una comida (p. 1, último párrafo). Presuntamente se alcanza nuevamente el valor inicial de pH en el estómago solo hasta después de 90 minutos. Las formas de dosificación tienen una larga permanencia en el estómago (p. 2, párr. 4). El comprimido en capas puede ser un comprimido de envoltura-núcleo. Se describe también una forma que permanece en el estómago (p. 4, párr. 1 a p.5, párr. 3). Se pretende una liberación casi lineal. La forma de dosificación descrita en este documento del estado de la técnica se diferencia esencialmente de las formas de dosificación de acuerdo con la invención en que no se reconoció como ventajosa una administración con o después de las comidas y en que las allí previstas diferentes compatibles con la forma de dosificación (comprimido en capas, comprimido de envoltura-núcleo) no exhiben ambas una fracción del principio activo. Con ello no se materializa una dosificación inicial del principio activo, como se prevé de acuerdo con la invención.

Objetivo

Con las formas de dosificación del estado de la técnica hasta ahora no era posible alcanzar en el plasma un nivel de principio activo para pacientes, que haya materializado una duración de acción satisfactoria evitando muy elevados niveles en el plasma y asegure un inicio de acción suficientemente temprano después de la ingesta.

Con ello, es el objetivo de la presente invención suministrar formas de dosificación que permitan administrar un principio activo, de modo que sea innecesaria una entrega de más de dos veces al día, sin que ocurran niveles muy altos en plasma, en lo cual se asegura un inicio de acción temprano.

Solución

Este objetivo es logrado mediante los objetivos de las reivindicaciones.

La forma de dosificación de acuerdo con la invención comprende

- un principio activo o un derivado, sal y/o profármaco del mismo,
- una fracción de forma estable, que no se disuelve en un medio acuoso a un valor de pH de <5 durante un período de 2 horas también bajo agitación y bajo estas condiciones no se erosiona en una medida que su diámetro más pequeño desciende a un valor menor a 5 mm, preferiblemente menor a 4 mm y de modo particular preferiblemente menor a 2 mm,
- una fracción soluble en el jugo gástrico, que se disuelve en un medio acuoso a un valor de pH de <5 durante un periodo inferior a 2 horas o bajo estas condiciones se erosiona en una medida que su diámetro más grande desciende a un valor de <2 mm.

El medio acuoso es preferiblemente la solución amortiguadora de fosfato de pH 4,5 R de la Farmacopea Europea (Ph.Eur 7.0). Un aparato de prueba es el aparato para la determinación del tiempo de desintegración de comprimidos, de acuerdo con la Farmacopea Europea (Ph.Eur 7.0, capítulo 2.9.1). Dado el caso se agita con un

equipo agitador de hojas de acuerdo con la farmacopea europea (Ph.Eur. 7.0, capítulo 2.9.3).

Tanto la fracción de forma estable como la fracción soluble en el estómago contienen una cantidad parcial del principio activo. La forma de dosificación está determinada para la aplicación en un procedimiento para el tratamiento del vértigo en humanos, por administración de máximo dos veces por día a un paciente con o después de una comida. La administración ocurre preferiblemente en una ventana de tiempo de hasta 1 hora después de la ingestión de una comida.

La forma de dosificación de esta invención libera por consiguiente una parte de la cantidad de principio activo desde la fracción soluble en el jugo gástrico, ya poco después de la ingestión por el paciente. Mediante ello se libera una dosificación inicial del principio activo inmediatamente después de la ingestión. Puesto que la forma de dosificación debería ser tomada con o después de una comida, el valor de pH en el estómago aumenta. Finalmente el jugo gástrico es diluido por el quimo. Por ello es necesario que la fracción de la forma de dosificación soluble en el jugo gástrico se disuelva o erosione ya a un valor de pH inferior a 5. El quimo es entregado gradualmente a través del esfínter del píloro, al intestino delgado. Allí el principio activo alcanza la resorción y conduce a un correspondiente nivel de principio activo en el plasma de modo que comienza su efecto.

La fracción de forma estable de la forma de dosificación se distingue porque bajo las condiciones indicadas en la ingestión no se disuelve o erosiona de inmediato en o después de una comida. Por el contrario, la fracción con forma estable conserva un tamaño que no le permite ser transportada a través del esfínter del píloro hasta el intestino delgado. Para ello se prevé de acuerdo con la invención que la fracción de forma estable también después de un tiempo de permanencia de 2 horas en el estómago a un valor de pH de menos de 5, no se disuelva o erosione tan fuertemente que su diámetro más pequeño asuma un valor inferior a 2 mm. Mediante ello se logra que la fracción de forma estable permanezca en el estómago hasta que éste haya entregado el quimo de manera esencialmente completa al intestino delgado. Cuando este es el caso, el estómago transporta los componentes nutricionales que aún se encuentran allí, por vía de una denominada contracción de House Keeper al intestino delgado.

La fracción de forma estable entrega ahora al intestino delgado además principio activo, de modo que éste alcanza la resorción. Mediante ello se logra que además se suministre un nivel de principio activo suficientemente alto en el plasma.

De acuerdo con la invención, preferiblemente la fracción de forma estable de la forma de dosificación es acondicionada de modo que el principio activo es liberado durante un período de tiempo prolongado desde la fracción de forma estable. Con ese propósito, la fracción de forma estable comprende preferiblemente al menos un emulsificante.

Desde el punto de vista de su composición, la comida exhibe preferiblemente las siguientes propiedades:

Carbohidratos: >50 g

Grasa: >10 g

Proteína: >10 g

La fracción de principio activo en la fracción soluble en jugo gástrico corresponde preferiblemente a aproximadamente 20% a 65% de la cantidad de principio activo en la fracción de forma estable. La forma de dosificación de acuerdo con la invención está preferiblemente libre de antioxidantes y/o formadores de complejo.

Principio activo

En la forma de dosificación de acuerdo con la invención puede elegirse básicamente cualquier principio activo. La forma de dosificación de acuerdo con la invención es sin embargo ajustada para liberar de modo correspondiente un principio activo, que bajo circunstancias normales se disuelve mal en el intervalo de pH del intestino delgado. El principio activo exhibe preferiblemente en solución acuosa a pH 7 y 22°C, una solubilidad inferior a 0,01 mg/ml. El principio activo tiene por consiguiente preferiblemente una baja solubilidad, de acuerdo con la clasificación de solubilidad de la Farmacopea Europea es "prácticamente insoluble" (Ph. Eur. 7, 2011). Preferiblemente la solubilidad en solución acuosa a pH 7 y 22°C es de máximo 0,005 mg/ml, más preferiblemente máximo 0,001 mg/ml y aún más preferiblemente concretamente menor a 0,001 mg/ml.

Se entiende por solubilidad a la concentración de la sustancia disuelta en una solución saturada, a una temperatura determinada. La solubilidad del principio activo se refiere de acuerdo con la invención a solubilidad en solución acuosa a 22°C bajo presión normal. Estos datos de temperatura así como todos los datos siguientes de temperatura comprenden de acuerdo con la invención preferiblemente el valor indicado concretamente, incluyendo un intervalo de +/- 3°C alrededor del valor indicado de temperatura. Los datos de solubilidad siguientes se refieren,

en tanto no se indique de otro modo, a la solubilidad bajo presión normal. La determinación ocurre en las soluciones amortiguadores estándar, o de la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 7) con valor correspondiente de pH.

La solución acuosa para alcanzar un valor de pH de 7 comprende un amortiguador de fosfato y agua. La composición se toma de la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 7; solución amortiguadora de fosfato pH 7.0 R). La medición del valor de pH ocurre con procedimientos conocidos por los expertos, por ejemplo por medio de un medidor de pH disponible comercialmente.

Para la determinación de la solubilidad se usan procedimientos conocidos por los expertos como el método del sedimento, el método de temperatura o el método de distribución. En particular es adecuado el método de distribución, en el cual se disuelve el principio activo en un segundo solvente, el cual no es miscible con la respectiva solución acuosa, para la cual debiera determinarse la solubilidad del principio activo. Los dos líquidos son sacudidos de manera intensa hasta alcanzar el equilibrio y entonces son separados.

El principio activo es elegido preferiblemente de entre la clase BCS II o clase BCS IV, de modo particular preferiblemente el principio activo es un principio activo de la clase BCS II. En especial tales principios activos se benefician de modo particular de las formas de dosificación de acuerdo con la invención, porque se promueve de modo particular la disolución del principio activo en el intestino delgado.

El principio activo exhibe preferiblemente al menos un grupo funcional básico. En especial tales grupos que usualmente están asociados con solubilidad dependiente del pH, causan hasta ahora notables dificultades en la formulación de formas de dosificación con liberación prolongada.

Un grupo es básico en particular cuando puede tomar protones (base de Brönsted). En el sentido de la invención, se denominan como grupos funcionales básicos, sólo aquellos grupos que tienen un valor pK_B de máximo 9, más preferiblemente un valor pK_B de máximo 8,5 y más preferiblemente un valor pK_B de máximo 8.

El grupo funcional básico es elegido preferiblemente de entre grupos alifáticos que tienen nitrógeno o un heterociclo que tiene nitrógeno. En el sentido de esta invención, bajo el concepto "heterociclo que tiene nitrógeno" se entienden los que son componentes de hidrocarburos aromáticos. Los hidrocarburos aromáticos pueden comprender, aparte del grupo que tiene nitrógeno, aún otros heteroátomos como miembros del anillo. Los "heterociclos que tienen nitrógeno" preferidos son aquellos que aparte de nitrógeno, como miembros del anillo contienen sólo átomos de carbono. Los grupos alifáticos que tienen nitrógeno son elegidos preferiblemente de entre grupos amino y grupos guanidina. El concepto "grupos amino" comprende grupos amino primarios, secundarios y terciarios. También los átomos de nitrógeno en hidrocarburos cíclicos saturados o parcialmente insaturados, que aparte del átomo de nitrógeno pueden exhibir aún otros heteroátomos incluyendo otros átomos de nitrógeno como miembros del anillo, representan un grupo amino.

