

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. Januar 2012 (26.01.2012)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/010669 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2011/062566

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Juli 2011 (21.07.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10170649.7 23. Juli 2010 (23.07.2010) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **RATIOPHARM GMBH** [DE/DE]; Graf-Arco-
Str. 3, 89079 Ulm (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **RIMKUS, Katrin**
[DE/DE]; Galmeistraße 23, 58636 Iserlohn (DE).
BRUECK, Sandra [DE/DE]; Schwillacherstraße 9,
85570 Ottenhofen (DE).

(74) Anwälte: **BEST, Michael** et al.; Unsöldstr. 2, 80538
München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS,
IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz
2 Buchstabe g)

(54) Title: MEDICINAL DRUG FOR ORAL ADMINISTRATION COMPRISING A MIXTURE OF SILODOSIN AND A BA-
SIC COPOLYMER

(54) Bezeichnung : ARZNEIMITTEL ZUR ORALEN VERABREICHUNG UMFASSEND EIN GEMISCH AUS SILODOSIN
UND EINEM BASISCHEN COPOLYMER

(57) Abstract: The invention relates to a medicinal drug for oral administration comprising a mixture of silodosin or a pharmaceu-
tically compatible salt thereof and a basic copolymer. The invention also relates to a method for producing said drug.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel zur oralen Verabreichung umfassend ein Gemisch aus Silodosin
bzw. einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon und einem basischen Copolymer. Des Weiteren betrifft die vorliegende Er-
findung ein Verfahren zur Herstellung dieses Arzneimittels.

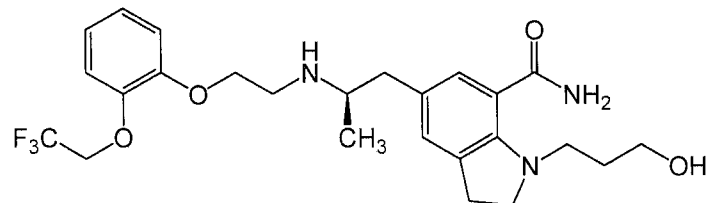


WO 2012/010669 A2

Arzneimittel zur oralen Verabreichung umfassend ein Gemisch aus Silodosin und einem basischen Copolymer

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel zur oralen Verabreichung umfassend ein Gemisch aus Silodosin bzw. einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon und einem basischen Copolymer. Des Weiteren betrifft die vorliegende Erfindung Verfahren zur Herstellung eines derartigen oralen Arzneimittels.

Silodosin ist der internationale Freiname der Verbindung 1-(3-hydroxypropyl)-5-[(2R)-({2-[2-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)phenoxy]ethyl}amino)propyl]indolin-7-carboxamid mit der folgenden chemischen Strukturformel:



Silodosin ist ein bekannter Arzneistoff, der zur Behandlung der Symptome von benigner Prostatahyperplasie (einer gutartigen Vergrößerung der Prostata Drüse) verwendet wird. Insbesondere ist Silodosin ein α_1 -Adrenorezeptorantagonist, der die in der Prostata Drüse lokalisierten Rezeptoren blockiert und zu einer Relaxation der glatten Muskulatur des Blasenhalses, der Harnröhre und der Prostata, verbunden mit einem erleichterten Harnabfluss führt. Silodosin wird daher insbesondere auch zur Behandlung der Dysurie eingesetzt. Weiterhin wurde Silodosin als Empfängnisverhütungsmittel für Männer vorgeschlagen.

Die Herstellung von Silodosin wird beispielsweise in dem Grundpatent EP 0 600 675 offenbart, in dem auch die Verwendung von Silodosin zur Behandlung der Dysurie beschrieben wird. Silodosin-enthaltende Arzneimittel sind derzeit kommerziell erhältlich, unter anderem unter den Marken Urief® und Rapaflo®. Bei den derzeit vertriebenen Arzneimitteln handelt es sich um Hartgelatine kapseln.

Bei der Herstellung von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Silodosin ergeben sich eine Reihe von Schwierigkeiten, da Silodosin als lichtempfindlich gilt und auch keinen hohen Temperaturen ausgesetzt werden soll. Ferner ist Silodosin mit einer Reihe von pharmazeutisch verträglichen Zusatzstoffen, die häufig bei der Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt werden, nicht verträglich und bei der Herstellung und Lagerung von Silodosin-haltigen Arzneimittel entstehen daher häufig unerwünschte Abbauprodukte. Entsprechende Probleme werden beispielsweise in der EP-A 1 574 215 beschrieben (in der für Silodosin die ältere Bezeichnung KMD-3213 verwendet wird). Weiterhin treten ausweislich der EP-A 1 574 215 Probleme bei der Löslichkeit von Tabletten mit dem Wirkstoff Silodosin auf und es ist ausweislich der EP-A 1 574 215 auch schwierig, Silodosin mit einem Schmiermittel zu formulieren. Bei der Herstellung von Kapseln mit dem Wirkstoff Silodosin soll die Mischungszeit des Kapselinhalts einen Einfluss auf das Freisetzungsprofil des Wirkstoffs haben.

Zur Lösung dieser Probleme offenbart die EP-A 1 574 215 einige spezielle Arzneimittel, insbesondere solche, bei denen als Füllmittel D-Mannit und als Schmiermittel Magnesiumstearat vorgesehen ist.

Die JP 2004-175796 offenbart im Mund zerfallende Tabletten und betrifft insbesondere die Geschmacksmaskierung von unangenehm schmeckenden Wirkstoffen. Silodosin (bzw. KMD-3213) ist einer von mehreren genannten Wirkstoffen.

Bei der Herstellung von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Silodosin tritt ebenfalls die Schwierigkeit auf, dass Silodosin und insbesondere auch die Salze des Silodosins in amorpher, aber auch in verschiedenen polymorphen kristallinen Formen vorliegen können, wie es beispielsweise der EP-A 1 541 554 beschrieben ist. In Abhängigkeit von der Form ist Silodosin mehr oder weniger hygroskopisch. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass es während der Herstellung und der Lagerung eines Arzneimittels mit dem Wirkstoff Silodosin oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon zu einer (teilweisen) Umwandlung der polymorphen Formen ineinander oder in die amorphe Form kommt, was Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften des Arzneimittels, insbesondere die Wirkstofffreisetzung und die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs haben kann und auch die Hygroskopizität des Arzneimittels beeinflusst.

