

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 471 076**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

B82Y 5/00 (2011.01)

C08B 37/16 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2011 E 11727468 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 2585050**

54 Título: **Compuestos de inclusión de silodoxina-ciclodextrina**

30 Prioridad:

28.06.2010 EP 10167533

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

25.06.2014

73 Titular/es:

**RATIOPHARM GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE**

72 Inventor/es:

**RIMKUS, KATRIN y
STEFAN, RALPH**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 471 076 T3

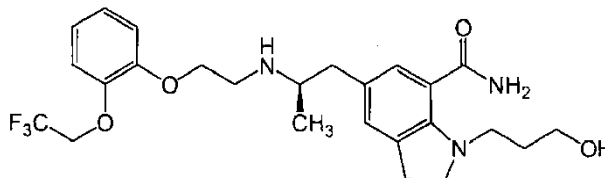
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Compuestos de inclusión de silodoxina-ciclodextrina

5 La invención se refiere a una composición farmacéutica que tiene un compuesto de inclusión de silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una ciclodextrina, así como a un procedimiento para producir el medicamento.

10 La silodosina es la denominación común internacional del compuesto 1-(3-hidroxipropil)-5-[(2R)-({2-[2-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenoxi]etil}amino)propil]indolin-7-carboxamida que tiene la siguiente fórmula estructural química:



15 La silodosina es un medicamento conocido utilizado para el tratamiento de los síntomas de la hiperplasia prostática benigna (agrandamiento benigno de la glándula prostática). En particular la silodosina es un antagonista del receptor adrenérgico α_1 que bloquea receptores localizados en la glándula prostática y provoca la relajación del músculo liso del cuello de la vejiga, la uretra y la próstata, junto con una reducción del flujo de orina. Por lo tanto, la silodosina se utiliza particularmente para el tratamiento de la disuria. Además, la silodosina se ha propuesto como un anticonceptivo para hombres.

20 La producción de silodosina, se divulga, por ejemplo, en la patente original EP 0 600 675, en la que se describe también el uso de silodosina para el tratamiento de la disuria. Actualmente están comercializados medicamentos que contienen silodosina, entre otros, con las marcas Urief[®] y Rapaflo[®]. Los medicamentos actualmente comercializados son cápsulas de gelatina dura.

25 En la fabricación de medicamentos que contienen el principio activo silodosina, surgen una serie de dificultades, ya que la silodosina es sensible a la luz y tampoco puede ser expuesta a altas temperaturas. Además, la silodosina no es compatible con una serie de aditivos farmacéuticamente aceptables que se usan comúnmente en la fabricación de medicamentos y, por lo tanto, a menudo durante la preparación y el almacenamiento de los medicamentos que contienen silodosina dan lugar a productos de degradación indeseables. Tales problemas se describen, por ejemplo, en el documento EP-A 1 574 215 (en el que para la silodosina se utiliza la denominación antigua KMD-3213). Además, surgen problemas como se pone de manifiesto en el documento EP 1 574 215 con respecto a la solubilidad de los comprimidos que contienen el principio activo silodosina y en el documento EP-A 1 574 215 también se pone de manifiesto que es difícil formular silodosina con un lubricante. En la fabricación de cápsulas que contienen el principio activo silodosina, el tiempo de mezcla del contenido de la cápsula tendría una influencia sobre el perfil de liberación del principio activo.

40 Para resolver estos problemas, el documento EP-A 1 574 215 divulga algunos medicamentos en particular, particularmente aquellos que contienen D-manitol como agente de carga y estearato de magnesio como lubricante.

El documento JP 2004-175796 divulga comprimidos que se disgregan en la boca y que se refiere más particularmente al enmascaramiento del mal sabor de los principios activos. La silodosina (o KMD-3213) es uno de entre varios principios activos mencionados.

45 En la fabricación de medicamentos que contienen el principio activo silodosina también se plantea la dificultad de que la silodosina y, en particular, las sales de silodosina no sólo pueden estar presentes en forma amorfa, sino también en diferentes formas cristalinas polimórficas como se describe, por ejemplo, en el documento EP 1 541 554. Dependiendo de la forma, la silodosina es más o menos higroscópica. Tampoco se puede descartar que durante la fabricación y almacenamiento de un medicamento que contiene el principio activo silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se produzca una conversión (parcial) de las formas polimórficas entre sí, o en la forma amorfa, lo que afecta a las propiedades farmacocinéticas del medicamento, especialmente a la liberación del principio activo y la biodisponibilidad del principio activo y también afecta a la higroscopicidad del medicamento.

55 Esto aumenta los problemas que surgen en la formulación de medicamentos y hace que sea difícil producir medicamentos con una liberación del principio activo reproducible y rápida y que además se puedan obtener de forma sencilla con una gran variedad de excipientes y con un coste más bajo.

60 Además, la silodosina contenida en el medicamento también tiene una estabilidad química muy alta y durante la fabricación y almacenamiento del medicamento deben formarse el menor número posible de productos de

degradación de silodosina.