De modo muy particular se prefiere el grupo funcional básico elegido de entre grupos amino, grupos guanidina y heterociclos que tienen nitrógeno. Todavía más preferido es el grupo funcional básico, grupo amino. Tales principios activos se benefician de modo particular de las formas de dosificación de acuerdo con la invención, debido a la solubilidad marcadamente dependiente del pH.

De modo muy particular, se benefician de las formas de dosificación de acuerdo con la invención, tales principios activos que son bases polivalentes, por consiguiente exhiben al menos dos grupos funcionales básicos. De modo particular preferiblemente el principio activo contiene por ello al menos dos grupos funcionales básicos, aún más preferiblemente exactamente dos grupos funcionales básicos. Aún más preferiblemente el principio activo exhibe dos grupos amino.

Por ello el principio activo, cuando entra en contacto con el jugo gástrico, está usualmente protonado y con ello es soluble en agua en este medio ácido. Por el contrario, para valores mayores de pH en el intestino, de 6 y más, el principio activo puede disolverse sólo pobremente. Ello aplica de modo particular a principios activos, que no exhiben grupos funcionales ácidos.

Por consiguiente, más preferiblemente el principio activo no contiene grupos funcionales ácidos. Los grupos funcionales ácidos son aquellos que en el estado no cargado del principio activo pueden ceder protones. En particular el principio activo no exhibe grupos ácidos con un valor pK_A por debajo de 5. Los grupos ácidos comprenden en particular grupos carboxilo, grupos ácidos que tienen azufre como grupos ácido sulfónico y ésteres de ácido sulfúrico, grupos ácidos que tienen fósforo, grupos hidroxilo incluyendo grupos hidroxilo fenólicos y grupos amido. En particular en el principio activo no están presentes grupos carboxilo y/o grupos hidroxilo. La solubilidad del principio activo es por consiguiente de modo particular preferiblemente esencialmente determinada por los grupos funcionales básicos elegidos preferiblemente de entre grupos amino, grupos guanidina y heterociclos que tienen nitrógeno, de modo muy particular preferiblemente el al menos un grupo amino. En todo caso, tales principios activos se benefician de modo particular del diseño de la forma de dosificación de acuerdo con la

invención.

El principio activo exhibe preferiblemente a valores de pH < 7 y 22°C, solubilidades más altas que a pH 7 y 22°C. El principio activo exhibe preferiblemente a pH 1 y 22°C en solución acuosa una solubilidad de más de 0,1 mg/ml, más preferiblemente al menos 0,5 mg/ml, más preferiblemente al menos 1 mg/ml, aún más preferiblemente por lo menos 1,3 mg/ml y de modo particular preferiblemente por lo menos 1,5 mg/ml. El principio activo es por consiguiente a un valor de pH de 1 preferiblemente al menos "muy difícilmente soluble", más preferiblemente al menos "difícilmente soluble" de acuerdo con la clasificación de solubilidad de la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 7). Preferiblemente la solubilidad del principio activo a valores de pH de más de 7 está en máximo 0,01 mg/ml, más preferiblemente en máximo 0,001 mg/ml. Por ejemplo la solubilidad del principio activo a pH 9 en solución acuosa y 22°C es preferiblemente máximo 0,01 mg/ml y más preferiblemente máximo 0,001 mg/ml.

Como solución acuosa para alcanzar un valor de pH de 1 se usa la solución estándar de ácido clorhídrico de la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 7) de ácido clorhídrico y agua, es decir una solución de ácido clorhídrico 0,1 N (0,1 mol/l). Para determinar la solubilidad del principio activo a pH 9 es adecuada la solución amortiguadora de fosfato pH 9,0 R.

El principio activo usado de acuerdo con la invención tiene preferiblemente un coeficiente de distribución n-octanol-agua ($\log P_{ow}$) a 20°C de más de 1, preferiblemente más de 2, más preferiblemente más de 3 y de modo particular preferiblemente más de 4, en particular más de 5. Este coeficiente de distribución es una medida del carácter lipofílico de una sustancia. Como se mencionó anteriormente, los principios activos lipofílicos se benefician de modo particular de las formas de dosificación de esta invención. La ventaja de tales principios activos es también por ello de modo particular alta, porque usualmente la resorción de principios activos lipofílicos funciona muy bien, una vez estas sustancias se han disuelto. En otras palabras la disolución de estos principios activos desde una forma de dosificación es la etapa determinante de la velocidad en la absorción del principio activo en el cuerpo.

A pesar de ello, existen también principios activos cuyo carácter lipofílico es tan pronunciado que la formulación propuesta aquí no es suficiente para asegurar una biodisponibilidad suficiente. Por ello, el principio activo exhibe un coeficiente de distribución n-octanol-agua ($\log P_{ow}$) a 20°C de preferiblemente máximo 100, más preferiblemente máximo 50, en particular máximo 30, de modo particular preferiblemente máximo 15 y en particular máximo 7.

Para mejorar más la solubilidad del principio activo después de la aplicación, de acuerdo con la invención se prefiere usar el primer principio activo en tamaño de partícula más pequeño. Por ello, el primer principio activo en la forma de dosificación de esta invención exhibe preferiblemente promedio de tamaño de partícula de máximo 1000 nm, más preferiblemente máximo 600 nm y de modo particular preferiblemente máximo 300 nm. El promedio de tamaño de partícula es determinado de acuerdo con la invención preferiblemente con el método de análisis de la dispersión dinámica de luz. El tamaño de partícula pequeño es entonces de importancia en particular, cuando el principio activo no se disuelve en el emulsificante o lo hace escasamente. Esto aplica usualmente cuando el emulsificante tiene una fracción hidrofílica grande de modo particular, como tal vez muchos poloxámeros, y/o el principio activo es lipofílico de modo particular.

De acuerdo con la invención se prefiere que el principio activo se disuelva en el emulsificante casi completamente, de modo particular preferiblemente completamente. Mediante ello se logra una liberación mejorada. Este efecto puede ser alcanzado mediante la adaptación de la fracción lipofílica del emulsificante al carácter lipofílico del principio activo. La forma como eso pueda ser logrado, es el resultado de las otras realizaciones mostradas a continuación para el emulsificante y su estructura molecular. Por consiguiente, el principio activo está presente de modo particular preferiblemente disuelto completamente en la forma de dosificación de acuerdo con la invención.

En particular los principios activos que tienen que ser administrados al menos tres veces por día usando formas de dosificación de liberación inmediata, se benefician de las formas de dosificación de acuerdo con la invención. El principio activo es por consiguiente preferiblemente uno tal que tiene que ser administrado por lo menos 3 veces al día, por ingestión de formas de dosificación de liberación inmediata.

De modo particular preferiblemente el principio activo es elegido de entre principios activos de la clase de principios activos de antihistamínicos, antieméticos, antivertiginosos y/o bloqueadores de canal de calcio. En una forma de realización preferida de modo particular, el principio activo es cinarizina, una sal de cinarizina y/o un derivado de cinarizina, en particular profármaco. De modo muy particular preferiblemente el primer principio activo es cinarizina.

La fracción de principio activo en la forma de dosificación es preferiblemente al menos 1 % en peso, más preferiblemente al menos 2 % en peso, más preferiblemente al menos 3 % en peso y de modo particular preferiblemente al menos 5 % en peso, referida a la masa total de la forma de dosificación de acuerdo con la invención. Es necesaria una cierta fracción de principio activo, para alcanzar el efecto farmacológico deseado. No se permite que la fracción de principio activo sea muy alta, porque el mejoramiento de la disolución del principio activo no puede ser alcanzado con suficiente seguridad para cualquier fracción elevada de principio activo. Por ello,

en formas preferidas de realización, el contenido de principio activo del principio activo en la forma de dosificación, se limita a máximo 25 % en peso, más preferiblemente máximo 18 % en peso, más preferiblemente máximo 15 % en peso y de modo particular preferiblemente máximo 12 % en peso, referido a la masa total de la forma de dosificación de acuerdo con la invención.

- 5 El principio activo es usado preferiblemente en una cantidad de al menos 20 mg o de modo particular preferiblemente al menos 30 mg en la forma de dosificación de acuerdo con la invención. La cantidad de primer principio activo no debería superar preferiblemente un valor de 100 mg y de modo particular preferiblemente 80 mg en la forma de dosificación de acuerdo con la invención.

- 10 La cantidad parcial de principio activo en la fracción soluble en el jugo gástrico de la forma de dosificación, es preferiblemente menor a la cantidad parcial de principio activo en la fracción de forma estable. La cantidad parcial de principio activo en la fracción de forma estable es preferiblemente entre 55 y 75% de la cantidad total de principio activo en la forma de dosificación, de modo particular preferiblemente entre 60 y 70%. La cantidad restante se encuentra entonces preferiblemente en la fracción soluble en el jugo gástrico.