Dies erhöht die Probleme, die bei der Formulierung von diesen Arzneimitteln auftreten und macht es schwierig, diese Arzneimittel mit einer reproduzierbaren und schnellen Wirkstofffreisetzung zur Verfügung zu stellen, die darüber hinaus noch einfach mit einer großen Vielzahl von Hilfsstoffen und kostengünstig erhalten werden können. Ferner soll das Silodosin in dem Arzneimittel auch eine sehr hohe chemische Stabilität aufweisen und es sollen sich bei der Herstellung und Lagerung des Arzneimittels möglichst wenig Abbauprodukte des Silodosins bilden.

Eudragit® E ist ein basisches Copolymer, das aus Methylmethacrylat, Butylmethacrylat und Dimethylaminoethylmethacrylat hergestellt wird. Die Verwendung von Eudragit® E, welches z.B. als Eudragit® E 100, Eudragit® E PO oder Eudragit® E 12,5 kommerziell erhältlich ist, war bisher vor allem auf Überzüge für orale Arzneimittelformen beschränkt, die das Arzneimittel gegen Licht und Feuchtigkeit schützen. Des Weiteren werden solche Überzüge für Arzneimittel mit einem unangenehmen Geschmack oder Geruch verwendet und auch für Arzneimittelformen, deren Wirkstoffe gezielt im Magen freigesetzt werden sollen. US 6,063,399 offenbart außerdem, dass Eudragit® E in Kombination mit einem anionischen Copolymer und einem Weichmacher für die Herstellung von selbsthaftenden Matrixsystemen für transdermale Anwendungen verwendet werden kann.

WO 2006/020111 offenbart pharmazeutische Formulierungen, die säurelabile Benzimidazolderivate in Kombination mit dem basischen Copolymer Eudragit® E beinhalten. Durch den Zusatz von Eudragit® E konnte eine Stabilisierung der säurelabilen Benzimidazolderivate erreicht werden. Eine mögliche stabilisierende Wirkung des Eudragit® E auf licht- und temperaturempfindliche Wirkstoffe kann der Druckschrift nicht entnommen werden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein orales Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, das die Probleme des Standes der Technik nicht zeigt, das z.B. unabhängig von der polymorphen Form des zu seiner Herstellung eingesetzten Silodosins bzw. eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, reproduzierbar eine sehr schnelle Auflösung und Wirkstofffreisetzung im Magen und gute Bioverfügbarkeit bereitstellt sowie eine verbesserte Lagerbeständigkeit aufweist, insbesondere unter Licht- und Temperatureinwirkung. Zudem soll das Arzneimittel einfach und kostengünstig herstellbar sein. Bevorzugt sollte auch der unangenehme Geschmack des Silodosins maskiert werden.

Diese Aufgabe wird durch den Gegenstand der Patentansprüche gelöst. Die Lösung dieser Aufgabe beruht auf dem überraschenden Befund, dass Silodosin bzw. dessen pharmazeutisch verträglichen Salze mit basischen Copolymeren lagerstabile Gemische bilden, die einfach zu oralen Arzneimitteln verarbeitet werden können. Die oralen Arzneimittel mit diesen Gemischen weisen die Probleme des Standes der Technik nicht auf. Insbesondere ist das Silodosin in diesen oralen Arzneimitteln chemisch sehr stabil und die Gemische sind mit einer sehr großen Anzahl üblicher pharmazeutischer Zusatzstoffe ohne Probleme zu einem oralen Arzneimittel verarbeitbar. Die physikalische Form des Silodosins in dem oralen Arzneimittel ändert sich auch während der Lagerung bevorzugt nicht und orale Arzneimittel mit den erfindungsgemäßen Gemischen weisen eine reproduzierbare, sehr schnelle Freisetzung des Wirkstoffes im Magen auf, die sich auch während der Lagerung des Arzneimittels nicht signifikant verändert.

Insbesondere hat sich überraschenderweise gezeigt, dass ein basisches Copolymer die Zersetzung des Silodosins unter Licht- und Wärmeeinwirkung deutlich reduziert, so dass die Stabilität eines Arzneimittels auch unter Licht- und Wärmeeinwirkung verbessert werden kann. Die erfindungsgemäß verwendbaren basischen Copolymere sind dem Fachmann bekannt. Die basischen Copolymere können als basische Gruppe beispielsweise eine Aminogruppe oder eine Carboxylatgruppe aufweisen. Bevorzugt ist die basische Gruppe in den Copolymeren, die erfindungsgemäß im Gemisch mit Silodosin oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon eingesetzt werden, eine Aminogruppe, insbesondere eine tertiäre Aminogruppe. Die Aminogruppe des basischen Copolymers ist in Lösung in der Regel protoniert, so dass das basische Copolymer ein kationisches Copolymer ist und in einigen Literaturstellen auch als kationisches Copolymer bezeichnet wird.

Bevorzugt handelt es sich erfindungsgemäß ebenfalls um ein basisches Acrylat- oder Methacrylatcopolymer, welches wiederum bevorzugt Aminogruppen trägt.

Besonders bevorzugt ist erfindungsgemäß ein Copolymer mit Monomerbausteinen, die von Methylmethacrylat, Butylmethacrylat und Dimethylaminoethylmethacrylat stammen. Solche basischen Copolymere sind z.B. unter dem Handelsnamen Eudragit® E kommerziell erhältlich, insbesondere handelt es sich um die Produkte Eudragit® E 100, Eudragit® E PO und Eudragit® E 12,5.

Zur Herstellung des erfindungsgemäßen oralen Arzneimittels kann Silodosin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon eingesetzt werden, und die Eigenschaften des erfindungsgemäßen oralen Arzneimittels sind bevorzugt unabhängig davon, ob der Wirkstoff bzw. das Wirkstoffsalz in amorpher Form oder in kristalliner Form oder in einer bestimmten polymorphen Form verwendet wurde. Schließlich sind die erfindungsgemäßen Arzneimittel ausgesprochen ökonomisch und einfach herzustellen und bieten dem Galeniker eine große Freiheit bei der Wahl der möglichen pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen.