Por consiguiente, el objetivo de la presente invención es proporcionar un medicamento que no presente los problemas del estado de la técnica anterior, que, en particular, sea independiente de la forma polimórfica de la silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma utilizada para su preparación y que presente una disolución muy rápida y liberación del principio activo reproducibles y una buena biodisponibilidad, así como una estabilidad química muy alta de la silodosina. El medicamento debe ser producido de forma sencilla y económica y presentar una excelente vida útil.

Esta tarea se resuelve mediante el objeto de las reivindicaciones.

La solución del problema se basa en el sorprendente hallazgo de que la silodosina o sus sales forman compuestos de inclusión con ciclodextrinas, que pueden ser procesados directamente para dar medicamentos. Los medicamentos con el complejo de inclusión de ciclodextrina no presentan los problemas de la técnica anterior. En particular, la silodosina es químicamente muy estable en este medicamento y el compuesto de inclusión se puede procesar sin problemas con un gran número de aditivos farmacéuticos convencionales para obtener un medicamento. La forma física de la silodosina en el medicamento no cambia durante el almacenamiento y los medicamentos con el compuesto de inclusión de la presente invención presentan una liberación muy rápida reproducible del principio activo que no cambia significativamente durante el almacenamiento del medicamento. Para la preparación del medicamento de la invención, se puede utilizar silodosina o una sal de la misma y las propiedades del medicamento de la invención son independientes de si el principio activo o la sal del principio activo se utilizan en forma amorfa o en forma cristalina o en una forma polimórfica específica. Finalmente, el procedimiento es muy económico y fácil de realizar y proporciona al responsable del desarrollo galénico una gran libertad a la hora de elegir los posibles excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables.

Los medicamentos de la invención muestran una excelente estabilidad durante el almacenamiento. En particular, la cantidad de productos de degradación de la silodosina durante el almacenamiento del medicamento durante 12 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa es, por lo general menos del 2 % en peso, preferiblemente menos del 1 % en peso, referido a la cantidad de silodosina.

En el procedimiento de la invención, se pone en contacto silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con una ciclodextrina en presencia de un disolvente. De aquí se obtiene un compuesto de inclusión silodosina-ciclodextrina. El compuesto de inclusión silodosina-ciclodextrina se mezcla a continuación con uno o varios aditivos farmacéuticamente aceptables. El procedimiento abarca asimismo como mínimo un procedimiento de secado. La mezcla se puede utilizar como tal, preferiblemente la mezcla se procesa dado el caso con uno o más de otros aditivos farmacéuticamente aceptables para dar una forma de dosificación unitaria, especialmente un comprimido o una cápsula de gelatina dura.

En un procedimiento preferido de acuerdo con la invención, se añade silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con ciclodextrina a un disolvente adecuado. Para ello, se puede añadir primero la silodosina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma al disolvente y a continuación añadir la ciclodextrina, o se puede disponer primero la ciclodextrina en un disolvente y a continuación añadir simultáneamente la silodosina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En otra alternativa, se pueden añadir también la ciclodextrina y la silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma simultáneamente al disolvente. La mezcla se homogeneiza formándose el compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina. Aquí el disolvente está preferiblemente en exceso, de forma que se origina una suspensión o una solución. La suspensión o la solución se añaden al agente de carga, dado el caso se añaden otros aditivos farmacéuticamente aceptables y se granula. El granulado se seca y dado el caso se mezcla con otros aditivos farmacéuticamente aceptables. El producto así obtenido se puede utilizar como tal, aunque preferiblemente se procesa para dar una forma de dosificación unitaria, especialmente un comprimido o una cápsula de gelatina dura.

En otro procedimiento preferido adicional de acuerdo con la invención, la ciclodextrina se procesa primero con un disolvente obteniéndose una pasta. La silodosina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se añade a continuación a la pasta y se homogeneiza con la pasta. De ello, se forma el compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina. En otra alternativa, se puede procesar evidentemente la silodosina y ciclodextrina junto con un disolvente formando una pasta. La pasta homogeneizada se seca y se tamiza hasta un tamaño de partícula deseado y luego se mezcla con al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable. A su vez, la pasta se puede seguir procesando para obtener una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, un comprimido o una cápsula de gelatina dura.

Una gran ventaja del procedimiento de la invención es que no importa si la silodosina se utiliza en forma amorfa o en forma cristalina (polimorfa). Igualmente, las sales farmacéuticamente aceptables de silodosina se pueden utilizar en cualquier forma. El término silodosina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, tal como se utiliza en esta solicitud, incluye todos los hidratos y solvatos de los compuestos correspondientes. Sales farmacéuticamente aceptables preferidas de silodosina que se pueden utilizar en esta invención son sales de adición de ácido. Ejemplos de sales de adición de ácido adecuadas son clorhidrato, maleato, oxalato, sulfato, metanosulfonato, isotionato,

toluenosulfonato, trifluoroacetato, piruvato, sulfonamida, glutamato, glutarato, sorbato y/o succinato. Preferiblemente, sin embargo, se utiliza silodosina en forma de base libre.

