(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 287 333**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **02780143 .0**
(86) Fecha de presentación : **06.11.2002**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1441713**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **04.08.2004**

(54) Título: **Comprimidos de tamsulosina de liberación modificada.**

(30) Prioridad: **07.11.2001 US 331055 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2007

(73) Titular/es: **Synthon B.V.**
Microweg 22
6545 CM Nijmegen, NL

(72) Inventor/es: **Lemmens, Jacobus, Maria;**
Platteeuw, Johannes, Jan;
Van Dalen, Frans;
Ortega, Arturo, Siles y
Escoi, Juan, Cucala

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

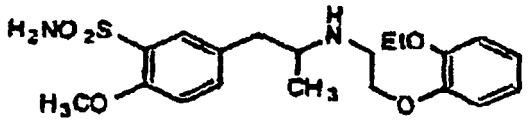
DESCRIPCIÓN

Comprimidos de tamsulosina de liberación modificada.

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a comprimidos de tamsulosina de liberación modificada que presentan poco o ningún efecto alimenticio y formas de dosificación unitaria preparadas a partir de los mismos.

Tamsulosina es el nombre común para 5-[2-[[2-(2-etoxifenoxi)etil]amino]propil]-2-metoxi-bencensulfonamida de fórmula (1).



En los documentos EP 34432 y US 4731478 se revela como una sustancia farmacéuticamente activa que tiene actividad bloqueadora alfa adrenérgica que es útil para el tratamiento de insuficiencias cardiacas y la hiperplasia prostática benigna.

El hidrocloruro de (R)-tamsulosina se comercializa bajo diversos nombres comerciales, que incluyen FLOMAX® (Boehringer Ingelheim) en los EE.UU, HARNAL® (Yamanouchi) en Japón y OMNIC® (Yamanouchi) en Europa, para el tratamiento de los síntomas de la hiperplasia prostática benigna (también conocida como HPB) tal como los problemas de volumen y frecuencia urinaria. Los productos de fármaco aprobados incluyen una forma de dosificación en cápsula para la administración oral que comprende 0,4 mg del hidrocloruro de tamsulosina. La cápsula proporciona liberación controlada de la tamsulosina y es una forma de dosificación de una vez al día, aunque se pueden usar dos cápsulas si es necesario; es decir, una máxima administración diaria única de 0,8 mg.

La forma en cápsula comercializada de liberación controlada o modificada sufre un inconveniente en el sentido de que presenta un efecto alimenticio. Un efecto alimenticio se refiere a la diferencia en la bioabsorción o biodisponibilidad de un fármaco que surge de la administración a un paciente en ayuno (un estómago vacío) frente a un paciente alimentado (alimento en el estómago). Para la cápsula comercial, el efecto alimenticio es bastante pronunciado. Por ejemplo, se informa en la información del etiquetado para FLOMAX® que bajo condiciones de ayuno el Tmax es de 4-5 horas, pero el Tmax bajo condiciones alimentadas es de 6-7 horas. Tomando las cápsulas bajo condiciones de ayuno da como resultado un incremento del 30% en la biodisponibilidad (ABC) y un incremento del 40% al 70% en las concentraciones picos (Cmax) en comparación con las condiciones alimentadas. Por tanto, cuando se toma después de una comida, la tamsulosina alcanza una menor concentración en plasma sanguíneo máxima; y este pico se alcanza después de un tiempo. Por consiguiente, la administración después de una comida proporciona un perfil en plasma sanguíneo de liberación más plano y más controlado en comparación con la administración bajo condiciones de ayuno, aunque con una pérdida en la biodisponibilidad.

El etiquetado de la cápsula comercializada da instrucciones para que la administración ocurra en un estado alimentado: después de una comida (Japón), después del desayuno (Europa) y 30 minutos después de la misma comida cada día (EE.UU). Se cree que se recomienda esta dosificación porque proporciona resultados más constantes y menos efectos secundarios. En realidad, aunque la absorción de la tamsulosina sea mejor bajo condiciones de ayuno (90+%) que en condiciones alimentadas, el uso aprobado manda que la cápsula de tamsulosina se administre bajo condiciones alimentadas.

Se cree que la forma de cápsula comercial de tamsulosina corresponde al documento U.S. 4.772.475 (EP 194838, EP 533297). El documento U.S 4.772.475 describe las formas de dosificación farmacéuticas de liberación controlada que comprenden unidades de granulado múltiple que contienen tamsulosina, celulosa microcristalina y un agente de control de la liberación. El granulado libera gradualmente tamsulosina a partir de la matriz del granulado. No hay discusión en torno al asunto del efecto alimenticio.