Die erfindungsgemäßen oralen Arzneimittel zeigen eine ausgezeichnete Lagerstabilität. Insbesondere liegt die Menge an Abbauprodukten des Silodosins bei einer Lagerung des oralen Arzneimittels über 3 Monate bei 30°C und 65 % Luftfeuchte in der Regel unter 0,7 Gew.-%, bevorzugt unter 0,5 Gew.-%, bezogen auf die Menge des Silodosins.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit ein Arzneimittel zur oralen Verabreichung, dadurch gekennzeichnet, dass dessen Wirkstoff Silodosin im Gemisch mit einem basischen Copolymer vorliegt.

Unter dem Begriff Silodosin und pharmazeutisch verträgliche Salze davon, wie es im Rahmen dieser Anmeldung verwendet wird, werden selbstverständlich auch alle Hydrate und Solvate der entsprechenden Verbindungen verstanden. Bevorzugte pharmazeutisch verträgliche Salze des Silodosins, die erfindungsgemäß verwendet werden können, sind Säureadditionssalze. Beispiele für geeignete Säureadditionssalze sind Hydrochloride, Maleate, Oxalate, Sulfate, Methansulfonate, Isothionate, Toluolsulfonate, Trifluoracetate, Pyruvate, Sulfamide, Glutamate, Glutarate, Sorbate und/oder Succinate. Bevorzugt wird allerdings Silodosin in Form der freien Base verwendet.

Das Verhältnis vom basischen Copolymer zu Silodosin ist nicht besonders eingeschränkt, allerdings ist der Anteil am basischen Copolymer in der Regel mindestens so hoch wie der Anteil an Silodosin. Bevorzugt liegt das Gewichtsverhältnis vom basischen Copolymer zu Silodosin (bzw. dem Salz davon) im Bereich von 1:1 bis 500:1, stärker bevorzugt im Bereich von 2:1 bis 50:1.

Das Gemisch aus Silodosin oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon kann als solches als erfindungsgemäßes orales Arzneimittel verwendet werden, das heißt direkt an

einen Patienten verabreicht werden. Bevorzugt weist ein Arzneimittel mit dem Gemisch aus Silodosin oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon aber noch einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe auf. Bevorzugt wird das erfindungsgemäße Arzneimittel zunächst in eine Einheitsdosisform überführt, die zur oralen Verabreichung geeignet und üblich ist. Geeignete Einheitsdosisformen sind beispielsweise Sachets, Kapseln oder Tabletten. Bevorzugt sind erfindungsgemäß Tabletten und Kapseln, wobei unter Kapseln insbesondere Hartgelatinekapseln verstanden werden. Erfindungsgemäß bevorzugt handelt es sich bei dem Arzneimittel um eine Kapsel oder eine Tablette, am stärksten bevorzugt um eine Tablette oder eine Hartgelatinekapsel.

Hierzu kann das Gemisch aus Silodosin oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon und dem basischen Copolymer beispielsweise direkt und ohne weitere Hilfs- und Zusatzstoffe zum Beispiel in ein Sachet oder eine Kapsel überführt oder zu einer Tablette verpresst werden oder es kann zunächst mit geeigneten weiteren Hilfs- und Zusatzstoffen gemischt und anschließend beispielsweise in ein Sachet oder eine Kapsel abgefüllt oder zu einer Tablette verpresst werden. In Abhängigkeit von dem Verfahren zur Herstellung des Gemisches können Hilfs- oder Zusatzstoffe schon bei der Herstellung des Gemisches eingesetzt werden. Darüber hinaus ist es auch möglich, geeignete Hilfs- und Zusatzstoffe mit dem Gemisch (das herstellungsbedingt gegebenenfalls bereits Hilfs- und Zusatzstoffe enthält) zu mischen und in eine geeignete Einheitsdosisform zu überführen.

Geeignete Hilfs- und Zusatzstoffe sind dem Fachmann bekannt und beispielsweise im Europäischen Arzneibuch beschrieben. Mögliche Hilfsstoffe sind beispielsweise Sprengmittel, Trennmittel, Füllstoffe, Bindemittel, Zusätze zur Verbesserung der Pulverfließfähigkeit, Schmiermittel, Fließregulierungsmittel und/oder Tenside.

Besonders bevorzugt enthält das erfindungsgemäße Arzneimittel mindestens ein Sprengmittel, bevorzugt in einem Gehalt im Bereich von 1-10, bevorzugt 3-6 Gew.-%. Ein Sprengmittel beschleunigt den Zerfall einer Darreichungsform, insbesondere einer Tablette, nach dem Einbringen in Wasser oder in Kontakt mit den Verdauungssäften. Erfindungsgemäß bevorzugte Sprengmittel sind organische Sprengmittel, wie Carageenan, Croscarmellose, Natriumcarboxymethylstärke, Soja, Polysaccharide und Crospovidon. Erfindungsgemäß bevorzugt enthält das erfindungsgemäße Arzneimittel als Sprengmittel ein sogenanntes "Supersprengmittel", zu denen insbesondere quervernetztes PVP und

quervernetztes Natriumstärkeglycolat zählen. Besonders bevorzugt wird erfindungsgemäß quervernetzte PVP als Sprengmittel verwendet.

Schmiermittel dienen im Allgemeinen zur Verringerung der Gleitreibung, was insbesondere bei der Tablettierung vorteilhaft sein kann. Erfindungsgemäß bevorzugte Schmiermittel sind Stearinsäure, Adipinsäure, Natriumstearyl fumarat (beispielsweise unter der Marke Pruv[®] vertrieben) und/oder Magnesiumstearat. Der Gehalt von Schmiermittel beträgt bevorzugt 0-5, stärker bevorzugt 0,1-5, insbesondere 0,5-3 Gew.-%.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Arzneimittel auch noch beispielsweise Bindemittel enthalten. Beispiele für Bindemittel sind Copovidon, Gelatine und Hydroxypropylcellulose. Andere Bindemittel sind dem Fachmann bekannt. Der Gehalt an Bindemittel ist bevorzugt 0-10, insbesondere 0,5-10 Gew.-%.

Viele Verbindungen zählen sowohl zu der Gruppe der Sprengmittel als auch zur Gruppe der Bindemittel, beispielsweise mikrokristalline Cellulose. Eine solche Verbindung kann selbstverständlich ebenfalls in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln vorhanden sein und dort je nach Konzentration und übrigen Bestandteilen die Funktion eines Bindemittels oder eines Sprengmittels aufweisen.