Emulsificante

- 15 El emulsificante asume en la fracción de forma estable una función doble. Esta función doble consiste por un lado en hacer posible la liberación del principio activo distribuida durante un periodo más largo de tiempo, y por otro lado promover la solubilidad del principio activo, en otras palabras: controlar la liberación del principio activo. Intensas investigaciones han dado como resultado que, en el marco de las formas de dosificación de acuerdo con la invención, esta función doble es satisfecha particularmente bien por los emulsificantes descritos a continuación. La fracción de la forma de dosificación soluble en el jugo gástrico no contiene preferiblemente emulsificante, porque su función consiste en liberar el principio activo tan rápido como sea posible, en el sentido de una dosificación inicial.

Para que el mejoramiento de la disolución y modificación de la liberación de la fracción de principio activo sea de modo particular bien pronunciado, el emulsificante debería exhibir preferiblemente un valor HLB de al menos 1 y máximo 16, en particular al menos 9 y máximo 14. Preferiblemente el emulsificante es no iónico.

- 25 Se ha mostrado que tales emulsificantes alcanzan resultados ventajosos de modo particular, cuando exhiben un determinado diseño de estructura. Este diseño de estructura es una cadena de polietilenglicol. Se encontró que los emulsificantes con este diseño de estructura, por consiguiente al menos una cadena de polietilenglicol, satisfacen la función doble deseada de acuerdo con la invención. Por un lado para valores elevados de pH, desde aproximadamente pH 4, conducen a un mejoramiento de la solubilidad del primer principio activo. Por otro lado, de modo particular a valores bajos de pH, es decir entonces cuando el principio activo exhibe preferiblemente una alta solubilidad, conducen a un retardo de la liberación. Este es un comportamiento deseado de acuerdo con la invención, sin embargo la liberación del principio activo desde la fracción de forma estable, debería ocurrir de modo tan continuo como fuera posible durante un largo periodo de tiempo.

- 35 La cadena de polietilenglicol representa la parte hidrofílica del emulsificante y está asociada con una parte lipofílica. De manera ventajosa, la parte lipofílica puede ser un radical glicérico u otra cadena de óxido de polialquilenos. La cadena de polietilenglicol tiene además como ventaja que puede ser modificada fácilmente por vía química, por consiguiente ser alargada o acortada. Con ello, puede adaptarse la fracción hidrofílica al principio activo.

- 40 Como radicales glicérico entran en consideración radicales mono- y diglicérico, en los que se prefieren radicales diglicérico. Bajo ciertas circunstancias, dependiendo de la longitud de cadena del radical ácido graso involucrado, los radicales monoglicérico no son suficientemente lipofílicos.

Como cadenas de óxido de polialquilenos entran en consideración en particular óxidos de polialquilenos, que exhiben cadenas ininterrumpidas de carbono de al menos 3 átomos de carbono. Un ejemplo preferido para una cadena de óxido de polialquilenos en el emulsificante de esta invención es óxido de polipropileno.

- 45 Estos emulsificantes pueden ser obtenidos con procedimientos conocidos por los expertos. Los glicéridos de polietilenglicol pueden ser fabricados por ejemplo mediante reacción de los correspondientes glicéridos con polietilenglicol. Son glicéridos de polietilenglicol comercialmente obtenibles por ejemplo Gelucire® 43/01 y Gelucire® 50/13.

En otras palabras: los emulsificantes, que se usan en la forma de dosificación de acuerdo con la invención, exhiben el siguiente elemento estructural:

- 50
$$R^1-O-[CH_2-CH_2-O]_n-R^2 \quad (\text{fórmula I})$$

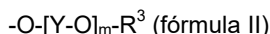
Allí R^1 y R^2 son iguales o diferentes. R^1 y R^2 son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo, glicérico u óxido de polialquilenos. Preferiblemente el alquilo es de cadena corta, es decir exhibe una longitud de cadena de

máximo 6 átomos de carbono. Preferiblemente R^1 y R^2 son independientemente uno de otro hidrógeno, glicérido u óxido de polialquileño.

Quando un radical R^1 o R^2 es hidrógeno, los radicales R^1 y R^2 son diferentes, es decir el respectivo otro radical no es hidrógeno; y cuando R^1 o R^2 es alquilo, los radicales R^1 y R^2 son diferentes, es decir el respectivo otro radical no es alquilo. De otro modo, la molécula no tendría el efecto emulsificante necesario. Preferiblemente R^1 y R^2 no son hidrógeno ni alquilo, cuando el respectivo otro radical es hidrógeno o alquilo.

n es el número de miembros de la cadena en la cadena de óxido de polietileno. n es un número entero de al menos 4, preferiblemente al menos 10 y de modo particular preferiblemente al menos 20. Si n es más pequeño, entonces el efecto deseado de acuerdo con la invención no es muy fuertemente pronunciado, porque la parte lipofílica del emulsificante es muy pequeña. En formas preferidas de realización, n no es mayor a 100, en particular no es mayor a 50, más preferiblemente no es mayor a 40 o no es mayor a 30. Se ha mostrado que mayores longitudes de cadena conducen a que el emulsificante sea degradado más lentamente por pancreatina y lipasas. Mediante ello se modula la liberación prolongada. Pero si la cadena es muy larga, la forma de dosificación no libera el principio activo con la suficiente rapidez.

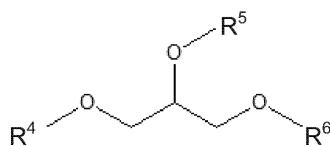
Quando R^1 y/o R^2 son un radical óxido de polialquileño, entonces el radical tiene la siguiente fórmula general:



Allí R^3 es hidrógeno o alquilo, en particular alquilo de cadena corta (hasta C_6). Y es un grupo alquileño con una longitud de cadena de carbono de al menos C_3 y preferiblemente máximo C_6 , más preferiblemente máximo C_4 .

m define el número de miembros de cadena en la cadena de óxido de polialquileño. m es preferiblemente un número entero de al menos 3, en particular al menos 5 y de modo particular preferiblemente al menos 10. m no debería superar preferiblemente un número entero de 50, en particular 40 y de modo particular preferiblemente 30 o 20. En formas preferidas de realización R^1 y R^2 son radicales óxido de polialquileño.

Quando R^1 y/o R^2 son radicales glicérido, entonces el radical glicérido tiene la siguiente fórmula general:



(Fórmula III)

Al respecto, la fórmula III está unida en una de las posiciones R^4 , R^5 o R^6 con el elemento estructural de la fórmula I. De acuerdo con la invención, es irrelevante en cuál de las posiciones la estructura de la fórmula III está unida a la estructura de la fórmula I. Por consiguiente uno de los radicales R^4 , R^5 o R^6 es la estructura de la fórmula I. Para los otros dos radicales es válido entonces lo siguiente: R^4 es preferiblemente hidrógeno o un radical ácido graso. El radical R^4 ácido graso exhibe una longitud de cadena de preferiblemente al menos C_6 , más preferiblemente al menos C_8 y de modo particular preferiblemente al menos C_{10} . Debería cumplirse con una longitud mínima de cadena, con ello el radical glicérido es suficientemente lipofílico. El número de átomos de carbono en los ácidos grasos es preferiblemente número par. Preferiblemente la longitud de la cadena no debería superar un valor de C_{22} , más preferiblemente C_{18} y de modo particular preferiblemente C_{16} , porque de otro modo podría perjudicarse la solubilidad del emulsificante.

R^5 es preferiblemente hidrógeno o un radical ácido graso. El radical R^5 ácido graso exhibe una longitud de cadena de preferiblemente al menos C_6 , más preferiblemente al menos C_8 y de modo particular preferiblemente al menos C_{10} . Debería cumplirse con una longitud mínima de cadena, con ello el radical glicérido es suficientemente lipofílico. El número de átomos de carbono en los ácidos grasos es preferiblemente número par. Preferiblemente la longitud de la cadena no debería superar un valor de C_{22} , más preferiblemente C_{18} y de modo particular preferiblemente C_{16} , porque de otro modo podría perjudicarse la solubilidad del emulsificante.

R^6 es preferiblemente hidrógeno o un radical ácido graso. El radical R^6 ácido graso exhibe una longitud de cadena de preferiblemente al menos C_6 , más preferiblemente al menos C_8 y de modo particular preferiblemente al menos C_{10} . Debería cumplirse con una longitud mínima de cadena, con ello el radical glicérido es suficientemente lipofílico. El número de átomos de carbono en los ácidos grasos es preferiblemente número par. Preferiblemente la longitud de la cadena no debería superar un valor de C_{22} , más preferiblemente C_{18} y de modo particular preferiblemente C_{16} , porque de otro modo podría perjudicarse la solubilidad del emulsificante.

Preferiblemente dos de los radicales R^4 , R^5 y R^6 son radicales ácido graso. De modo correspondiente es un grupo

diglicérido.

Debe tenerse en cuenta que la correcta longitud de cadena del radical ácido graso, corresponde fuertemente con el número de miembros de la cadena en la cadena (n) de óxido de polietileno. Si la cadena de óxido de polietileno es más larga, las cadenas de ácido graso pueden ser también más largas.

- 5 Los emulsificantes aquí descritos son preparados mediante reacción de los correspondientes mono-, di- y/o triglicéridos con correspondientes óxidos de polialquileño. Estos reactivos son obtenibles comercialmente. Los emulsificantes de acuerdo con la invención son preferiblemente mezclas de las mencionadas sustancias.

En formas de realización preferidas, el emulsificante es elegido de entre Gelucire® 50/13, Gelucire® 43/01, Poloxamer 407 y mezclas de ellos, de modo muy particular se prefiere Gelucire® 50/13.