5 Las ciclodextrinas son una clase de compuestos que pertenecen a los oligosacáridos cíclicos. Representan productos de degradación en forma de anillo del almidón. El anillo de seis unidades de glucosa, también se denomina α -ciclodextrina, el anillo de siete unidades de glucosa se denomina β -ciclodextrina y el anillo de ocho unidades de glucosa se denomina γ -ciclodextrina. Se sabe que las ciclodextrinas pueden formar complejos con otras determinadas moléculas. Dichos complejos se denominan frecuentemente complejos de inclusión de ciclodextrina. Para la formación de un complejo entre la ciclodextrina y otro compuesto adicional se deben cumplir varias condiciones. Así la molécula que debe formar el complejo de inclusión con la ciclodextrina debe encajar con su tamaño y geometría en la cavidad de la ciclodextrina y deben ser posibles interacciones intermoleculares entre la ciclodextrina y la molécula incluida. Es sorprendente desde el punto de vista de la invención, que la silodosina y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma formen compuestos de inclusión con las ciclodextrinas que se puedan procesar directamente en un medicamento con las excelentes propiedades que se observaron de acuerdo con la invención.

De acuerdo con la invención la α -ciclodextrina, la β -ciclodextrina, y la γ -ciclodextrina pueden ser utilizadas solas o mezcladas entre sí. De acuerdo con la invención la ciclodextrina preferida es la γ -ciclodextrina.

20 La relación entre ciclodextrina y silodosina no está particularmente limitada, pero la cantidad de ciclodextrina es, por lo general, al menos tan alta como la cantidad de silodosina. Preferiblemente, la relación molar entre ciclodextrina y silodosina (o la sal de la misma) está en el intervalo de 1:1 a 10:1, más preferiblemente en el intervalo de 1:1 a 5:1.

25 Sorprendentemente, la inclusión de la silodosina en la ciclodextrina tiene lugar en una medida muy considerable. Así, preferiblemente de acuerdo con la invención, se incorpora al menos el 85 % de la silodosina o de la sal de silodosina en la ciclodextrina, de modo que se obtiene un compuesto de inclusión con preferiblemente el 90 % de la silodosina o de la sal de la misma. Esto significa que en el medicamento de la invención, preferiblemente sólo el 15 % o menos, más preferiblemente sólo el 10 % o menos de la silodosina está presente en forma libre, es decir, en un estado amorfo desordenado o en estado cristalino. Las cifras anteriores se refieren al % en moles. Más preferiblemente, la silodosina o la sal de la misma están presentes en su totalidad como compuesto de inclusión.

30 El compuesto de inclusión de ciclodextrina con la silodosina se puede detectar cualitativa y cuantitativamente usando procedimientos conocidos para la determinación de compuestos de inclusión de ciclodextrina, por ejemplo, a través de XRD. En este caso, el compuesto de inclusión se detecta por la aparición de ondas halo. Si el compuesto de inclusión de ciclodextrina está presente al 100 %, se detectarán exclusivamente ondas halo, los picos característicos de la silodosina cristalina no son detectables. Si aún hay presentes cantidades residuales de silodosina cristalina, los picos característicos de la silodosina cristalina se reducen en consecuencia.

35 El compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina, sin embargo, se detectará preferiblemente mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC). La calorimetría diferencial dinámica es un procedimiento de medición de la cantidad de calor emitida o absorbida de una muestra bajo un funcionamiento isotérmico.

40 La medición de calorimetría diferencial dinámica, puede, por ejemplo, llevarse a cabo, con un DSC STARe de Mettler Toledo. La medición se realizó para el intervalo de medida de entre 25-150 °C con una velocidad de medición de 10 °C/min.

45 La formación del complejo se controla durante un periodo de al menos dos horas, preferiblemente al menos cuatro horas, más preferiblemente al menos seis horas. La toma de muestras se lleva a cabo, por lo general, en períodos fijos tales como cada 15 minutos, cada 30 minutos o cada hora. Para la medición DSC, se toma una cantidad definida de la mezcla de reacción y se evapora a sequedad. Como muestra de referencia sirve una cantidad equimolar mezclada mecánicamente de las sustancias utilizadas en la mezcla de reacción que, sin embargo, no se pusieron en contacto con un disolvente. El compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina muestra respecto a la muestra de referencia, una diferencia en la cantidad de calor absorbida o emitida o una diferencia en la temperatura de transformación.

50 Si la formación del compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina da lugar a una pasta, la formación del compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina se puede determinar también mediante viscosimetría. Al formarse el complejo de inclusión de silodosina-ciclodextrina en forma de la pasta, se produce un cambio en la viscosidad, cuyo perfil temporal se puede determinar y representa una medida de la formación del compuesto de inclusión.

55 La medición de la viscosidad se puede realizar, por ejemplo, con el ViscoTester[®] 550 con sistema de cono y placa de la empresa Thermo Haake según la norma ISO 3219.