Ein erfindungsgemäßes Arzneimittel kann ferner noch Zusätze zur Verbesserung der Fließfähigkeit enthalten, bevorzugt in einer Menge von 0-5, insbesondere von 1,5-4 Gew.-%. Ein Beispiel für einen derartigen Hilfsstoff ist disperses Siliziumdioxid, das beispielsweise unter dem Handelsnamen Aerosil[®] vertrieben wird. Bevorzugt wird Siliziumdioxid mit einer spezifischen Oberfläche von 50-400 m²/g, bestimmt nach Gasabsorption gemäß PH Eur., 6. Auflage, 2.9.26.

In Abhängigkeit von der Menge des Silodosins bzw. der Art und Menge des pharmazeutisch verträglichen Silodosinsalzes und der Menge des basischen Copolymers sowie des bei der Herstellung des erfindungsgemäßen Arzneimittels verwendeten Lösemittels, der Temperatur und des pH-Wertes kann es vorteilhaft sein, dem Gemisch aus dem basischen Copolymer und Wirkstoff noch ein Tensid zuzugeben. Das Tensid ist nicht besonders eingeschränkt. Als Beispiel können Polyoxyethylensorbitanmonooleat, Natriumlaurylsulfat, Polyoxyethylen(20)-sorbitan-monolaurat, Polyalkylenglycolether etc. genannt werden. Besonders bevorzugt sind Natriumlaurylsulfat und Polyoxyethylen(20)-sorbitan-monolaurat.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können weiterhin beispielsweise auch noch ein oder mehrere Trennmittel enthalten. Unter Trennmitteln werden erfindungsgemäß im Einklang mit dem allgemeinen Fachwissen Stoffe verstanden, welche die Agglomeration im Kernbett vermindern. Beispiele für geeignete Trennmittel sind Talk, Silicagel, Polyethylenglycol (bevorzugt mit 2000-10000 g/mol gewichtsmittlerem Molekulargewicht) und/oder Glycerolmonostearat.

Beispiele für erfindungsgemäß bevorzugte Füllmittel sind Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Magnesiumoxid, Calciumsulfat, Stärke, Stärkederivate, modifizierte Stärke, Polysaccharide, Chitin, Cellulose, Cellulosederivate, Calciumphosphat, Calciumhydrogenphosphat, Saccharose, Maltodextrin, Dextrat, Dextrin, Dextrose, Lactose, Lactosederivate und hydrogeniertes Pflanzenöl. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Calciumphosphat, Calciumhydrogenphosphat und Polysaccharide, insbesondere Dextrin, das beispielsweise unter der Marke Emdex[®] vertrieben wird.

In der folgenden Tabelle werden bevorzugte Zusammensetzungen und Konzentrationen von erfindungsgemäßen Arzneimitteln offenbart. Alle Angaben der Tabelle sind in Gewichtsprozent, bezogen auf das fertige Arzneimittel angegeben (ohne Berücksichtigung von gegebenenfalls vorhandenem Restlösemittel).

Silodosin oder pharmazeutisch verträgliches Salz davon	1-8	1-5	1-5	1-5	2-5
Basisches Copolymer	1-60	1-60	5-60	5-60	5-60
Füllmittel	35-95	35-94	35-90	35-90	35-90
Tensid	0-2	0-2	0-2	0-2	0-2
Sprengmittel	1-10	3-6	1-10	3-6	3-6
Schmiermittel	0-5	-	0-5	0,5-4	0,5-4
Bindemittel	0-10	-	0-10	0-10	0-10
Mittel zur Verbesserung der Fließfähigkeit	0-5	-	0-5	0,5-3	0,5-3
Trennmittel	0-5	-	0-5	0-3	0-3

Das Vermischen der üblichen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffe mit dem Gemisch zur Herstellung einer Einheitsdosisform kann in üblicher Art und Weise in handelsüblichen Mischern erfolgen, beispielsweise kann ein Turbula® T10B (Bachhofen AG, Schweiz) genannt werden. Die Mischzeit in handelsüblichen Mischern beträgt üblicherweise 1 Minute bis 1 Stunde, bevorzugt 3 Minuten bis 20 Minuten.

In einer erfindungsgemäß bevorzugten Ausführungsform werden die erfindungsgemäßen Arzneimittel gegebenenfalls nach Zusatz von weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen zu Tabletten verpresst. Die Kompression kann mit im Stand der Technik bekannten Tablettiermaschinen wie Exzenterpressen oder Rundlaufpressen erfolgen. Im Fall von Rundlaufpressen wird üblicherweise eine Presskraft von 2-40 kN, bevorzugt von 2,5-35 kN angewandt. Als Beispiel für geeignete Tablettenpressen können die Presse Fette® 102i (Fette GmbH, Deutschland) genannte werden. Im Falle von Exzenterpressen wird üblicherweise eine Presskraft von 1-20 kN, bevorzugt von 2,5-10 kN angewandt. Als Beispiel für eine geeignete Exzenterpresse kann das Handelsprodukt Korsch® EKO genannt werden.

Das Verpressen zu Tabletten erfolgt erfindungsgemäß bevorzugt als Trockenkompression.

Sollen die erfindungsgemäßen Arzneimittel in Form von Tabletten vorliegen, die unzerkaut geschluckt werden, ist es bevorzugt, diese Tabletten mit einer Filmschicht zu überziehen. Die vorstehend genannten Anteile an Wirkstoff und Hilfsstoffen beziehen sich auf die unbeschichtete Tablette. Für die Befilmung werden bevorzugt makromolekulare Stoffe verwendet, beispielsweise modifizierte Cellulose, Polymethacrylate, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetatphthalat, Zein, Eudragit® und/oder Schellack. Es ist erfindungsgemäß ebenfalls möglich, die Tabletten mit einer enterischen Beschichtung zu versehen. Enterische Beschichtungsmaterialien sind dem Fachmann bekannt.

Die Schichtdicke des Tablettenüberzugs beträgt bevorzugt 2-100 µm.