- 10 Se logra un buen promotor de disolución cuando la relación de las masas de principio activo a emulsificante en la fracción de forma estable es al menos 1 a 30, más preferiblemente al menos 1 a 20 y de modo particular preferiblemente al menos 1 a 10 y más preferiblemente al menos 1 a 6. La relación mencionada es preferiblemente máximo 1 a 1, más preferiblemente máximo 1 a 2 y de modo particular preferiblemente máximo 1 a 3. Básicamente es válido que una mayor cantidad de emulsificante hace posible una mejor promoción de la disolución. Tiene sin embargo que considerarse que una forma de dosificación no debería superar determinado volumen máximo, con ello la ingestión no es innecesariamente desagradable. Además, una cantidad muy grande de emulsificante puede conducir también a que se impidan la disolución y/o liberación del principio activo.

- 20 La fracción de forma estable de la forma de dosificación contiene el emulsificante preferiblemente en una fracción de al menos 15 % en peso, más preferiblemente al menos 20 % en peso, aún más preferiblemente al menos 22 % en peso y de modo particular preferiblemente al menos 25 % en peso, referida a la masa total de la fracción de forma estable. Preferiblemente, la fracción del emulsificante no debería superar un valor de 50 % en peso, más preferiblemente 40 % en peso y de modo particular preferiblemente 35 % en peso referida a la masa total de la fracción de forma estable. Al determinar por ensayo la relación óptima de promotor de disolución y volumen de la forma de dosificación, han probado ser ventajosas estas cantidades. La fracción en masa de emulsificante en la forma de dosificación es preferiblemente al menos 4 % en peso, más preferiblemente al menos 10 % en peso y de modo particular preferiblemente al menos 15 % en peso, sin embargo preferiblemente máximo 40 % en peso, más preferiblemente máximo 30 % en peso y de modo particular preferiblemente máximo 25 % en peso.

- 30 En formas de realización preferidas de modo particular, en lugar de los emulsificantes mencionados anteriormente o adicionalmente a los emulsificantes mencionados anteriormente, se usa por lo menos un fosfolípido. El fosfolípido es elegido preferiblemente de entre fosfatidilcolinas (lecitina), fosfatidiletanolaminas (cefalinas), fosfatidilserinas, esfingomielinas y mezclas de ellas. De modo particular se prefieren fosfatidilcolinas (lecitinas). Se encontró sorprendentemente que los fosfolípidos provocan así mismo los efectos ventajosos descritos anteriormente, como los emulsificantes mencionados anteriormente, y actúan con estos de manera sinérgica.

- 35 El emulsificante puede ser también un fosfolípido. Preferiblemente el emulsificante comprende al fosfolípido adicionalmente a por lo menos uno de los emulsificantes mencionados anteriormente. El fosfolípido fortalece al respecto los efectos ventajosos de las sustancias mencionadas anteriormente.

Farmacocinética y dosificación

- 40 Como se describió al principio, con la forma de dosificación de acuerdo con la invención debería alcanzarse una farmacocinética ventajosa, que se distingue por un rápido inicio de acción y un largo periodo de acción. Preferiblemente en el uso de la forma de dosificación de acuerdo con la invención, se alcanza una farmacología activa, que se caracteriza por una C_{max} a más tardar 8 horas después de la ingestión. Es obvio que en el tratamiento previsto de acuerdo con la invención del vértigo en humanos, se desea un efecto tan duradero como sea posible, que en primera línea es de máxima importancia durante el día. Con ello, se prefiere de modo particular, que se prevea una ingestión de la forma de dosificación con o después del desayuno.
- 45 La forma de dosificación de esta invención es adecuada para suministrar, durante un periodo de por lo menos 16 horas, más preferiblemente por lo menos 18 horas y de modo particular preferiblemente por lo menos 20 horas, un nivel de principio activo que corresponde a una concentración eficaz de principio activo.

- 50 La administración de la forma de dosificación de acuerdo con la invención ocurrió menos de tres veces por día, preferiblemente dos veces por día y de modo particular preferiblemente sólo una vez por día. El grupo de pacientes en el cual la forma de dosificación debería estar para el uso es elegido preferiblemente de entre pacientes con una edad de más de 40 años, más preferiblemente más de 50 años y de modo particular preferiblemente más de 60 años. En este grupo de edad, el tratamiento del vértigo es de particular importancia.

Los fármacos de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes pueden estar acondicionados como

comprimidos en capas, en los que la fracción de forma estable y la fracción soluble en el jugo gástrico representan en cada caso una capa, o están dispuestas como comprimido de envoltura-núcleo, en el que la fracción de forma estable representa el núcleo y la fracción soluble en jugo gástrico representa la envoltura, al respecto entre el núcleo y la envoltura puede estar dispuesta una película resistente al jugo gástrico.

5 Otras sustancias auxiliares

Para asegurar las propiedades deseadas de acuerdo con la invención de la forma de dosificación, se usan otras sustancias auxiliares. Una sustancia auxiliar es el emulsificante ya discutido anteriormente. Aparte del emulsificante, la fracción de forma estable de la forma de dosificación comprende preferiblemente al menos un agente estructural y/o al menos un agente de desintegración. También la fracción soluble en jugo gástrico de la forma de dosificación contiene preferiblemente un agente estructural y/o un agente de desintegración. En formas de realización preferidas de modo particular, la fracción de masa del agente de desintegración en la fracción de forma estable, es menor a la de la fracción soluble en jugo gástrico. El agente de desintegración promueve la ruptura de la forma de dosificación y contribuye así a la liberación de principio activo. En formas preferidas de realización, la fracción de forma estable y la fracción soluble en jugo gástrico contienen diferentes agentes estructurales y/o diferentes agentes de desintegración.

Agentes estructurales en la fracción de forma estable

El contenido de agente estructural es de acuerdo con la invención preferiblemente al menos 15 % en peso, más preferiblemente al menos 20 % en peso y de modo particular preferiblemente al menos 25 % en peso, sobre la masa total de la fracción de forma estable. Sin embargo, preferiblemente la fracción de agente estructural no debería superar un contenido de 50 % en peso más preferiblemente 40 % en peso y de modo particular preferiblemente 30 % en peso en la fracción de forma estable.

Los agentes estructurales adecuados pueden ser de tipo orgánico o inorgánico. El agente estructural es elegido preferiblemente de entre al menos un polímero natural, al menos un polímero sintético y mezclas de ellos.

De modo particular, preferiblemente el agente estructural es hinchable en agua, por consiguiente está en capacidad de ganar volumen por absorción de agua y con ello presentar una barrera de difusión para el principio activo. Los agentes estructurales preferidos tienen un poder de hinchamiento de más de 1,5, preferiblemente más de 3, más preferiblemente más de 5. Es ventajoso cuando el agente estructural exhibe un poder de hinchamiento de máximo 20, preferiblemente máximo 15. Esto significa que el volumen del agente estructural hinchado preferiblemente no es más de 20 veces, preferiblemente no es más de 15 veces el volumen del agente estructural no hinchado. Un poder de hinchamiento del agente estructural muy alto puede impedir la liberación del principio activo, puesto que el agente estructural está presente preferiblemente en una fracción relativamente alta en la forma de dosificación. El poder de hinchamiento puede ser determinado con procedimientos conocidos por los expertos, por ejemplo mediante seguimiento microscópico del aumento de volumen durante el hinchamiento, bajo condiciones adecuadas en cada caso para iniciar el hinchamiento.

Preferiblemente se usa un agente estructural que, en una solución acuosa en una fracción de 2 % en peso a una temperatura de 20°C y una presión de 101,325 kPa exhibe una viscosidad de al menos 500 mPas. La viscosidad es medida con un viscosímetro capilar (DIN 53015). Dependiendo de la prolongación deseada de la liberación de principio activo, pueden desearse decir también elevadas viscosidades. Cuanto más alta sea la viscosidad del agente estructural, tanto más fuertemente cae la modificación de la liberación. En formas de realización preferidas de modo particular, la viscosidad del agente estructural bajo las condiciones mencionadas, es concretamente al menos 2500 mPas y de modo particular preferiblemente al menos 3500 mPas. Sin embargo, si la viscosidad es muy alta, en determinadas circunstancias el principio activo es liberado muy lentamente. Esto podría conducir a que durante su paso por el tracto gastrointestinal, bajo ciertas circunstancias, no se libere completamente el principio activo o solo en la sección inferior del intestino, de modo que no se pueden alcanzar niveles terapéuticos en el plasma. Bajo las condiciones mencionadas, la viscosidad está limitada preferiblemente a máximo 200 000 mPas, más preferiblemente a máximo 120 000 mPas, aún más preferiblemente a máximo 90 000 mPas y usualmente preferiblemente a máximo 15 000 mPas.

Los agentes estructurales preferidos exhiben un promedio de peso molecular (promedio aritmético M_n) de al menos 5.000, más preferiblemente al menos 12.000 y de modo particular preferiblemente al menos 20.000. Frecuentemente los agentes estructurales con promedios de peso molecular muy pequeños no exhiben las resistencias necesarias, para poder fabricar formas de dosificación estables y resistentes a la erosión. Por el contrario, agentes estructurales con promedios de pesos moleculares muy altos se disuelven frecuentemente mal, de modo que puede impedirse la liberación del principio activo y existe el peligro de que se libere éste sólo en secciones profundas del intestino y con ello no pueda resorberse más de modo suficiente. Preferiblemente el agente estructural tiene un promedio de peso molecular de máximo 250.000, más preferiblemente máximo 200.000 y frecuentemente preferiblemente máximo 150.000. Un agente estructural imaginable es Methocel E4M con un peso

molecular de aproximadamente 100.000.