60 La elección del disolvente no está particularmente limitada, en este caso se pueden utilizar todos los disolventes que disuelvan silodosina o la sal de silodosina y la ciclodextrina en una medida suficiente, de modo que se pueda formar el compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina, el cual preferiblemente también se pueda disolver en el

5 disolvente. Eventualmente, para mejorar la solubilidad de los compuestos en el disolvente, se puede añadir un tensioactivo. Se prefieren los disolventes farmacéuticamente aceptables y son particularmente preferidos los alcoholes C₁-C₄, dado el caso en una mezcla con agua y alcoholes C₁-C₄. Muy especialmente se prefiere utilizar como disolvente etanol, agua o una mezcla de etanol-agua, donde en la mezcla de alcohol-agua, preferiblemente, la mezcla de etanol-agua, cada componente puede estar en el intervalo del 10-90 %, más preferiblemente en el intervalo del 70-30 % y mucho más preferiblemente aproximadamente del 50 %.

10 En una primera realización preferida, para la formación del compuesto de inclusión silodosina-ciclodextrina, se utiliza tanto disolvente como para que se forme una solución o una suspensión. En esta realización, la mezcla se homogeneiza con el disolvente, la silodosina o la sal de la misma y la ciclodextrina, formándose de ese modo el compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina.

15 Dependiendo de la cantidad de silodosina, el tipo y la cantidad de sal de silodosina y de la cantidad de ciclodextrina, así como del disolvente utilizado, la temperatura y el pH, puede ser ventajoso no añadir todavía a la mezcla de ciclodextrina y principio activo un tensioactivo. El tensioactivo no está particularmente limitado. Como ejemplo, se pueden citar polisorbato 80, lauril sulfato de sodio, polisorbato 20, éteres de polialquilenglicol, etc. Particularmente preferido es el lauril sulfato de sodio.

20 De acuerdo con la invención, en esta primera realización preferida, la homogeneización se produce por agitación vigorosa de la mezcla, aunque también se puede utilizar un Ultraturrax para homogeneización. Preferiblemente, la formación del compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina se produce cuando la silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, la ciclodextrina y, dado el caso, un tensioactivo se incorporan a un disolvente adecuado como se ha explicado anteriormente y se homogeneizan.

25 En esta realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, la solución o la suspensión del compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina se aplican preferiblemente directamente a un agente de carga farmacéuticamente aceptable adecuado. En principio también es posible primero eliminar el disolvente y, por lo tanto, aislar el compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina y después granular el compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina aislado con un agente de carga, pero esto no es preferido de acuerdo con la invención. Las ventajas de acuerdo con la invención se pueden lograr mejor incorporando el compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina homogeneizado con el disolvente directamente al agente de carga.

30 El disolvente puede eliminarse, por ejemplo, por liofilización, secado por pulverización o secado al vacío.

35 Después de la incorporación de la solución o la suspensión con el compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina al agente de carga, la mezcla se granula, preferiblemente de acuerdo con la invención. Dado el caso, antes de la granulación se puede añadir al agente de carga con el compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina, uno o más excipientes y aditivos farmacéuticos convencionales. Estos excipientes y aditivos se describirán más adelante. De acuerdo con la invención, por lo tanto, se prefiere que el agente de carga con la solución de compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina y, dado el caso, un tensioactivo, se granule según un método conocido.

40 La granulación se lleva a cabo en un aparato convencional para granulación, por ej., Diosna P1/6, DIOSNA Dierks & Söhne GmbH. Preferiblemente, la granulación se lleva a cabo de una manera tal que el granulado tiene un tamaño de las partículas promedio en peso (valor D₅₀) en el intervalo de 75-800 µm, más preferiblemente en el intervalo 100-500 µm. El tamaño de las partículas promedio en peso, se puede determinar, por ejemplo, por medio de análisis granulométrico, por ejemplo, usando un aparato Retsch[®] AS 2000, donde como ejemplo de condiciones de medida se puede dar una amplitud de 1,5 segundos, un intervalo de 10 minutos y un peso de la muestra de 15,8 g.

50 El granulado obtenido se puede secar de una manera convencional, en el que el secado se lleva a cabo preferiblemente de manera que el contenido de disolvente en el granulado es del 0,5 % como máximo, más preferiblemente del 0,3 % como máximo. Este es también el contenido preferido de disolvente residual en el medicamento de la invención. El secado puede realizarse en un horno de secado convencional, preferiblemente bajo presión reducida a una temperatura en el intervalo de 20-80 °C, preferiblemente en el intervalo de 20-50 °C. Dado que la silodosina en los compuestos de inclusión de ciclodextrina-silodosina de la invención tiene una estabilidad muy alta, la elección de las condiciones de secado no están particularmente limitadas. Por ejemplo, no hay que temer en absoluto que se produzca un cambio de la forma polimórfica y una descomposición del principio activo sólo con un secado durante largo tiempo a altas temperaturas.

60 Después del secado, se obtiene el medicamento de la presente invención.

65 En una segunda realización preferida, la homogeneización y la formación del compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina se lleva a cabo en una pasta como ya se ha descrito anteriormente. La pasta preferiblemente, se seca, se tamiza y a continuación preferiblemente se añade a un agente de carga farmacéuticamente aceptable adecuado y se granula. También es posible incorporar la pasta directamente a un agente de carga farmacéuticamente aceptable adecuado y después eliminar el disolvente, pero esto no se prefiere de acuerdo con la invención.