Die erfindungsgemäßen Tabletten weisen bevorzugt ein Verhältnis von Tablettenhöhe zu Gewicht im Bereich von 0,005-0,3 mm/mg, besonders bevorzugt von 0,05-0,2 mm/mg auf.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel enthält Silodosin oder das pharmazeutisch verträgliche Salz davon bevorzugt in einer Menge von 0,5 mg bis 15 mg, mehr bevorzugt von 2 mg bis

11 mg, insbesondere von 4 mg bis 8 mg enthält. Gegenstand der Erfindung sind somit z.B. orale Arzneimittel, insbesondere Tabletten, enthaltend 4 mg oder 8 mg Silodosin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

Erfindungsgemäß besonders vorteilhaft ist auch, dass die erfindungsgemäßen Arzneimittel und insbesondere die erfindungsgemäßen Tabletten eine hervorragende content uniformity aufweisen, die im Bereich von 95-105 % des durchschnittlichen Gehaltes liegt, bevorzugt im Bereich von 98-102 % des durchschnittlichen Gehalts, besonders bevorzugt im Bereich von 99-101 % vom durchschnittlichen Gehalt. Die content uniformity wird gemäß PH Eur. 6.0 Abschnitt 2.9.6 bestimmt.

Die erfindungsgemäßen Tabletten weisen ein besonders vorteilhaftes schnelles *in vitro* Freisetzungsprofil auf. Besonders bevorzugt ist das Freisetzungsprofil der erfindungsgemäßen Tabletten, bestimmt gemäß der USP Paddle Methode Apparat II so, dass nach 60 Minuten üblicherweise mindestens 40 %, bevorzugt mindestens 60 %, insbesondere mindestens 80 % des Wirkstoffs bei einer Rührgeschwindigkeit von 50 rpm in 0.1 N HCl (pH 1.2) bei 37 °C freigesetzt wird. Das Freisetzungsprofil der erfindungsgemäßen Tabletten ändert sich während der Lagerung nicht wesentlich, was ebenfalls ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Tabletten darstellt.

Die Gehaltsangaben in dieser Anmeldung beziehen sich jeweils auf das Gesamtgewicht des erfindungsgemäßen Arzneimittels, sofern nichts anderes ausdrücklich angegeben oder aufgrund der Umstände offensichtlich ist.

Die Gemische aus Silodosin oder einem pharmazeutisch verträgliches Salz davon und dem basischen Copolymer können durch verschiedene Techniken hergestellt werden. Bevorzugte Verfahren sind Trockenmischung, Nassgranulation, Schmelzgranulation, Sprühtrocknung, Lyophilisierung und Schmelzextrusion, besonders bevorzugt sind Nassgranulation, Schmelzgranulation und Sprühtrocknung.

Bei einem bevorzugten erfindungsgemäßen Verfahren wird Silodosin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon mit einem basischen Copolymer in Gegenwart eines Lösemittels und gegebenenfalls mit weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen gemischt. Anschließend wird ein Granulationsschritt durchgeführt. Das Granulat

wird gegebenenfalls (bevorzugt) getrocknet und das getrocknete Granulat wird gegebenenfalls gesiebt.

Bei diesem erfindungsgemäß bevorzugten Verfahren wird Silodosin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zusammen mit einem basischen Copolymer und gegebenenfalls mit weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen in ein geeignetes Lösemittel eingebracht. Hierbei kann zunächst das Silodosin oder das pharmazeutisch verträgliche Salz davon zu dem Lösemittel gegeben werden und anschließend das basische Copolymer zugegeben werden oder es kann zunächst das basische Copolymer in einem Lösemittel vorgelegt werden und anschließend das Silodosin oder das pharmazeutisch verträgliche Salz davon zugegeben werden. Alternativ können auch das basische Copolymer und Silodosin bzw. ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon gleichzeitig zu dem Lösemittel zugegeben werden. Das erhaltene Gemisch wird anschließend homogenisiert, granuliert (gegebenenfalls unter Verwendung eines Füllmittels und gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe) und gegebenenfalls getrocknet, wobei es zur Bildung eines Granulats kommt. Das Granulat wird getrocknet, gegebenenfalls auf eine gewünschte Teilchengröße gesiebt. Das so erhaltene gegebenenfalls gesiebte Granulat stellt eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Arzneimittels mit dem Gemisch aus Silodosin oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon und dem basischen Copolymer dar.

Bei diesem bevorzugten Verfahren ist die Wahl des Lösemittels nicht besonders eingeschränkt. Hierfür bieten sich alle Lösemittel an, die das Silodosin oder das Silodosinsalz und das basische Copolymer in ausreichendem Maße lösen oder suspendieren. Gegebenenfalls kann zur Verbesserung der Löslichkeit der Verbindungen in dem Lösemittel ein Tensid zugesetzt werden.

Bevorzugt sind pharmazeutisch verträgliche Lösemittel und besonders bevorzugt sind C₁-C₄-Alkohole sowie Aceton, gegebenenfalls im Gemisch mit anderen Lösemitteln und mit Wasser. Ganz besonders bevorzugt wird als Lösemittel Ethanol, Isopropanol oder ein Isopropanol-Aceton-Wasser-Gemisch verwendet, wobei in dem Isopropanol-Aceton-Wasser-Gemisch Bestandteile Isopropanol und Aceton im Bereich von 10-90 % vorliegen können, stärker bevorzugt im Bereich von 70-30 %, am stärksten bevorzugt bei etwa 50 %.

Bei dieser ersten bevorzugten Ausführungsform wird so viel Lösemittel eingesetzt, dass sich eine Lösung oder eine Suspension aus dem Silodosin oder dem Salz davon und dem basischen Copolymer bildet.

Bei dieser bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt die Bildung des erfindungsgemäßen Gemisches dadurch, dass Silodosin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, das basische Copolymer und gegebenenfalls weitere pharmazeutisch verträgliche Zusatzstoffe sowie gegebenenfalls ein Tensid in ein geeignetes Lösemittel wie vorstehend erläutert eingebracht und gelöst oder suspendiert werden; die Lösung oder Suspension wird anschließend gegebenenfalls auf ein Füllmittel aufgegeben und granuliert. Gegebenenfalls ist es möglich, dass die Suspension bereits eine geeignete Konsistenz aufweist, um eine Granulation ohne Verwendung eines weiteren Füllmittels durchzuführen. In diesem Fall ist es bevorzugt, die Granulation der Suspension als solche durchzuführen. Falls bei dem Verfahren eine Lösung oder eine flüssige Suspension hergestellt wird, die sich noch nicht zur direkten Granulation eignet, kann die Lösung bzw. die Suspension wie vorstehend erläutert auf ein Füllmittel gegeben und anschließend granuliert werden. Das Granulat wird gegebenenfalls getrocknet und gegebenenfalls auf eine geeignete Teilchengröße gesiebt.