Debido al efecto alimenticio en el producto de tamsulosina en cápsula comercial, un paciente que tome la cápsula mientras ayuna (sin comida) es potencialmente más probable que experimente efectos secundarios indeseables tal como mareos, rinitis y/o eyaculación anormal. Sería beneficioso preparar una forma de dosificación farmacéutica de tamsulosina que presente reducido, poco o incluso ningún efecto alimenticio. De este modo, la forma de dosificación sería segura, es decir, si se tomara bajo condiciones de ayuno, se reduciría el riesgo de efectos secundarios. Aunque el efecto alimenticio de la cápsula de tamsulosina comercial está bien documentado, hasta ahora no se ha proporcionado ninguna solución para el problema del efecto alimenticio.

Compendio de la invención

En la actualidad se ha descubierto que se puede formar un comprimido de tamsulosina de liberación modificada que haya reducido el efecto alimenticio. Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a un comprimido

farmacéutico que comprende una matriz de comprimido que tiene dispersa en ella 0,1 a 10 mg de tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y que tiene opcionalmente un revestimiento entérico sobre la matriz. El comprimido es un comprimido de liberación modificada y presenta un perfil de disolución de modo que en cada uno de los medios SIF, FaSSIF y FeSSIF, cada uno definido más adelante, el comprimido no libera más del 60% de la tamsulosina en el tiempo trascurrido de 2 horas en aparato USP 2 usando 500 ml de los medios a una velocidad de paleta de 50-100 rpm. Preferentemente el comprimido libera al menos el 20% de la tamsulosina por la marca de 2 horas, de nuevo en cada uno de los tres medios. Los medios sirven para realizar el modelo *in vitro* de las condiciones intestinales encontradas *in vivo*, con FaSSIF que corresponde a un estado de ayuno y FeSSIF que corresponde a un estado alimentado. Al tener menos del 60% de la tamsulosina liberada en 2 horas bajo cada una de las condiciones simuladas, el comprimido demuestra que ni las condiciones alimentadas ni de ayuno es probable que reduzcan la naturaleza de liberación modificada del producto de fármaco.

Otro aspecto de la invención se refiere a un comprimido farmacéutico monolítico, que comprende 0,1 a 10 mg de tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, hidroxipropilmetilcelulosa al 10-90% en peso y un peso total de comprimido de 10 a 300 mg. El comprimido preferentemente presenta efecto alimenticio reducido y más preferentemente cumple con los requerimientos del perfil de disolución anteriormente descritos.

En cada uno de estos aspectos, los comprimidos se pueden administrar por sí mismo, opcionalmente con un revestimiento entérico, pero preferentemente sin un revestimiento entérico, o se pueden encapsular uno o más comprimidos y administrar como una o más cápsulas. Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de uno o más de los anteriores comprimidos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los síntomas de la hiperplasia prostática benigna.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1, son las curvas de liberación de las cápsulas de tamsulosina fabricadas por Yamanouchi Europe en los cuatro medios descritos.

Figura 2, son las curvas de liberación de los comprimidos de tamsulosina (lote G) en los cuatro medios descritos.

Figura 3, son las curvas de liberación de los comprimidos de tamsulosina (lote H) en los cuatro medios descritos.

Figura 4, son las curvas de liberación de los comprimidos revestidos entéricos de tamsulosina (lote G) en los cuatro medios descritos.

Figura 5, son las curvas de liberación de los comprimidos revestidos entéricos de tamsulosina (lote H) en los cuatro medios descritos.

Figura 6, son las curvas de liberación de los comprimidos revestidos y no revestidos de tamsulosina (lote N) en los medios seleccionados.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a comprimidos de tamsulosina de liberación modificada y a cápsulas que contienen lo mismo. La "liberación modificada" se usa en la presente memoria en un amplio sentido y quiere decir cualquier forma de dosificación que no es una forma de dosificación de liberación inmediata; es decir, no una forma de dosificación que libera en un ensayo de disolución al menos el 75% de la tamsulosina en los primeros 30 minutos en un ensayo de disolución patrón (es decir, aparato USP 2, paletas a 50 rpm, con 500 ml de SGF a 37ºC). Los comprimidos presentan un efecto alimenticio reducido en comparación con las cápsulas de tamsulosina comercialmente disponibles. A diferencia de estas cápsulas, la presente invención se basa en el descubrimiento de que la tamsulosina o su sal farmacéuticamente aceptable se puede formular en un comprimido que tiene propiedades de efecto alimenticio controlables.