Como agente de carga se puede utilizar en principio cualquier agente de carga farmacéuticamente aceptable conocido. Ejemplos de agentes de carga preferidos de acuerdo con la invención son carbonato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, sulfato de calcio, almidón, derivados de almidón, almidón modificado, polisacáridos, quitina, celulosa, derivados de celulosa, fosfato de calcio, hidrógenofosfato de calcio, sacarosa, maltodextrina, dextrato, dextrina, dextrosa, lactosa, derivados de lactosa y aceite vegetal hidrogenado. De acuerdo con la invención se prefieren fosfato de calcio, hidrógenofosfato de calcio y polisacáridos, en particular polisacáridos de soja, que se comercializan, por ejemplo, bajo la marca Emcosoy®.

La cantidad de agente carga es generalmente mucho mayor que la cantidad de ciclodextrina y silodosina o la sal de silodosina. Por lo general, el medicamento de la invención contiene (después de eliminación del disolvente) el 40-96 % en peso de agente de carga, el 1-10 % en peso de silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de silodosina, el 3-50 % en peso de ciclodextrina y el 0-1 % en peso de tensioactivo. En la siguiente tabla se presentan los contenidos preferidos de silodosina, ciclodextrina, agente de carga y dado el caso tensioactivo.

Silodosina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma	1-8	1-7	1-5	2-5
Ciclodextrina	4-45	4-40	4-35	4-35
Agente de carga	46-95	52-95	60-95	60-94
Tensioactivo	0-1	0-1	0-0,05	0,05

Los datos anteriores son en % en peso, referido al medicamento de la invención sin ningún posible contenido de disolvente residual.

El medicamento de la invención se puede utilizar como tal, es decir, para ser administrado directamente a un paciente, aunque preferiblemente se convierte en primer lugar en una forma de dosificación unitaria adecuada y convencional para la administración oral. Formas farmacéuticas unitarias adecuadas son, por ejemplo, sobres, cápsulas, comprimidos o supositorios. De acuerdo con la invención se prefieren las formas farmacéuticas para la administración oral. Son especialmente preferidas de acuerdo con la invención los comprimidos y las cápsulas, entendiéndose por cápsulas particularmente las cápsulas de gelatina dura. De acuerdo con la invención, el medicamento preferido es una cápsula o un comprimido, más preferiblemente un comprimido o una cápsula de gelatina dura.

Para ello, el granulado o la mezcla que contienen el compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina se puede convertir, por ejemplo, directamente y sin otros excipientes y aditivos, por ejemplo, en un sobre o en una cápsula o comprimirse en un comprimido, o puede mezclarse inicialmente con otros excipientes o aditivos adecuados y, a continuación, introducirse, por ejemplo en un sobre o en una cápsula o comprimirse en un comprimido. Excipientes y aditivos adecuados son conocidos por el experto en la técnica y se describen, por ejemplo, en la Farmacopea Europea. Otros excipientes posibles son, por ejemplo, agentes disgregantes, agentes de liberación, otros agentes de carga, aglutinantes, aditivos para mejorar la fluidez del polvo, lubricantes, agentes de control de flujo y/o agentes de liberación.

Se prefiere particularmente que el medicamento de la invención contenga al menos un disgregante, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de del 1-10, preferiblemente del 3-6 % en peso. Un agente de disgregación acelera la disgregación de una forma de dosificación, especialmente de un comprimido, después de la introducción en agua o de su puesta en contacto con los jugos gástricos.

De acuerdo con la invención, disgregantes preferidos son agentes disgregantes orgánicos tales como carragenina, croscarmelosa, carboximetil almidón de sodio, polisacáridos de soja y crospovidona. De acuerdo con la invención, el medicamento de la invención contiene como agente disgregante uno de los llamados "super disgregantes", incluyendo, en particular, PVP reticulada y almidón glicolato de sodio. Se prefiere particularmente utilizar de acuerdo con la invención PVP reticulada como disgregante.

Los lubricantes se utilizan generalmente para reducir la fricción de deslizamiento, lo que puede ser especialmente ventajoso especialmente en la formación de comprimidos. Lubricantes preferidos de acuerdo con la invención son el ácido esteárico, ácido adípico, estearil fumarato de sodio (por ejemplo, el comercializado con la marca Pruv®) y/o estearato de magnesio. El contenido de lubricante es preferiblemente del 0-5, más preferiblemente del 0,1-5, especialmente del 0,5-3 % en peso.

Además, los medicamentos de la invención también pueden contener, por ejemplo, aglutinantes. Ejemplos de aglutinantes son copovidona, gelatina e hidroxipropilcelulosa. Otros aglutinantes son conocidos en la técnica. El contenido de aglutinante es preferiblemente del 0-10, en particular del 0,5-10 % en peso.

Muchos compuestos incluyen tanto el grupo del disgregante como el grupo de los aglutinantes, por ejemplo, celulosa microcristalina. Dicho compuesto puede estar, por supuesto, disponible también en los medicamentos de la

invención y en función de la concentración y del resto de los componentes, pueden ejercer la función de un aglutinante o de un agente de disgregación.