Das Granulieren erfolgt in üblichen Vorrichtungen zum Granulieren, z.B. Diosna P1/6, DIOSNA Dierks & Söhne GmbH. Bevorzugt erfolgt die Granulierung derart, dass das Granulat eine volumengemittelte Teilchengröße (D50-Wert) im Bereich von 75-800 µm aufweist, stärker bevorzugt im Bereich von 100-500 µm. Die gewichtsgemittelte Teilchengröße kann beispielsweise mittels Siebanalyse zum Beispiel unter Verwendung einer Retsch® AS 2000 Vorrichtung bestimmt werden, wobei eine Amplitude von 1,5 Sekunden, ein Intervall von 10 Minuten und eine Probeneinwaage von 20 g als beispielhafte Messbedingung angegeben werden können.

Ein D50 Wert für die volumengemittelte Teilchengröße bedeutet, dass 50 % der Partikel bezogen auf ihr Volumen kleiner als der D50 Wert und 50 % der Partikel bezogen auf ihr Volumen größer als der D50 Wert sind.

Das erhaltene Granulat kann dann auf übliche Art und Weise getrocknet werden, wobei die Trocknung bevorzugt so erfolgt, dass der restliche Lösemittelgehalt im Granulat maximal 0,5 %, stärker bevorzugt maximal 0,3 % beträgt. Dies ist auch der bevorzugte Gehalt an

Restlösemittel in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel. Die Trocknung kann in einem üblichen Trockenofen, bevorzugt unter vermindertem Druck, bei einer Temperatur im Bereich von 20 bis 70 °C, insbesondere bei 30 bis 60 °C, besonders bevorzugt bei 35 bis 50 °C und über einen Zeitraum von mindestens einer Stunde, bevorzugt mindestens eineinhalb Stunden, z.B. etwa zwei Stunden erfolgen. Da das Silodosin in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln eine ausgesprochen hohe Stabilität aufweist, ist die Wahl der Trocknungsbedingungen nicht besonders eingeschränkt. Insbesondere ist eine Zersetzung des Wirkstoffs nur bei Trocknung für längere Zeit unter sehr hohen Temperaturen zu befürchten.

Nach dem Trocknen erhält man das erfindungsgemäße Arzneimittel.

Bei einem weiteren erfindungsgemäß bevorzugten Verfahren wird das Silodosin oder das pharmazeutisch verträgliche Salz davon mit dem basischen Copolymer und gegebenenfalls mit weiteren pharmazeutisch verträglichen Zusatzstoffen in einem geeigneten Lösungsmittel oder in einem Lösungsmittelgemisch bei einer Temperatur von 20 bis 70 °C, bevorzugt bei 30 bis 60 °C gelöst. Anschließend wird die Lösung einer Sprühtrocknung unterzogen. Das Verfahren der Sprühtrocknung ist dem Fachmann bekannt. Erfindungsgemäß kann jedes geeignete Verfahren zur Sprühtrocknung verwendet werden unter Einsatz von bekannten und kommerziell erhältlichen Vorrichtungen zur Durchführung einer Sprühtrocknung.

Die Sprühtrocknung wird bei einer geeigneten Temperatur durchgeführt. Da erfindungsgemäß gefunden wurde, dass das basische Copolymer das an sich temperaturempfindliche Silodosin stabilisiert, kann die Sprühtrocknung bei einer geeigneten höheren Temperatur von über 70°C, insbesondere von 80°C und mehr, beispielsweise bei 85°C oder einer anderen für die Sprühtrocknung geeigneten Temperatur durchgeführt werden. Hierbei bildet sich ein erfindungsgemäß bevorzugtes Arzneimittel.

Bei dieser zweiten bevorzugten Ausführungsform werden Silodosin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und das erfindungsgemäß bevorzugte basische Copolymer in einem geeigneten Lösungsmittel oder gegebenenfalls einem geeigneten Lösungsmittelgemisch gelöst. Als Lösemittel bzw. Lösemittelgemisch können die gleichen Lösemittel bzw. Lösemittelgemische verwendet werden, die vorstehend im Zusammenhang mit der ersten bevorzugten Ausführungsform (Granulation) erläutert wurden. Allerdings ist

es für das Verfahren der Sprühtrocknung erforderlich, dass eine vollständige Lösung der Bestandteile, die der Sprühtrocknung unterzogen werden sollen, vorliegt, so dass erfindungsgemäß nur solche Lösemittel bzw. Lösemittelgemische bei diesem Verfahren verwendet werden, die das Silodosin bzw. das pharmazeutisch verträgliche Salz davon und das verwendete basische Copolymer (und die gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffe) vollständig lösen. Auch bei dieser Ausführungsform kann gegebenenfalls ein Tensid verwendet werden, um die Löslichkeit zu verbessern.

Anschließend wird die erhaltene Lösung bei einer erfindungsgemäß bevorzugten Temperatur von 30 bis 110 °C, bevorzugt bei 50 bis 100 °C, besonders bevorzugt bei 70 bis 90 °C einer Sprühtrocknung unterzogen.

Die Sprühtrocknung kann mit Hilfe der üblichen Vorrichtungen für die Sprühtrocknung, z.B. mit Büchi B-290, Büchi Labortechnik GmbH erfolgen. Bevorzugt erfolgt die Sprühtrocknung derart, dass das sprühgetrocknete Material eine volumengemittelte Teilchengröße (D50-Wert) von <15µm aufweist, stärker bevorzugt von <10µm. Bei den vorstehenden sehr geringen Teilchengrößen wird die volumengemittelte Teilchengröße bevorzugt mittels eines Partikelmessgerätes der Firma Malvern Typbezeichnung: Mastersizers 2000S bestimmt. Das fertige sprühgetrocknete Gemisch wird bevorzugt mit einem geeigneten pharmazeutisch verträglichen Füllmittel, welches gegebenenfalls mit weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen granuliert wurde, versetzt und über einen Zeitraum von mindestens einer Minute, bevorzugt einer bis 20 Minuten, z.B. über einen Zeitraum von etwa 5 Minuten vermischt.