El agente estructural es elegido preferiblemente de entre polisacáridos naturales o sintéticos, polimetacrilatos y sus copolímeros, poliácridatos y mezclas de ellos.

De modo particular, preferiblemente el agente estructural comprende un polisacárido natural o sintético. De modo particular, preferiblemente el agente estructural consiste en un polisacárido natural o sintético. Los polisacáridos preferidos exhiben más de 10 elementos de monosacárido. Se han probado como elementos de monosacárido adecuados las pentosas y hexosas, elegidas más preferiblemente de entre glucosa, galactosa, xilosa, fructosa, arabinosa, manosa, ácido manurónico, ácido gulurónico, gulosa y mezclas de ellas. Los polisacáridos naturales o sintéticos preferidos de modo particular son elegidos de entre celulosas, derivados de celulosa, alginatos y mezclas de ellos.

De modo muy particular, preferiblemente el agente estructural comprende un derivado de celulosa. Los derivados adecuados de celulosa exhiben promedios de grado de sustitución de al menos 1, más preferiblemente al menos 1,2 y usualmente preferiblemente al menos 1,3. El grado de sustitución define el promedio de número de sustituyentes por unidad de glucosa de la celulosa. Para grados de sustitución muy bajos, pueden reducirse la capacidad de hinchamiento del agente de retardo y la viscosidad, de modo que en ciertas circunstancias la liberación del principio activo no se modifica más de modo suficiente.

Los derivados preferidos de celulosa son elegidos de entre metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de ellas. Los derivados de celulosa preferidos de modo particular son elegidos de entre metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de ellas. Un derivado de celulosa preferido al máximo es la metilcelulosa. De modo muy particular preferiblemente el agente estructural en la fracción de forma estable consiste en metilcelulosa.

De modo particular preferiblemente el agente estructural no comprende ningún polímero con carga permanente. De modo particular preferiblemente el agente estructural no exhibe esencialmente ninguna sustancia iónica, en particular ninguna carboximetilcelulosa de sodio. Esto significa de acuerdo con la invención, que el agente estructural comprende menos de 15 % en peso, preferiblemente menos de 5 % en peso y más preferiblemente máximo 1 % en peso de sustancias con carga permanente. De modo muy particular preferiblemente no están presentes sustancias con carga permanente en el agente estructural. Si las mismas sustancias con carga permanente están presentes en el agente estructural en cantidad muy elevada, entonces existe el peligro de que ocurra formación de precipitado con otras sustancias con carga permanente, como por ejemplo un principio activo cargado. Una formación de precipitado puede ser desventajosa para la estabilidad de la forma de dosificación y/o la liberación del principio activo. Por consiguiente, de modo particular preferiblemente el agente estructural y más preferiblemente la forma de dosificación de acuerdo con la invención, no contienen carboximetilcelulosa de sodio.

Agente estructural en la fracción soluble en el jugo gástrico

El contenido de agente estructural en la fracción soluble en el jugo gástrico de la forma de dosificación es de acuerdo con la invención preferiblemente al menos 20 % en peso, más preferiblemente al menos 25 % en peso y de modo particular preferiblemente al menos 30 % en peso, sobre la masa total de la fracción. Sin embargo, la fracción del agente estructural no debería superar preferiblemente un contenido de 55 % en peso, más preferiblemente 50 % en peso y de modo particular preferiblemente 40 % en peso sobre la fracción soluble en el jugo gástrico.

Los agentes estructurales adecuados pueden ser de tipo orgánico o inorgánico. El agente estructural es elegido preferiblemente de entre al menos un polímero natural, al menos un polímero sintético y mezclas de ellos.

De modo particular preferiblemente el agente estructural tiene la capacidad de hincharse en agua, por consiguiente está en capacidad de ganar volumen por absorción de agua y con ello representar una barrera de difusión para el principio activo. Los agentes estructurales preferidos tienen un poder de hinchamiento de más de 1,5, preferiblemente más de 3, más preferiblemente más de 5. Es ventajoso cuando el agente estructural exhibe un poder de hinchamiento de máximo 20, preferiblemente máximo 15. Esto significa que preferiblemente el volumen del agente estructural hinchado no es mayor a 20 veces, preferiblemente no es mayor a 15 veces el volumen de la agente estructural no hinchado. Un poder de hinchamiento del agente estructural muy alto puede, puesto que éste está presente preferiblemente en una fracción relativamente alta en la forma de dosificación, impedir la liberación del principio activo. El poder de hinchamiento puede ser determinado con procedimientos conocidos por los expertos, por ejemplo mediante el seguimiento microscópico del aumento de volumen en el hinchamiento, bajo condiciones adecuadas en cada caso para iniciar un hinchamiento.

Preferiblemente se usa un agente estructural que en una solución acuosa en una fracción de 2 % en peso, a una temperatura de 20°C y una presión de 101,325 kPa, exhibe una viscosidad de al menos 500 mPas. La viscosidad es medida con un viscosímetro capilar (DIN 53015). Dependiendo de la prolongación deseada de la liberación del

segundo principio activo, puede desearse elegir también elevadas viscosidades. Cuanto más alta sea la viscosidad del agente estructural, tanto más fuertemente cae la modificación de la liberación. En formas de realización preferidas de modo particular, la viscosidad del agente estructural, bajo las condiciones mencionadas, es concretamente al menos 2500 mPas y de modo particular preferiblemente al menos 3500 mPas. Sin embargo, si la viscosidad es muy alta, en algunas circunstancias el principio activo es liberado muy lentamente. Esto podría conducir a que en algunas circunstancias el principio activo no sea liberado completamente durante su paso a través del tracto gastrointestinal o justo en las secciones inferiores del intestino, de forma que no podrían alcanzarse niveles terapéuticos en el plasma. Bajo las condiciones mencionadas, la viscosidad está limitada preferiblemente a máximo 200 000 mPas, más preferiblemente a máximo 120 000 mPas, aún más preferiblemente a máximo 90 000 mPas y con máxima preferencia a máximo 15 000 mPas.

Los agentes estructurales preferidos exhiben un promedio de peso molecular (promedio aritmético M_N) de al menos 5.000, más preferiblemente al menos 12.000 y de modo particular preferiblemente al menos 20.000. Frecuentemente los agentes estructurales con promedios de peso molecular muy pequeños no exhiben las resistencias necesarias, para poder fabricar formas de dosificación estables y resistentes a la erosión. Por el contrario, agentes estructurales con promedios de pesos moleculares muy altos se disuelven frecuentemente mal, de modo que puede impedirse la liberación del principio activo y existe el peligro de que se libere éste sólo en secciones profundas del intestino y con ello no pueda resorberse más de modo suficiente. Preferiblemente el agente estructural tiene un promedio de peso molecular de máximo 250.000, más preferiblemente máximo 200.000 y con máxima preferencia máximo 150.000. Un agente estructural posible es Vivapur o más exactamente Vivapur 101. Los grados de polimerización para estas sustancias están en el intervalo de 180 a 250 y, dependiendo de ello, pueden variar los pesos moleculares y estar en el intervalo de aproximadamente 50.000.

El agente estructural es elegido preferiblemente de entre polisacáridos naturales o sintéticos, polimetacrilatos y sus copolímeros, poliácridatos y mezclas de ellos.

De modo particular, preferiblemente el agente estructural comprende un polisacárido natural o sintético. De modo particular, preferiblemente el agente estructural consiste en un polisacárido natural o sintético. Los polisacáridos preferidos exhiben más de 10 elementos de monosacárido. Se han probado como elementos de monosacárido adecuados las pentosas y hexosas, elegidas más preferiblemente de entre glucosa, galactosa, xilosa, fructosa, arabinosa, manosa, ácido manurónico, ácido gulurónico, gulosa y mezclas de ellas. Los polisacáridos naturales o sintéticos preferidos de modo particular son elegidos de entre celulosas, derivados de celulosa, alginatos y mezclas de ellos. Un agente estructural preferido de modo particular en la fracción soluble en el jugo gástrico, es celulosa microcristalina.

La cantidad total del agente estructural de las dos fracciones de la forma de dosificación debería ser preferiblemente al menos 15 % en peso, más preferiblemente al menos 20 % en peso, aún más preferiblemente al menos 22 % en peso y de modo particular preferiblemente al menos 25 % en peso. Si se usa una cantidad muy pequeña de agente estructural, no se alcanza el efecto deseado. Para cantidades muy grandes, el principio activo no se libera con suficiente rapidez y se dificulta notablemente la capacidad de procesamiento de la forma de dosificación. Por ello, la cantidad de agente estructural en la forma de dosificación no debería superar un valor de 55 % en peso, más preferiblemente 45 % en peso y de modo particular preferiblemente 35 % en peso.

La suma de las fracciones en peso de emulsificante y agente estructural en la fracción de forma estable debería ser al menos 40 % en peso, referida a la masa total de la fracción de forma estable. Tanto el emulsificante como también el agente estructural contribuyen a la modificación de la liberación del principio activo. Por ello, se prefiere que la suma de las fracciones sea al menos 40 % en peso, para modificar de modo óptimo la liberación de principio activo e impedir efectivamente niveles pico en el plasma por una liberación muy rápida, en particular por tiempo de residencia más prolongado de la forma de dosificación en el estómago. Incluso la acción conjunta sinérgica de emulsificante y agente estructural hace posible al respecto una óptima liberación de principio activo, con óptima capacidad de procesamiento de los componentes de la forma de dosificación. Como se describió anteriormente, cantidades muy altas de emulsificante así como cantidades muy altas de agente estructural en la forma de dosificación, son desventajas para la capacidad de procesamiento y la liberación del principio activo. Más preferiblemente, la suma de las cantidades en peso de emulsificante y agente de retardo en la forma de dosificación de acuerdo con la invención, es de al menos 45%, aún más preferiblemente al menos 48% y de modo muy particular preferiblemente al menos 52%.