5 Un medicamento de la invención puede contener además aditivos para mejorar la capacidad de flujo, preferiblemente en una cantidad del 0-5, especialmente del 1,5-4 % en peso. Un ejemplo de un excipiente tal es dióxido de silicio disperso, por ejemplo, con el nombre comercial Aerosil®. Preferiblemente el dióxido de silicio que tiene un área superficial específica de 50-400 m²/g, se determina por absorción de gases según la Ph. Eur., 6ª Edición, 2.9.26.

10 Como tensioactivos adecuados se pueden citar los mismos compuestos que se han mencionado anteriormente.

15 Los medicamentos de la invención pueden comprender además, por ejemplo, también agentes de liberación. Como agentes de liberación se entiende de acuerdo con la invención y según los conocimientos generales comunes sustancias que reducen la aglomeración en el lecho de núcleo. Ejemplos de agentes de separación adecuados son el talco, gel de sílice, polietilenglicol (preferiblemente de 2.000 a 10.000 g/mol de peso molecular promedio en peso) y/o monoestearato de glicerol.

20 En la siguiente tabla se presentan las composiciones preferidas y concentraciones preferidas de los medicamentos de la invención. Todos los datos de la tabla están en porcentaje en peso referido al medicamento terminado especificado (sin tener en cuenta cualquier disolvente residual existente).

Silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma	1-8	1-5	1-5	1-5	2-5
Ciclodextrina	1-50	1-50	5-50	5-50	5-50
Carga	40-95	40-94	40-90	40-90	40-90
Tensioactivo	0-0,5	0-0,5	0-0,5	0-0,5	0-0,5
Disgregante	1-10	3-6	1-10	3-6	3-6
Lubricante	0-5	-	0-5	0,5-4	0,5-4
Aglutinante	0-10	-	0-10	0-10	0-10
Medios para mejorar la fluidez	0-5	-	0-5	0,5-3	0,5-3
Agentes de liberación	0-5	-	0-5	0-3	0-3

25 La mezcla de los excipientes farmacéuticamente aceptables habituales con el granulado o la mezcla que contiene el compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina para preparar una forma de dosificación unitaria puede efectuarse de manera convencional en los mezcladores convencionales, por ejemplo, un Turbula® T10B (Bachhofen AG, Suiza). El tiempo de mezcla en los mezcladores habituales es generalmente de 1 minuto a 1 hora, preferiblemente de 5 minutos a 20 minutos.

30 En una realización preferida de acuerdo con la invención, los gránulos o mezclas de la invención pueden comprimirse dado el caso después de la adición de otros excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables adicionales. La compresión se puede realizar en las máquinas de formación de comprimidos conocidas en el estado de la técnica, tales como prensas excéntricas o prensas rotativas. En el caso de prensas rotativas, se utiliza preferiblemente una fuerza de presión de 2-40 kN, preferiblemente de 2,5-35 kN. Como ejemplos de prensas de comprimidos adecuadas puede citarse la prensa Fette® 102i (Fette GmbH, Alemania). En el caso de las prensas excéntricas, se utiliza por lo general una fuerza de presión de 1-20 kN, preferiblemente de 2,5-10 kN. Como ejemplo de prensa excéntrica adecuada, se puede citar el producto comercial Korsch® EKO.

35 La compresión en comprimidos de la invención se lleva a cabo preferiblemente en ausencia de disolventes, en particular disolventes orgánicos, que es una compresión en seco.

40 Si los medicamentos de la invención están en forma de comprimidos que deben tragarse enteros, es preferible recubrir estos comprimidos con una cobertura pelicular. Las proporciones citadas anteriormente de principio activo y excipientes se refieren al comprimido no recubierto. Para el recubrimiento con película se utilizan preferiblemente sustancias macromoleculares, por ejemplo, celulosa modificada, polimetacrilatos, polivinilpirrolidona, acetato ftalato de polivinilo, zeína, Eudragit y/o goma laca. También es posible de acuerdo con la invención proporcionar los comprimidos con un recubrimiento entérico. Materiales de recubrimiento entérico son conocidos en la técnica.

El espesor de la capa del recubrimiento del comprimido es preferiblemente de 2-100 µm.

50 Los comprimidos de la invención tienen preferiblemente una relación entre la altura del comprimido y el peso en el intervalo de 0,005 a 0,3 mm/mg, más preferiblemente de 0,05 a 0,2 mm/mg.

El procedimiento de la invención se lleva a cabo preferiblemente de modo que el medicamento de la invención

contenga silodosina en una cantidad de 0,5 mg a 15 mg, más preferiblemente de 2 mg a 11 mg, en particular de 4 mg a 8 mg. Por lo tanto, son objeto de la invención, medicamentos, en particular comprimidos que contienen 4 mg u 8 mg de silodosina.