Als Füllmittel kann im Prinzip jedes bekannte pharmazeutisch verträgliche Füllmittel verwendet werden, wie sie vorstehend angegeben wurden.

Bei einem weiteren ebenfalls erfindungsgemäß bevorzugten Verfahren wird das Silodosin oder das pharmazeutisch verträgliche Salz davon mit dem basischen Copolymer und gegebenenfalls mit weiteren pharmazeutisch verträglichen Zusatzstoffen einer Schmelzextrusion unterzogen. Das erhaltene Extrudat wird nach dem Abkühlen zerkleinert, auf eine gewünschte Teilchengröße gesiebt und mit weiteren pharmazeutisch verträglichen Zusatzstoffen gemischt. Das so erhaltene Produkt wird bevorzugt zu einer Einheitsdosisform weiterverarbeitet, insbesondere zu einer Tablette oder Hartgelatine kapsel.

Der Schmelzextrusionsprozess findet bei einer erfindungsgemäß bevorzugten Temperatur von 40 bis 110 °C, bevorzugt bei 30 bis 90 °C, besonders bevorzugt bei 50 bis 70 °C statt. Die Schmelzextrusion kann mit im Stand der Technik bekannten Schmelzextruder erfolgen, beispielsweise mit HAAKE* PolyLab QC, ThermoFischer Scientific Inc.

Zur Herstellung von Extrudaten wird Silodosin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon mit dem basischen Copolymer gegebenenfalls unter Zusatz von weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen gemischt. Diese Mischung wird in einen Extruder eingebracht und dort zu einer homogenen Schmelze verarbeitet. Ein bevorzugter Extruder hat ein Schneckenprofil. Das Schneckenprofil sollte Knetblöcke beinhalten, da die durch die Knetblöcke erzeugten Scherkräfte zum Aufschmelzen der Mischung und somit auch zum Auflösen des Wirkstoffs in dem Hilfsstoff beitragen. Das Temperaturprofil wird so gewählt, dass die höchsten Temperaturen in demjenigen Zylinder eingestellt werden, in dem die Knetblöcke sitzen. Bei einer Ausführungsform unter Verwendung eines Extruders mit mehreren Zylindern wird bevorzugt durch Variation der beiden mittleren Zylinder bei dem Prozess bestimmt, wie stark die Mischung aufgeschmolzen wird. Über die Temperatur der beiden letzten Zylinder vor der Düsenplatte kann die Viskosität der Schmelze reguliert werden. Dabei gibt es für jedes System eine Mindesttemperatur, da die Düse sonst verstopft. Die Extrusion erfolgt vorzugsweise bei einem Auslassdruck von ca. 20 bar bis ca. 100 bar, insbesondere von ca. 20 bar bis ca. 50 bar.

Bei der erfindungsgemäßen Schmelzextrusion können z.B. noch folgende Hilfsstoffe und Zusatzstoffe eingesetzt werden: Poly(methylacrylat-co-methylmethacrylat-co-methacrylsäure), Poly(methacrylsäure-co-methylmethacrylat) 1:2, Hydroxypropylcellulose, Ethylcellulose, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetatphthalat, Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenglycol), Poly(vinylpyrrolidon), Poly(vinylacetat), Hydroxypropylmethylcellulose-phthalat, Polyvinylpyrrolidon-co-vinylacetat, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose-acetatsuccinat, Poly(lactid-co-glycolid), Polyvinylalkohol, Chitosanlactat, Pectin, Carbomer, Polycarbophil, Poly(ethylene-co-vinylacetat), Polyethylene, Poly(vinylacetat-co-methacrylsäure), Polycaprolacton, Carnaubawachs, Ethylenvinylacetat-copolymer, Glycerolpalmitostearat, Stärke, Maltodextrin, Isomalt, Zitronensäure, Natriumbicarbonat, Polyvinylalkohol-polyethylenglycol-copolymer.

Das erhaltene Extrudat liegt typischerweise in unterschiedlich langen Strängen vor, die nach dem Austritt aus dem Extruder nach dem Abkühlen gebrochen werden. Die Bruchstücke können mit einer Mühle, z.B. einer Zentrifugalmühle zerkleinert werden, um Fraktionen bestimmter Partikelgröße zu erhalten. Je nach Mahlvorgang kann man dabei Partikel unterschiedlicher Größe herstellen. Typischerweise liegt die Partikelgröße bei 10-1000 µm. Dies entspricht gleichzeitig der Partikelgröße der meisten eingesetzten Hilfsstoffe zur Herstellung fester Arzneiformen, somit wird ein besseres Mischen des gemahlenen Extrudats mit den Hilfsstoffen ermöglicht. Allgemein setzen kleine Extrudatpartikel den Wirkstoff schneller frei als grobe Partikel.

Ein erfindungsgemäß besonders bevorzugtes Verfahren zur Herstellung eines oralen Arzneimittels beinhaltet folgende Schritte:

- a) Einbringen des Silodosins oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon mit einem basischen Copolymer und gegebenenfalls mit weiteren pharmazeutisch verträglichen Zusatzstoffen in ein geeignetes Lösungsmittel oder ein Lösungsmittelgemisch;
- b) Herstellung einer Lösung oder Suspension und deren anschließende Granulation (falls erforderlich unter Verwendung eines Füllmittels) und Trocknung;
- c) Sieben des getrockneten Granulats;
- d) Zusatz weiterer handelsüblicher pharmazeutischer Hilfsstoffe zur Herstellung eines fließfähigen Granulats;
- e) gegebenenfalls Zusatz weiterer pharmazeutischer Hilfsstoffe und Abfüllen in eine Hartgelatine kapsel oder Verpressen des Granulats und der gegebenenfalls vorhandenen Hilfsstoffe in eine Tablette.

Erfindungsgemäß ebenfalls bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung eines oralen Arzneimittels umfassend die Schritte

- a) Einbringen des Silodosins oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon und eines basischen Copolymers, gegebenenfalls mit weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen in ein geeignetes Lösungsmittel oder ein Lösungsmittelgemisch, bei einer gegebenenfalls erhöhten Temperatur von 20 bis 70 °C;

- b) Sprühtrocknen der erhaltenen Lösung;
- c) Zugabe weiterer pharmazeutisch verträglicher Hilfsstoffe;
- d) Abfüllen in eine Hartgelatine kapsel oder Verpressen des sprühgetrockneten Materials und der gegebenenfalls vorhandenen Hilfsstoffe zu einer Tablette.