Los comprimidos de tamsulosina preferentemente presentan un perfil de disolución de manera que en cada uno de SIF, FaSSIF y FeSSIF, no se libera más del 60%, preferentemente del 20% al 60%, de la tamsulosina a las 2 horas. El ensayo de disolución se lleva a cabo con paletas a 50-100 rpm, preferentemente a 100 rpm, en aparato USP 2 usando 500 ml de los medios en los cuales se está conduciendo el ensayo. En ciertas realizaciones, especialmente aquellas que implican comprimidos no revestidos, el perfil de disolución incluye además la liberación de no más del 60%, preferentemente del 20% al 60%, de la tamsulosina que se libera en 500 ml de SGF a las 2 horas en aparato USP 2, paletas a 50-100 rpm, preferentemente a 100 rpm. En todos los ensayos de disolución para determinar el perfil de liberación para los propósitos de la presente invención, los medios están a una temperatura de 37ºC. Se usa 500 ml de los medios, asumiendo que se coloca en el aparato un comprimido, debido a que se cree que proporciona una más precisa realización/predicción del modelo del resultado *in vivo*.

Los medios de disolución, para los propósitos de esta invención, se definen tal como sigue:

Composición de SGF (del Inglés “Simulated Gastric Fluid”) (Fluido Gástrico Simulado de USP sin pepsina):

HCl	q.s.	pH 1,2
NaCl		0,2%
agua	q.s.	1.000 ml

Composición de SIF (del Inglés “Simulated Intestinal Fluid”) (Fluido Intestinal Simulado de USP sin pancreatina):

KH_2PO_4		6,8 g
NaOH	q.s.	pH 6,8
agua	q.s.	1.000 ml

Composición de FeSSIF (del Inglés “Simulated Intestinal Fluid, Fed State”) (Fluido Intestinal Simulado, Estado Alimentado):

Ácido acético		0,144 M
NaOH	q.s.	pH 5
Taurocolato de Na		15 mM
Lecitina		4 mM
KCl		0,19 M
Agua destilada	q.s.	1.000 ml

pH = 5

Osmolaridad = 485-535 mOsm

Capacidad tampón = 75 ± 2 mEQ/L/pH

Composición de FaSSIF (del Inglés “Simulated Intestinal Fluid, Fasting State”) (Fluido Intestinal Simulado, Estado de Ayuno):

KH_2PO_4		0,029 M
NaOH	q.s.	pH 6,8
Taurocolato de Na		5 mM
Lecitina		1,5 mM
KCl		0,22 M
Agua destilada	q.s.	1.000 ml

pH = 6,8

Osmolaridad = 280-310 mOsm

Capacidad tampón = 10 ± 2 mEQ/L/pH

SGF representa una condición del estómago estándar. SIF representa una condición intestinal estándar. FeSSIF está hecho para representar mejor el estado alimentado mientras que FaSSIF está hecho para representar mejor el estado de ayuno. Indicar que no sólo el pH es diferente, sino igualmente importante, la osmolaridad también es diferente. Los medios FaSSIF y FeSSIF generalmente se han usado para describir correlaciones *in vitro-in vivo* para fármacos escasamente solubles en agua, lipófilo y de liberación inmediata (es decir, ketoconazola, danazol, atovaquona, troglitazona, ácido mefenámico) pero ninguno de los anteriores estudios sugieren la aplicación para una composición de baja dosis de liberación modificada, y fármaco soluble tal como el HCl de tamsulosina (el volumen de cualquiera de los medios acuosos necesitados para disolver hasta 10 mg no es más de 500 ml), ni para una formulación de liberación modificada (incluyendo liberación controlada, prolongada o retrasada)