5 De acuerdo con la invención, también es particularmente ventajoso que el medicamento producido por el procedimiento de acuerdo con la invención y en particular los comprimidos de la invención tengan una excelente uniformidad de contenido, que está en el intervalo del 95-105 % del contenido medio, prefiriéndose preferiblemente en el intervalo del 98-102 % del contenido medio, particularmente preferiblemente en el intervalo del 99-101 % del contenido medio. La uniformidad de contenido se determina según la Ph Eur 6.0 Sección 2.9.6.

10 Los comprimidos de la invención tienen un perfil de liberación rápido particularmente ventajoso. Más preferiblemente, el perfil de liberación de los comprimidos de la invención de acuerdo con el procedimiento de la USP (Paletas, 900 ml, HCl 0,1N, pH 1,2, 37 °C, 75 rpm) es tal que, después de 10 minutos, por lo general se libere al menos el 40 %, preferiblemente al menos el 60 %, especialmente al menos el 85 % del principio activo. El perfil de liberación de los comprimidos de la presente invención no varía esencialmente durante el almacenamiento, lo que también es una ventaja particular de los comprimidos de la invención.

15 De acuerdo con la invención, se prefiere especialmente un procedimiento para la preparación de un medicamento oral que comprende las etapas de:

- 20 a) añadir silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y ciclodextrina en etanol o etanol/agua, añadiendo dado el caso un tensioactivo,
 b) homogeneizar la mezcla de la ciclodextrina formándose un compuesto de inclusión con la ciclodextrina y dando lugar a una solución o suspensión homogénea
 25 c) añadir la solución o suspensión a un agente de carga, que se granula a continuación,
 d) eliminar el disolvente hasta un intervalo de preferiblemente el 0,5 %, más preferiblemente del 0,3 % de humedad residual, por ejemplo, en un armario desecador o mediante secado por pulverización,
 e) tamizar los gránulos secos,
 30 f) añadir otros excipientes farmacéuticos comerciales para producir un granulado capaz de fluir,
 g) añadir dado el caso otros excipientes farmacéuticos y llenar en una cápsula de gelatina dura o comprimir el granulado y el excipiente dado el caso presente en un comprimido y
 h) dado el caso recubrir con una película el comprimido.

35 De acuerdo con la invención también se proporciona preferiblemente un procedimiento para la preparación de un medicamento oral que comprende las etapas de:

- a) mezclar la ciclodextrina con un disolvente, en particular agua, a una temperatura elevada de 30 a 70 °C, en particular 40 a 60 °C con lo que se forma una pasta,
 40 b) añadir silodosina a la pasta de silodosina y homogeneizar la pasta en el mezclador-amasador durante un período de al menos dos horas, preferiblemente al menos tres horas, por ejemplo, alrededor de cuatro horas,
 c) secar la pasta homogeneizada hasta un contenido de disolvente residual deseado,
 d) tamizar la pasta seca hasta un tamaño de las partículas deseado,
 e) añadir la pasta secada y tamizada a un agente de carga, en particular celulosa microcristalina,
 45 f) añadir otros aditivos farmacéuticamente aceptables convencionales,
 g) mezclar la pasta seca tamizada con los aditivos, hasta obtener una mezcla uniforme,
 h) llenar la mezcla en una cápsula de gelatina dura o comprimir la mezcla en un comprimido.

50 De acuerdo con la invención, la homogeneización de la ciclodextrina y la silodosina en la mezcla o la pasta con lo que se forma el compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina se lleva a cabo hasta que se obtiene la proporción deseada de compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina. Preferiblemente, la homogeneización se lleva a cabo durante un período de al menos una hora, más preferiblemente al menos dos horas, aún más preferiblemente al menos tres horas, más preferiblemente aún cuatro horas o más. Si el compuesto de inclusión de silodosina forma una pasta, la homogeneización se lleva a cabo preferiblemente durante un período mínimo de dos horas, más preferiblemente durante un período de tres horas, más preferiblemente aún durante un período de cuatro horas o más.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

60 Ejemplo 1

Se añadieron 4 g de silodosina (base libre), 8 g de γ -ciclodextrina y 0,15 g dodecilsulfato de sodio a 30 ml de etanol. Se homogeneizó durante 240 minutos con un agitador magnético a una velocidad de agitación de 400 rpm, con lo que se formó el complejo de ciclodextrina-silodosina el cual estaba disuelto en el disolvente.

65 Se añadió el etanol con el complejo disuelto a 150 g de hidrógenofosfato de calcio y se granuló en un granulador Diosna P1/6. El granulado se secó durante 5 horas en un secador de bandeja a 25 °C y a continuación se tamizó

hasta un tamaño de las partículas de 750 μm .

A la mezcla se añadieron 10 g de PVP reticulada de la marca Kollidon CL, BASF y 0,1 g de estearato de magnesio y se mezcló durante 5 minutos en un mezclador Turbula W10B.

- 5 La mezcla se separó, la mitad de la mezcla se introdujo en cápsulas de tamaño 3 con una dosis de 4 mg, la segunda mitad de la mezcla se secó para dar

Comprimidos con una dosis de 4 mg.