Ebenfalls erfindungsgemäß bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung eines oralen Arzneimittels umfassend folgende Schritte:

- a) Schmelzextrusion des Silodosins oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon mit dem basischen Copolymer und gegebenenfalls mit weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen;
- b) Zerkleinerung und Sieben des erhaltenen Extrudats;
- c) Vermischen mit weiteren pharmazeutischen Hilfsstoffen und Abfüllen in eine Hartgelatine kapsel oder Verpressen zu einer Tablette.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

Eine Mischung aus 12 g Silodosin, 62 g Eudragit® E PO und 6 g Polyvinylpyrrolidon und 6 g Polyethylenglykol wurde mit 80 mL einer Mischung aus Eudragit® E 12,5 und 3 g Natriumlaurylsulfat granuliert und über einen Zeitraum von 2 Stunden bei 40 °C getrocknet. Das Granulat wurde durch ein 710 µm Sieb gegeben und anschließend nochmals über einen Zeitraum von 2 Stunden nachgetrocknet. Zu dem getrockneten Granulat wurden 420 g Calciumhydrogenphosphat gegeben. Das erhaltene Material wurde 15 Minuten gemischt, anschließend wurden 3 g Magnesiumstearat zugegeben und das Material wurde für weitere 3 Minuten gemischt.

Die eine Hälfte des erhaltenen Granulats wurde in Kapseln der Größe 3 mit 4 mg Dosierung abgefüllt, die andere Hälfte wurde zu Tabletten mit einer Dosierung von 4 mg verpresst.

Beispiel 2

8 g Silodosin und 15 g Eudragit® E 100 wurden bei einer Temperatur von 50 °C unter Rühren in 100 mL Ethanol gelöst (1,5 Stunden Magnetrührer) und mit einem Sprühtrockner der Marke Büchi B-290 bei einer Temperatur von 85 °C sprühgetrocknet.

170 g Emdex® (Dextrin) wurde mit 4 mg Tween® 20 (2% bezogen auf die Gesamtmenge des Arzneimittels) granuliert und anschließend mit 1% Magnesiumstearat (2 mg Magnesiumstearat) versetzt. Zum zuvor hergestellten sprühgetrockneten Material wurde das Emdex® Gemisch gegeben. Die gesamte Mischung wurde anschließend über einen Zeitraum von 5 Minuten gemischt. Die eine Hälfte wurde in Hartgelatine kapseln mit 8 mg Dosierung abgefüllt, die andere Hälfte wurde zu Tabletten mit einer Dosierung von 8 mg verpresst.

Beispiel 3

4 g Silodosin und 100 g Eudragit® E 100 wurden bei maximaler Temperatur von 60°C einem Schmelzextrusionsprozess unterworfen. Das erhaltene Extrudat wurde nach dem Abkühlen mit Hilfe einer Mühle auf eine Teilchengröße von unter 500 µm zerkleinert und gesiebt. Dem Pulver wurden 10 g Natriumbicarbonat, 50 g Calciumhydrogenphosphat und 1 g Magnesiumstearat zugemischt.

Die eine Hälfte wurde in Hartgelatine kapseln mit 8 mg Dosierung abgefüllt, die andere Hälfte wurde zu Tabletten mit einer Dosierung von 8 mg verpresst.

Ansprüche

1. Arzneimittel zur oralen Verabreichung umfassend ein Gemisch aus Silodosin oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon und einem basischen Copolymer.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, wobei es sich bei dem basischen Copolymer um ein Acrylat oder Methacrylatcopolymer handelt.
3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, wobei es sich bei dem basischen Copolymer um ein Copolymer mit Aminogruppen handelt.
4. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1-3, wobei es sich bei dem Copolymer um ein Copolymer mit Monomerbausteinen handelt, die von Methylmethacrylat, Butylmethacrylat und Dimethylaminoethylmethacrylat stammen.
5. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1-4, bei dem es sich um eine Kapsel oder um eine Tablette handelt.
6. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1-5 umfassend mindestens einen weiteren pharmazeutisch verträglichen Zusatzstoff.
7. Arzneimittel nach Anspruch 6, wobei es sich bei dem Zusatzstoff um ein Tensid, ein Bindemittel, ein Füllmittel, ein Sprengmittel, ein Gleitmittel oder ein Gemisch aus zwei oder mehreren dieser Bestandteile handelt.
8. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass es in wässriger Lösung bei einem pH-Wert von 1,1 innerhalb einer Stunde mindestens 80% an Wirkstoff freisetzt.
9. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1-8, bei dem das Gewichtsverhältnis von Silodosin oder dem pharmazeutisch verträglichen Salz davon zu dem basischen Copolymer im Bereich von 1:1 bis 1:500 liegt.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach einem der Ansprüche 1-9, bei dem das Silodosin oder das pharmazeutisch verträgliche Salz davon und das basische Copolymer
 - a) in Gegenwart eines Lösemittels gegebenenfalls mit weiteren pharmazeutisch verträglichen Zusatzstoffen gemischt, anschließend granuliert, das Granulat gegebenenfalls getrocknet und das gegebenenfalls getrocknete Granulat gegebenenfalls gesiebt wird, oder
 - b) in einem Lösemittel gegebenenfalls mit weiteren pharmazeutisch verträglichen Zusatzstoffen gelöst und die Lösung anschließend einer Sprühtrocknung unterzogen wird oder
 - c) einer Schmelzextrusion unterzogen wird, gegebenenfalls unter Zusatz von weiteren pharmazeutisch verträglichen Zusatzstoffenund das Produkt aus dem Schritt a), b) oder c) in eine Einheitsdosisform überführt wird, gegebenenfalls unter Zusatz von weiteren pharmazeutisch verträglichen Zusatzstoffen.
11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei es sich bei der Einheitsdosisform um eine Kapsel oder eine Tablette handelt.
12. Verwendung eines basischen Copolymers zur Stabilisierung von Silodosin oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon in einem Arzneimittel zur oralen Verabreichung.