Tal como se muestra en el posterior ejemplo de referencia, las cápsulas comerciales fabricadas por Yamanouchi Europe, exponen la siguiente liberación de tamsulosina en el tiempo transcurrido de 2 horas: liberan más del 60% en SIF, liberan más del 75% en FaSSIF mientras que menos del 40% es liberado en FeSSIF y menos del 20% es

liberado en SGF (véase Figura 1). Esta divergencia de resultados en los cuatro medios, siendo demasiado rápida a pH 6,8 y demasiado lenta (liberación retrasada) a pH 1,2, indica una posible razón para la variabilidad en la concentración en plasma de tamsulosina tal como se ha indicado anteriormente; por ejemplo, debido al diferente vaciado gástrico y/o cambio del pH gastrointestinal. Por supuesto, esta liberación más rápida en FaSSIF corresponde bien con las observaciones *in vivo* de un Tmax más rápido y una Cmax mayor en un estado de ayuno que en un estado alimentado. Por consiguiente, los comprimidos preferidos de la presenten invención que presentan liberación de tamsulosina de no más del 60% en cada uno de SIF, FaSSIF y FeSSIF, preferentemente también en SGF, tienen un mejor efecto alimenticio, es decir, menos diferencia entre condiciones alimentadas y de ayunas, que las cápsulas comerciales.

Preferentemente los comprimidos de tamsulosina liberan del 20% al 60% de la tamsulosina durante las primeras 2 horas del ensayo de disolución en cada uno de SIF, FaSSIF y FeSSIF. Más preferentemente, la cantidad de tamsulosina liberada en 2 horas en FeSSIF es de al menos 40%, más preferentemente al menos 50%, aún más preferentemente al menos 60% de la cantidad de tamsulosina liberada en 2 horas en FaSSIF, bajo las mismas condiciones de velocidad de paleta, preferentemente a 100 rpm. El comprimido es preferentemente un comprimido de dosis una vez al día, lo cual presenta un perfil de disolución en SIF dentro de los siguientes intervalos:

<40% en 30 minutos

20-60% en 2 horas

>75% en 6 horas

usando aparato USP 2, paletas a 100 rpm. Más preferentemente el comprimido también presenta un perfil dentro de los anteriores intervalos en al menos uno de, y lo más preferido ambos, FaSSIF y FeSSIF. En algunas realizaciones, el comprimido también presenta un perfil dentro de los anteriores intervalos en SGF. Se debería entender que en el cumplimiento de los anteriores intervalos el perfil de disolución en cada uno de los medios no necesita ser idéntico uno a otro, aunque esto es contemplado como una realización de la invención.

Para aclarar, la cantidad o porcentaje de tamsulosina liberada en un tiempo indicado se refiere a la cantidad total cumulativa de tamsulosina liberada del comprimido desde el inicio del ensayo de disolución hasta el tiempo indicado. La cantidad liberada se determina como el promedio de los resultados a partir de seis pruebas; por ejemplo, seis comprimidos, para cada medio o condición. Aunque se han especificado el aparato 2 y diversas condiciones, esto no quiere decir que implique que no se puedan obtener los mismos perfiles de liberación o similares usando diferentes aparatos, tal como el aparato USP 1 (cesta), o diferentes condiciones, tal como más o menos medio, etc. Mejor dicho, el aparato y las condiciones anteriormente definidos sirven como una manera conveniente para caracterizar las propiedades inherentes de los comprimidos de la invención.

Es sorprendente que se pueda obtener efecto alimenticio mejorado dada la realización del producto en cápsula comercial. En general, el grado de efecto alimenticio está dirigido por el tipo y la solubilidad del activo, la cantidad/concentración del activo, el tipo y concentración del polímero y la masa total de la composición. Es inesperado que un comprimido de tamsulosina de baja dosis de liberación modificada que tiene una matriz polimérica se pueda formular con efecto alimenticio reducido, especialmente sin un revestimiento.

La tamsulosina presente en el comprimido es normalmente el enantiómero (R) de tamsulosina pero el enantiómero (S) así como mezclas de los dos en diversas proporciones incluyendo mezclas equimolares o racémicas también están incluidas dentro del significado de tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de tamsulosina útiles incluyen: hidrocloruro de tamsulosina, hidrobromuro de tamsulosina, metano sulfonato de tamsulosina, tosilato de tamsulosina, besilato de tamsulosina, acetato de tamsulosina, maleato de tamsulosina, tartrato de tamsulosina y citrato de tamsulosina. Generalmente se usa la sal de hidrocloruro.