10 **Ejemplo 2**

- 15 Se añadieron 8 g de silodosina y 8 g de γ -ciclodextrina a 80 ml de una mezcla de etanol 70 % y agua 30 %. La mezcla se homogeneizó por agitación con un agitador magnético durante 300 minutos a una velocidad de agitación de 400 rpm, con lo que se formó el complejo de ciclodextrina. La mezcla se vertió sobre 250 g de polisacárido de soja de la marca Emcosoy[®] y se granuló en un granulador Diosna P1/6. El granulado se secó durante 5 horas en un secador de bandeja a 25 °C y a continuación se tamizó hasta un tamaño de partícula de 500 μm .

- 20 A la mezcla, se añadieron 10 g de PVP reticulada de la marca Kollidon CL, BASF 0,15 g de estearato de magnesio y 0,15 de dodecilsulfato de sodio. La mezcla se mezcló durante 5 minutos en un mezclador Turbula W10B y se dividió en dos partes. Una mitad se llenó en cápsulas del tamaño 1 con dosis de 8 mg, la otra mitad se secó en forma de comprimidos con una dosis de 8 mg.

Ejemplo 3

- 25 Se procesaron 8 g de ciclodextrina con 6 g de agua en un mezclador amasador Diosna P1/6 a una velocidad de rotación de 500 rpm con lo que se forma una pasta. Se añadieron 3,0 g de silodosina a la pasta y se amasó durante otras 4 horas a una velocidad de rotación de 500 rpm. El secado del material amasado se llevó a cabo en vacío a una temperatura de 30 °C durante 2 horas. Después del secado, la mezcla se pasó a través de un tamiz de tamaño de malla de 500 μg y se añadió a una mezcla de 110 g de celulosa microcristalina silicificada (Prosolv) que contiene
- 30 0,1 g de dodecilsulfato de sodio y 5 g de talco añadido. A continuación, la mezcla se mezcló durante 10 minutos en un mezclador de caída libre (Turbula W10B). Una mitad se introdujo en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1 con una dosis de 8 mg y la otra mitad 8 y la otra mitad se secó en forma de comprimidos con una dosis de 8 mg.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un medicamento con un compuesto de inclusión del principio activo silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una ciclodextrina, que comprende las etapas de
- 5 a) poner en contacto la silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con una ciclodextrina en presencia de un disolvente con lo que se forma un compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina,
 b) mezclar el compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina de la etapa a) con uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables,
 10 c) secar el producto de la etapa a) y/o de la etapa b) y
 d) dado el caso la mezcla seca se procesa adicionalmente dado el caso con otros aditivos farmacéuticamente aceptables para dar una forma de dosificación unitaria.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
- 15 a) silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, ciclodextrina, y dado el caso un tensioactivo se añaden a un disolvente con lo que se forma una mezcla,
 b) la mezcla de la etapa a) se homogeneiza con lo que se forma un compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina,
 20 c) la mezcla homogeneizada se añade a un material de carga,
 d) el agente de carga se granula con la mezcla homogeneizada y dado el caso otros aditivos farmacéuticamente aceptables,
 e) el granulado obtenido se seca,
 25 f) el granulado seco dado el caso se tritura y/o tamiza y
 g) dado el caso se procesa además para dar en una forma de dosificación unitaria.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
- 30 a) la ciclodextrina se procesa con un disolvente para dar una pasta,
 b) la silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se añade a esta pasta,
 c) la pasta se homogeneiza con lo que se forma el compuesto de inclusión de silodosina-ciclodextrina,
 d) la pasta homogeneizada se seca y se tamiza,
 e) se mezcla con al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable y
 35 f) dado el caso la mezcla se procesa adicionalmente para una forma de dosificación unitaria.
4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** la ciclodextrina es la γ -ciclodextrina.
5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** la relación molar entre la ciclodextrina y la silodosina o la sal farmacéuticamente aceptable de silodosina está en el intervalo de 1:1 a 10:1.
6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** el disolvente en la etapa a) es un alcohol con 1 a 4 átomos de carbono, agua o una mezcla de agua con un alcohol con 1 a 4 átomos de carbono.
7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado por que** el agente de carga es un compuesto seleccionado de carbonato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, sulfato de calcio, almidón, derivados de almidón, almidón modificado, polisacáridos, quitina, celulosa, derivados de celulosa, fosfato de calcio, hidrógenofosfato de calcio, sacarosa, maltodextrina, dextrato, dextrina, dextrosa, lactosa, derivados de lactosa y aceite vegetal hidrogenado.
8. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** el secado se lleva a cabo hasta una humedad residual del 0,5 % o menos.
9. Medicamento con un compuesto de inclusión del principio activo silodosina con una ciclodextrina que se obtiene de acuerdo con un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
10. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que al menos el 85 % de la silodosina existente está presente como un compuesto de inclusión de ciclodextrina.
11. Medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, que es un comprimido o una cápsula de gelatina dura.
12. Medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, con los siguientes componentes:
- 65 1-5 % en peso de silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma

1-50 % en peso de ciclodextrina
40-94, 5 % en peso de un agente de carga
3-6 % en peso de disgregante
0,5-4 % en peso de un lubricante.

5