Al respecto, ha probado ser ventajosa una relación de masa de emulsificante a agente estructural en la fracción de forma estable de al menos 1:10, preferiblemente al menos 1:5 y aún más preferiblemente al menos 1:2 así como de modo particular preferiblemente de al menos 1:1,2. La relación en masa es preferiblemente de máximo 10:1, más preferiblemente máximo 5:1, aún más preferiblemente máximo 2:1 y de modo particular preferiblemente máximo 1,2:1. En formas de realización preferidas de modo muy particular de la forma de dosificación de acuerdo con la invención, la relación en masa de emulsificante a agente estructural en la fracción de forma estable es de

aproximadamente 1:1.

La relación en masa de principio activo a agente estructural en la fracción de forma estable es de acuerdo con la invención preferiblemente menor a 1:1, más preferiblemente máximo 1:1,2, aún más preferiblemente máximo 1:1,5 y de modo particular preferiblemente máximo 1:1,8. Para menores cantidades de agente estructural en la relación con el principio activo, no se modifica muy fuertemente la liberación de principio activo. Entonces puede existir el peligro de que mucho principio activo se libere ya en el estómago con la consecuencia de niveles tóxicos en el plasma. Sin embargo, la relación en masa no debería estar por debajo de un valor de 1:20, más preferiblemente 1:15, aún más preferiblemente de 1:10 y de modo particular preferiblemente de 1:4. Para fracciones de cantidad muy altas de agente estructural puede retardarse muy fuertemente la liberación de principio activo y liberarse este posiblemente en secciones profundas del intestino. Con ello se alcanzan sólo niveles insuficientes en el plasma. Además, la forma de dosificación es en total muy alta y con ello difícilmente deglutable.

Aglutinante

Aglutinante en la fracción de forma estable

El aglutinante está representado en la fracción de forma estable de acuerdo con la invención preferiblemente con un contenido de al menos 5 % en peso, más preferiblemente al menos 10 % en peso y de modo particular preferiblemente al menos 30 % en peso. Su contenido es preferiblemente máximo 50 % en peso, más preferiblemente máximo 40 % en peso y de modo particular preferiblemente máximo 35 % en peso.

El aglutinante usado de acuerdo con la invención tiene como ventaja que se deja procesar muy fácilmente con los otros componentes de las formas de dosificación de acuerdo con la invención y ya en pequeñas cantidades entrega un resultado sobresaliente. Además, el aglutinante facilita el procesamiento de los componentes de las formas de dosificación de acuerdo con la invención y contribuye a estabilizar en total las formas de dosificación, preferiblemente a elevar la estabilidad mecánica de las formas de dosificación en la fabricación. Los aglutinantes son adecuados por ejemplo para elevar el punto de fusión de una mezcla de principio activo y emulsificante durante la fabricación de las formas de dosificación de acuerdo con la invención, de modo que es posible de manera simple otro procesamiento de esta mezcla.

Los aglutinantes adecuados pueden ser de tipo orgánico o inorgánico. El aglutinante es preferiblemente un polisacárido natural o sintético que comprende dos o varios elementos de monosacárido iguales o diferentes, elegidos de modo particular preferiblemente de entre glucosa, galactosa y mezclas de ellas. Tales sustancias son obtenibles de modo conveniente en coste, fácilmente procesables y muestran parcialmente simultáneamente un cierto efecto promotor de la desintegración. Es ventajoso de modo particular cuando el aglutinante es igualmente adecuado para enmascarar un mal sabor del principio activo. Los aglutinantes preferidos tienen por ello un sabor dulce.

De modo particular preferiblemente el aglutinante es elegido de entre fosfato de calcio, lactosa, almidones, derivados de almidones y mezclas de ellos. Entre los almidones se prefieren de modo particular almidón de maíz y almidón previamente gelatinizado, debido a la capacidad de ser procesados fácilmente y propiedades ventajosas. De modo muy particular preferiblemente el aglutinante es elegido de entre almidones, fosfato de calcio y mezclas de ellos, más preferiblemente el aglutinante consiste en almidones, fosfato de calcio o mezclas de ellos.

La fracción de este aglutinante en la forma de dosificación debería ser preferiblemente al menos 10 % en peso, más preferiblemente al menos 15 % en peso y de modo particular preferiblemente al menos 20 % en peso. Preferiblemente la fracción de aglutinante en la forma de dosificación no debería superar un valor de 60 % en peso, más preferiblemente 55 % en peso y de modo particular preferiblemente 50 % en peso. Una cantidad muy grande de aglutinante agranda la forma de dosificación y por ello es indeseada.

Aglutinante en la fracción soluble en el jugo gástrico

También la fracción soluble en el jugo gástrico de la forma de dosificación debería contener preferiblemente un aglutinante. La cantidad de aglutinante debería ser preferiblemente al menos 30 % en peso, más preferiblemente al menos 40 % en peso y de modo particular preferiblemente al menos 50 % en peso. El aglutinante promueve por regla general también la desintegración de la forma de dosificación, de modo que la cantidad en la fracción soluble en el jugo gástrico es preferiblemente mayor que en la fracción de forma estable. De acuerdo con la formulación ha resultado que es particularmente ventajosa una cantidad máxima de 70 % en peso, más preferiblemente 65 % en peso y de modo particular preferiblemente 60 % en peso de aglutinante en la fracción soluble en el jugo gástrico.

El aglutinante usado de acuerdo con la invención tiene como ventaja que se deja procesar muy fácilmente con los otros componentes de las formas de dosificación de acuerdo con la invención y ya en pequeñas cantidades entrega un resultado notable. Además, el aglutinante facilita el procesamiento de los componentes de las formas de dosificación de acuerdo con la invención y contribuye a estabilizar en total las formas de dosificación,

preferiblemente a elevar la estabilidad mecánica de las formas de dosificación en la fabricación. Los aglutinantes son adecuados por ejemplo para elevar el punto de fusión de una mezcla de principio activo y emulsificante durante la fabricación de las formas de dosificación de acuerdo con la invención, de modo que es posible de manera simple otro procesamiento de esta mezcla.

- 5 Los aglutinantes adecuados pueden ser de tipo orgánico o inorgánico. El aglutinante es preferiblemente un polisacárido natural o sintético que comprende dos o varios elementos de monosacárido iguales o diferentes, elegidos de modo particular preferiblemente de entre glucosa, galactosa y mezclas de ellas. Tales sustancias son obtenibles de modo conveniente en coste, fácilmente procesables y muestran parcialmente simultáneamente un cierto efecto promotor de la desintegración. Es ventajoso de modo particular cuando el aglutinante es igualmente
10 adecuado para enmascarar un mal sabor del principio activo. Los aglutinantes preferidos tienen por ello un sabor dulce.

De modo particular preferiblemente el aglutinante es elegido de entre fosfato de calcio, lactosa, almidones, derivados de almidones y mezclas de ellos. Entre los almidones se prefieren de modo particular almidón de maíz y almidón previamente gelatinizado, debido a la capacidad de ser procesados fácilmente y propiedades ventajosas.
15 De modo muy particular preferiblemente el aglutinante es elegido de entre almidones, fosfato de calcio y mezclas de ellos, más preferiblemente el aglutinante consiste en almidones, fosfato de calcio o mezclas de ellos.

Otros principios activos

- La forma de dosificación puede contener otro principio activo, en particular tanto en la fracción de forma estable como también en la fracción soluble en el jugo gástrico. En el tratamiento del vértigo se ha probado el uso de
20 preparados de combinación. El segundo principio activo exhibe en particular una solubilidad que se desvía claramente de la del primer principio activo.

- Básicamente el procesamiento y administración de principios activos con propiedades de solubilidad que se desvían mutuamente, son problemáticos. Existe por ejemplo el peligro de que el principio activo con mejor solubilidad sea liberado muy rápidamente desde la forma de dosificación, mientras el principio activo con peor solubilidad no sea liberado o lo sea sólo insuficientemente. Con la forma de dosificación de acuerdo con la invención es posible procesar principios activos con propiedades de solubilidad que se desvían mutuamente, incluso principios activos con propiedades de solubilidad que se desvían claramente. Existen propiedades de solubilidad que se desvían claramente de acuerdo con la invención, cuando el segundo principio activo tiene una solubilidad que a pH 7 y 22°C en solución acuosa es más alta en al menos una potencia de decimal, comparada
25 con la solubilidad del primer principio activo a pH 7 y 22°C en solución acuosa. Preferiblemente la solubilidad del segundo principio activo a pH 7 y 22°C es concretamente más alta en un factor de 50 comparada con la solubilidad del primer principio activo, de modo muy particular preferiblemente concretamente un factor de 100, por consiguiente dos potencias decimales. Tales principios activos se benefician de modo particular de la formulación de acuerdo con la invención, porque su procesamiento junto con principios activos poco solubles lleva al límite
30 formas de dosificación hasta ahora conocidas.

- El segundo principio activo está presente preferiblemente con una cantidad de al menos 10 mg, más preferiblemente al menos 20 mg y de modo particular preferiblemente al menos 30 mg en la fracción de forma estable. De modo particular preferiblemente está presente en una cantidad de máximo 100 mg, más preferiblemente máximo 80 mg y de modo particular preferiblemente máximo 60 mg en la fracción de forma estable.
40 Con ello, la cantidad de segundo principio activo en la fracción de forma estable preferiblemente es mayor a la cantidad del primer principio activo en esta fracción. Preferiblemente la cantidad del segundo principio activo en la fracción de forma estable es mayor a la cantidad del segundo principio activo en la fracción soluble en el jugo gástrico.