La cantidad de material activo de tamsulosina presente en el comprimido es relativamente baja, generalmente menos del 5%, generalmente 0,1 a 1,5%. Tal como se usa en la presente memoria todos los porcentajes se refieren a porcentaje en peso en base al peso entero del comprimido sin tener en cuenta cualquier revestimiento sobre éste, al menos que se indique lo contrario. Generalmente, la cantidad de material activo de tamsulosina está dentro del intervalo de 0,1 a 1,2%, más generalmente 0,2 a 1,0%, preferentemente 0,2 a 0,8% y en muchas realizaciones 0,3 a 0,6%. En términos absolutos, la cantidad de material activo de tamsulosina está dentro del intervalo de 0,1 a 10 mg, generalmente dentro del intervalo de 0,1 a 1,2 mg, generalmente 0,3 a 1,2 mg, y preferentemente 0,3 a 0,8 mg, expresada en cuanto a la cantidad de base libre. Por ejemplo, 0,4 mg de HCl de tamsulosina es una cantidad preferida de tamsulosina que corresponde a 0,367 mg de base libre de tamsulosina. Una realización preferida de la presente invención contiene 0,4 mg+/-0,04 de HCl de tamsulosina o múltiplos del mismo; es decir, 0,2 ó 0,8 mg de HCl de tamsulosina.

Los comprimidos de la presente invención contienen además una matriz polimérica. Ejemplos específicos de materiales poliméricos adecuados incluyen: derivados celulósicos hinchables en agua tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa; alginato de sodio; acrilatos, metacrilatos y copolímeros de los mismos con diversos comonómeros; y polivinilpirrolidonas.

En particular, sorprendentemente se ha encontrado que aunque los acrilatos y metacrilatos tales como Eudragits® (Rohm) así como las celulosas pueden proporcionar liberación independiente de pH, las celulosas generalmente proporcionan mejores propiedades de efecto alimenticio. Se prefieren hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, acetato de celulosa, alginato de sodio, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), siendo HPMC las más preferida. La cantidad de HPMC generalmente está dentro del intervalo de 10 a 90%, generalmente 20 a 60%, preferentemente 25 a 40%, más preferentemente 30 a 40%, aún más preferentemente de 30 a 35%, en base al peso total del comprimido.

Los comprimidos generalmente contienen excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales tales como: diluyentes, ligantes, lubricantes, deslizantes, colorantes, conservantes, ajustadores del pH, etc. Los excipientes se seleccionan en base a los aspectos físicos deseados de la forma final, el índice de liberación deseado de la sustancia activa a partir de la composición después de su ingestión, y la facilidad/coste de fabricación. En general, los comprimidos de la presente invención contienen además de la matriz polimérica al menos un carbohidrato o un diluyente compresible. Los carbohidratos incluyen lactosa, manitol, maltodextrina, ciclodextrinas, dextratos y dextrina. Los diluyentes compresibles incluyen cualquier diluyente farmacéuticamente aceptable que sea adecuado para la compresión directa especialmente los fosfatos de calcio tales como las formas anhidrato y dihidrato de hidrogenofosfato de calcio.

En una realización preferida de la presente invención, el comprimido comprende HPMC y un fosfato de calcio tal como anhidrato de fosfato de dicalcio. Esta realización preferentemente contiene adicionalmente un carbohidrato tal como el anhidrato de lactosa. Preferentemente también se incluye un lubricante tal como el estearato de magnesio. No se limitan particularmente las cantidades relativas, pero se prefiere que estos dos o tres excipientes (polímero celulósico, diluyentes y lubricante) comprendan la mayoría de los excipientes, tal como el 95% o más. Por ejemplo, los comprimidos pueden comprender HPMC al 25 a 45%, fosfato de calcio al 0-50% (u otro diluyente insoluble) y lactosa al 0 al 50% (u otro diluyente soluble). Se prefieren las siguientes cantidades: HPMC al 25 a 40%, fosfato de calcio al 25 a 40% y lactosa al 25 a 40%. Más preferentemente el comprimido contiene HPMC aproximadamente al 30 a 40%. Cantidades sustancialmente iguales de HPMC, fosfato de calcio y lactosa, es decir, cada uno alrededor del 30 al 35% para un total de 90 a 99,9% es una realización particularmente preferida. También pueden estar presentes excipientes adicionales, incluyendo un lubricante, etc. Esta formulación de comprimido preferida generalmente presenta los perfiles de disolución preferidos anteriormente descritos.