- La cantidad del segundo principio activo en la fracción soluble en el jugo gástrico es preferiblemente al menos 10 mg, más preferiblemente al menos 15 mg y preferiblemente máximo 40 mg, más preferiblemente máximo 30 mg. La cantidad del segundo principio activo en la fracción soluble en el jugo gástrico es preferiblemente mayor a la cantidad del primer principio activo en la fracción soluble en el jugo gástrico de la forma de dosificación.

Tensioactivo/Triglicérido

- En formas preferidas de realización, la forma de dosificación contiene además al menos un tensioactivo. Se ha
50 mostrado que determinados tensioactivos pueden prolongar el vaciamiento del estómago y con ello la liberación de la fracción de forma estable en el intestino, lo cual prolonga más la entrega de principio activo.

Los tensioactivos preferidos son tensioactivos iónicos, en particular tensioactivos aniónicos. Los jabones metálicos han probado ser ventajosos de modo particular. Se entiende por jabones metálicos preferiblemente las sustancias que como componente aniónico comprenden un ácido orgánico y como componente catiónico comprenden un

cación metálico. El catión metálico es elegido preferiblemente de entre iones metálicos alcalinos y alcalinotérreos. De modo particular se prefieren iones metálicos alcalinos y en particular sodio y potasio. Entre los iones metálicos alcalinotérreos se prefieren de modo particular magnesio y calcio.

Los ácidos orgánicos preferidos, que ocurren como componente aniónico en los tensioactivos, son ácidos con al menos 6 átomos de carbono. Los ácidos orgánicos con longitudes más cortas de cadena de carbono han probado ser menos eficaces. Sin embargo, los ácidos orgánicos no deberían superar preferiblemente longitudes de cadena de 22 átomos de carbono. Para cadenas de carbono más largas no se marca con suficiente fuerza el efecto sinérgico en el nivel conjunto con el emulsificante. De modo particular preferiblemente los ácidos orgánicos en los tensioactivos exhiben longitudes de cadena de al menos 10 y máximo 18, más preferiblemente al menos 12 y máximo 16 átomos de carbono.

Los ácidos orgánicos pueden exhibir cadenas de carbono ramificadas o no ramificadas, preferiblemente las cadenas de carbono son no ramificadas. Un tensioactivo preferido de modo particular es miristato de sodio.

Los tensioactivos de acuerdo con la invención tienen el objetivo de prolongar el paso estómago-intestino del quimo y con ello la resorción del primer principio activo. De modo interesante se encontró que esto puede ser alcanzado de modo particular mediante los jabones metálicos descritos aquí. Por ello, los tensioactivos son preferiblemente parte de la fracción soluble en el jugo gástrico.

La fracción de tensioactivo en la forma de dosificación de acuerdo con la invención debería ser preferiblemente al menos 2 % en peso, preferiblemente al menos 7 % en peso, más preferiblemente al menos 12 % en peso y de modo particular preferiblemente al menos 17 % en peso. Se ha mostrado que así el efecto del tensioactivo de modo particular, se torna visible de manera pronunciada. Sin embargo, no debería superarse una cantidad de preferiblemente 35 % en peso, más preferiblemente 25 % en peso y de modo particular preferiblemente 20 % en peso. Mediante ello se impidió muy fuertemente la liberación del principio activo. La masa absoluta de tensioactivo en la forma de dosificación no debería superar un valor de 300 mg, más preferiblemente 250 mg y de modo particular preferiblemente 200 mg. Preferiblemente la cantidad mínima de tensioactivo no debería estar por debajo de un valor de 10 mg, más preferiblemente 50 mg y de modo particular preferiblemente 100 mg.

El contenido de tensioactivo en la relación en masa a principio activo no debería estar por debajo de una cantidad de 1 a 1, más preferiblemente 1,5 a 1 y de modo particular preferiblemente 2 a 1. Preferiblemente esta relación no debería superar un valor de 5 a 1, más preferiblemente 4 a 1 y en particular 3 a 1. Si se consideran estos valores, puede usarse de manera óptima el efecto ventajoso delineado anteriormente.

En una forma preferida de realización, la forma de dosificación de esta invención exhibe al menos un triglicérido. El triglicérido sirve para prolongar el paso estómago-intestino de la forma de dosificación. El triglicérido puede ser usado también en combinación con el tensioactivo, para prolongar adicionalmente la liberación del principio activo.

El triglicérido comprende preferiblemente un radical ácido graso con al menos 10 átomos de carbono, más preferiblemente al menos 12 átomos de carbono y de modo particular preferiblemente al menos 16 átomos de carbono. Se desea esta longitud mínima de cadena porque con ella es marcada la prolongación del tiempo de permanencia de la forma de dosificación en el estómago, como parte de una forma de dosificación de modo particular y así puede soportarse de modo particular de manera eficiente la liberación de principio activo. Sin embargo, preferiblemente la longitud de cadena no debería superar un valor de 22 átomos de carbono, más preferiblemente 20 átomos de carbono. En formas de realización preferidas de modo particular, todos los radicales ácido graso satisfacen estos requerimientos en el triglicérido.

El triglicérido puede preferiblemente estar para uso en una fracción de al menos 10 % en peso, más preferiblemente al menos 15 % en peso y de modo particular preferiblemente al menos 20 % en peso en la forma de dosificación de acuerdo con la invención. Sin embargo, no debería superarse una fracción máxima de preferiblemente 40 % en peso, más preferiblemente 30 % en peso y de modo particular preferiblemente 25 % en peso, porque de otro modo se limitaría fuertemente la liberación de principio activo.

La masa absoluta de triglicérido en la forma de dosificación no debería superar un valor de 500 mg, más preferiblemente 400 mg y de modo particular preferiblemente 300 mg. La cantidad mínima de triglicéridos no debería estar por debajo preferiblemente de un valor de 50 mg, más preferiblemente 100 mg y de modo particular preferiblemente 150 mg.

El contenido de triglicérido en la relación en masa al principio activo no debería estar por debajo de una cantidad de 2 a 1, más preferiblemente 3 a 1 y de modo particular preferiblemente 3,5 a 1. Preferiblemente esta relación no debería superar un valor de 20 a 1, más preferiblemente 10 a 1 y en particular 7 a 1. Si se consideran esos valores, puede usarse de manera óptima el efecto ventajoso delineado anteriormente.

Ejemplos

Ejemplo 1 -comprimido en capas

Capa 1	Fracción de forma estable	
Contenido	Componente	Función
40,0 mg	Dimenhydrinat	Segundo principio activo
80,0 mg	Metilcelulosa	Agente estructural
40,0 mg	Almidón de maíz	Aglutinante
80,0 mg	Gelucire 50/13	Emulsificante
20,0 mg	Cinarizina	Principio activo
2,6 mg	Aerosil	Agente de fluidez
5,2 mg	Estearato de Mg	Lubricante
10,4 mg	Talco agente	Desmoldante
278,2 mg		

Capa 2	Fracción soluble en el jugo gástrico	
Contenido	Componente	Función
20,0 mg	Dimenhydrinat	Segundo principio activo
40,0 mg	Celulosa microcristalina	Agente estructural
25,0 mg	Almidón pregelatinizado	Aglutinante
25,2 mg	Fosfato de calcio	Aglutinante
10,0 mg	Cinarizina	Principio activo
0,6 mg	Aerosil	Agente de fluidez
1,0 mg	Estearato de Mg	Lubricante
121,8 mg		

Para la fabricación de un comprimido en capas de acuerdo con la invención de la composición mencionada anteriormente, se fabrica primero la fracción de forma estable. Con este propósito se mezclan el segundo principio activo, el agente estructural y el aglutinante. Se calienta esta mezcla junto con el emulsificante y el principio activo a 75 °C, para ejecutar una granulación en fundido. Después de la granulación en fundido se enfría el producto granulado y se criba. Se mezcla este producto granulado cribado (tamaño de grano preferido de 1,0 mm) con una mezcla así mismo cribada previamente, de agente de fluidez, lubricante y agente desmoldante. Se comprime la composición así obtenida junto con los componentes de la fracción soluble en el jugo gástrico. Con ese propósito se mezclan los componentes de la fracción soluble en el jugo gástrico y a continuación se criban. Se divulga aquí una ventaja, tal que la fracción soluble en el jugo gástrico puede ser fabricada fácilmente. La forma de dosificación así fabricada se distinguió por duración de eficacia extraordinariamente larga, para ingestión con o después de una comida.

Ejemplo 2 - comprimido de envoltura-núcleo

Núcleo	Fracción de forma estable	
Contenido	Componente	Función
20,0 mg	Dimenhydrinat	Segundo principio activo
41,3 mg	Celulosa microcristalina	Agente estructural
60,0 mg	Almidón de maíz	Aglutinante
40,0 mg	Gelucire 50/13	Emulsificante
10,0 mg	Cinarizina	Principio activo
1,2 mg	Aerosil	Agente de fluidez
(Cont.)		
Contenido	Componente	Función

2,5 mg	Estearato de Mg	Lubricante
5,0 mg	Talco agente	Desmoldante
180,0 mg		

Envoltura	Fracción soluble en el jugo gástrico	
Contenido	Componente	Función
40,0 mg	Dimenhydrinat	Segundo principio activo
150,0 mg	Celulosa microcristalina	Agente estructural
100,0 mg	Almidón pregelatinizado	Aglutinante
177,5 mg	Fosfato de calcio	Aglutinante
20,0 mg	Cinarizina	Principio activo
2,5 mg	Aerosil	Agente de fluidez
5,0 mg	Estearato de Mg	Lubricante
5,0 mg	Talco agente	Desmoldante
500,0 mg		

5 La fabricación de un comprimido de envoltura-núcleo de acuerdo con la invención según la composición descrita, ocurrió mediante mezcla de los componentes segundo principio activo, agente estructural y aglutinante. Se calentó entonces la mezcla a 75 °C y se granuló con una mezcla de principio activo y emulsificante. Siguió entonces una etapa de enfriamiento y cribado. Se mezcló el producto granulado cribado con una mezcla así mismo cribada de agente de fluidez, lubricante y agente desmoldante y se moldeó hasta dar comprimidos. Sobre esos comprimidos se aplicó una película que contenía un polímero de acrilato, un suavizante y talco. Los comprimidos así obtenidos representan el núcleo y con ello la fracción de forma estable de esta forma de dosificación. Para la fabricación de la fracción soluble en el jugo gástrico, aquí por consiguiente la envoltura, se mezclaron todos los componentes de la envoltura y se comprimieron en el núcleo recubierto.

Descripción de las figuras

15 La figura 1 muestra el curso de nivel en plasma (in vivo) del principio activo cinarizina después de la ingestión de una forma convencional de dosificación (curva MW Cin R), en la que el principio activo fue administrado después de 0 horas, 5 horas y 10 horas. Las otras dos curvas MW Cin T1 y MW Cin T2 describen el curso del nivel en plasma de las formas de dosificación de acuerdo con la invención. Es muy bonito reconocer que las formas de dosificación de acuerdo con la invención hacen posible una liberación durante un período de tiempo muy largo.

20 La figura 2 muestra datos in vitro para dos formas de dosificación de acuerdo con la invención. Trata de la disolución, es decir el comportamiento de solubilidad para dos diferentes formas de dosificación y no sólo para el principio activo cinarizina sino también para difenhidramina y teofilina. Son dos formas de realización, en las que E12-256 es una forma preferida de realización.

La curva MW Cin T2 tiene correlación con la fracción de cinarizina de la forma de dosificación E12-256, mientras la curva MW Cin T1 tiene correlación con la fracción de cinarizina de la forma de dosificación E13-093.

REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación que comprende
 - un principio activo o una sal del mismo,
 - una fracción de forma estable, que no se disuelve en un medio acuoso a un valor de pH de <5 durante un período de 2 horas también bajo agitación y bajo estas condiciones no se erosiona en una medida que su diámetro más pequeño desciende a un valor menor a 5 mm,
 - una fracción soluble en el jugo gástrico, que se disuelve en un medio acuoso a un valor de pH de <5 durante un periodo inferior a 2 horas o bajo estas condiciones se erosiona en una medida que su diámetro más grande desciende a un valor de <2 mm.
- 5 10 en la que tanto la fracción de forma estable como también la fracción soluble en el jugo gástrico contienen una cantidad parcial principio activo, para la aplicación en un procedimiento para el tratamiento del vértigo en humanos, mediante administración de máximo dos veces por día a un paciente, con o después de una comida.
2. Forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la administración ocurre una vez por día.
3. Forma de dosificación de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el paciente es mayor de 40 años.
- 15 4. Forma de dosificación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el paciente es mayor de 50 años.
5. Forma de dosificación de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, en la que el principio activo es elegido de entre principios activos de la clase de principios activos antihistamínicos, antieméticos, antivertiginosos y/o bloqueadores de canal de calcio
- 20 6. Forma de dosificación de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en la que el principio activo es cinarizina, en particular en una cantidad de al menos 40 mg, referida a la base cinarizina.
7. Forma de dosificación de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, acondicionada como comprimido en capas, en la que la fracción de forma estable y la fracción soluble en el jugo gástrico representan en cada caso una capa, o acondicionada como comprimido de envoltura-núcleo, en la que la fracción de forma estable representa el núcleo y la fracción soluble en el jugo gástrico representa la envoltura.
- 25 8. Forma de dosificación de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, en la que la administración ocurre en una ventana de tiempo de hasta 1 hora después de la ingestión de una comida.
9. Forma de dosificación de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, en la que tanto en la fracción de forma estable como también en la fracción soluble en el jugo gástrico está presente otro principio activo.
- 30 10. forma de dosificación de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, en la que la comida exhibe respecto a su composición las siguientes propiedades:

a. carbohidratos:	> 50 g
b. grasa:	> 10 g
c. proteína:	> 10 g
- 35 11. Forma de dosificación con la fracción precedente, en la que la fracción de principio activo en la fracción soluble en el jugo gástrico corresponde aproximadamente a 20% a 65% de la cantidad de principio activo en la fracción de forma estable.
12. Forma de dosificación de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, en la que el medio acuoso es amortiguador de fosfato pH 4,5 R de la Farmacopea Europea 7.0.
- 40 13. Forma de dosificación de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, que está libre de antioxidantes y/o formadores de complejo.

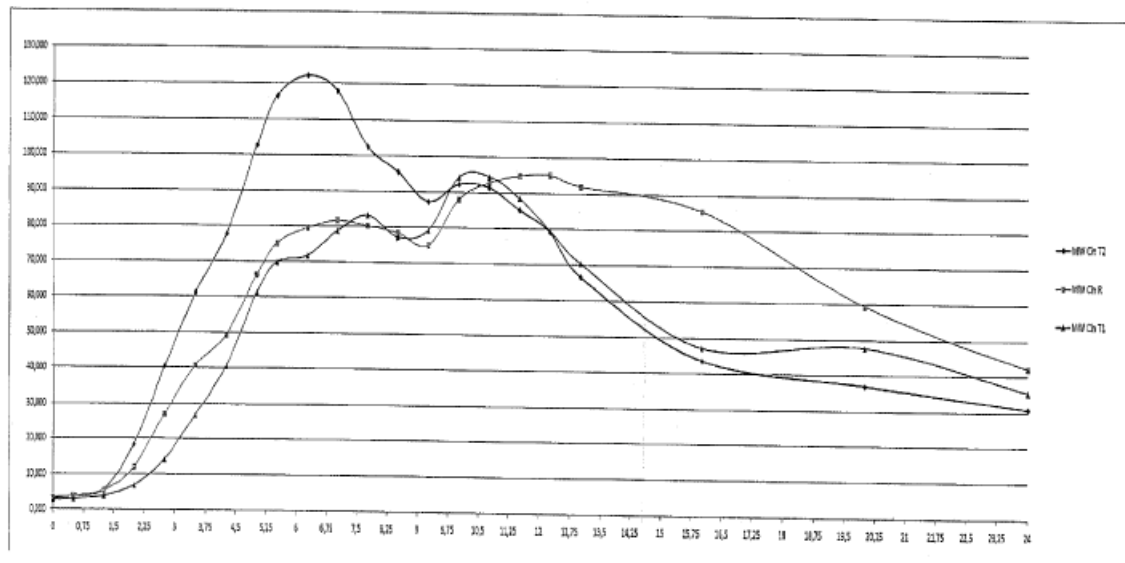
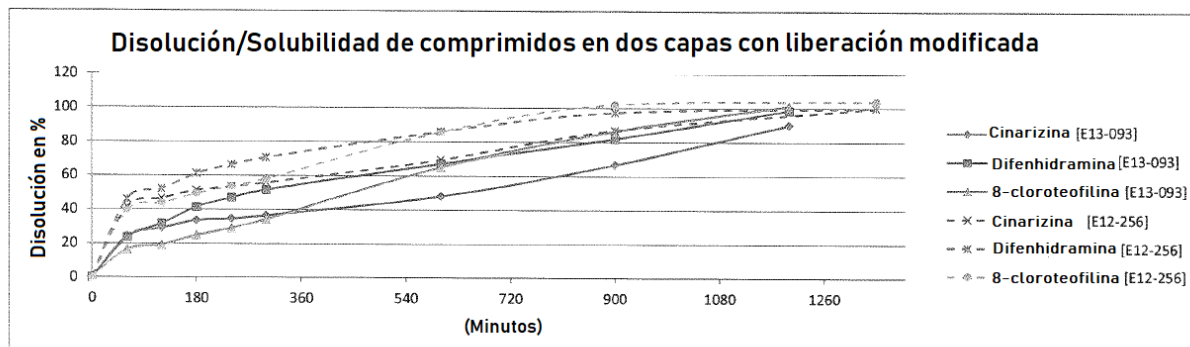


Fig.1



	0	60	120	180	240	300	600	900	1200
Cinarizina [E13-093]	0	24,0	29,0	33,5	34,4	36,5	48,0	66,7	90,1
Difenhidramina [E13-093]	0	23,6	31,6	41,4	46,9	51,6	67,2	81,9	98,7
8-cloroteofilina [E13-093]	0	16,2	19,0	24,8	29,0	34,2	65,0	86,3	101,2
	HCl		Amortiguador 7,0 / SDS						
	0	60	120	180	240	300	600	900	1350
Cinarizina [E12-256]	0	41,3	46,5	51,3	53,4	55,7	69,5	86,8	99,8
Difenhidramina [E12-256]	0	46,0	52,0	61,0	66,4	70,6	85,9	97,2	99,9
8-cloroteofilina [E12-256]	0	39,2	43,6	49,1	53,2	58,0	85,6	101,8	103,8
	HCl		Amortiguador 7,0 / SDS						

Fig 2