El comprimido de la invención es preferentemente un comprimido monolítico, es decir, un comprimido el cual no se desintegra después de la ingestión para formar una pluralidad de partículas más pequeñas a partir de las cuales finalmente se libera el componente activo. En su lugar, el producto se reduce en el cuerpo y/o el fármaco se difunde a través del gel de polímero liberando la sustancia activa. Por tanto, en una realización de comprimido monolítico, ninguno de los excipientes usados en el proceso de fabricación de la invención debería servir como desintegrante.

Cualquiera de los comprimidos se puede revestir por ejemplo con un revestimiento entérico o simplemente por razones de color o estabilidad. Con propósitos terapéuticos, la bioabsorción de tamsulosina en los fluidos corporales preferentemente debería desarrollarse en el intestino delgado. Por consiguiente, los comprimidos de la invención también pueden estar protegidos por un revestimiento gastrorresistente adecuado que retrasa el comienzo de la liberación del componente activo a partir de la matriz de comprimido durante su paso en el estómago, pero esto no es necesario para obtener los perfiles deseados. Ejemplos de dicho material adecuado para el revestimiento gastrorresistente son: el ftalato de acetato de celulosa (CAP, del Inglés "Cellulose Acetate Phthalate") (Aquacoat CPD™), el ftalato de polivinil acetato coprocesado (PVAP, del Inglés "Polyvinyl Acetate Phthalate") (Suretetic™), el trimelitato de acetato de celulosa (CAT, del Inglés "Cellulose Acetate Trimellitate"), polímeros tipo Eudragit (copolímeros de ácido acrílico-metacrílico), el succinato de acetato de hidropropilmetilcelulosa (HPMCAS, del Inglés "Hydropropyl Metil Cellulose Acetate Succinate").

También se puede ensayar la propiedad de liberación del revestimiento mediante los mismos ensayos de disolución de los comprimidos no revestidos. Las propiedades preferidas de un comprimido revestido son, por ejemplo:

- La disolución de la forma de dosificación en SGF se libera un máximo de 20% de tamsulosina en 2 horas.

- En el otro medio, los comprimidos revestidos deberían cumplir con el mismo perfil de disolución que el especificado anteriormente.

Los comprimidos de la presente invención se pueden usar directamente como una forma de dosificación unitaria, con o sin revestimiento, o se pueden combinar dos o más comprimidos tal como en una cápsula para formar una dosis unitaria. La forma de dosificación unitaria contiene una cantidad eficaz de tamsulosina para tratar o mejorar la enfermedad, los síntomas y/o los padecimientos asociados con la HPB, la hipertensión o la insuficiencia cardiaca congestiva, generalmente entre 0,01 y 10,0 mg, preferentemente 0,1 y 1 mg, en cuanto a la base libre. Se prefieren las dosis unitarias que comprenden 0,2, 0,4 ó 0,8 mg de hidrocloruro de tamsulosina *per se.* Una dosis unitaria se administra normalmente entre 1 y 3 veces al día, preferentemente una vez al día tal como se ha mencionado anteriormente. En el caso de una cápsula, un número suficiente de comprimidos se proporcionan en base a la concentración del material activo de tamsulosina en ellos, para proporcionar una cantidad eficaz.

Tomando en consideración la dosis terapéutica normal de tamsulosina, se prefiere un comprimido con una masa total de no más de 400 mg y normalmente entre 10 y 300 mg. Puesto que la dosis terapéutica de tamsulosina es relativamente baja, el peso total del comprimido se mantiene ventajosamente tan bajo como sea posible. El peso total bajo de un comprimido incrementa el contenido relativo de tamsulosina en el comprimido y, por tanto, mejora la homogeneidad del contenido. Además, un comprimido pequeño tendrá un índice similar del tránsito gastrointestinal al producto granulado; por tanto, los resultados obtenidos a partir de los ensayos de disolución *in vitro* pueden predecir mejor la bioequivalencia real con el producto multigranulado comercializado. A partir de este aspecto, el peso de comprimido preferido dentro de la invención está entre 25 y 250 mg, más preferentemente entre 40 y 200 mg, aunque no está limitado a este intervalo. El peso de comprimido más preferido está dentro del intervalo de 80 a 100, especialmente aproximadamente 100 mg.

Por consiguiente, los comprimidos de la invención pueden ser o bien pequeños, por lo cual (siempre que se produzcan en una forma circular) su diámetro promedio está entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,5 mm, o se pueden producir como comprimidos normales, con un diámetro promedio de entre 2,5 y 15 mm más normalmente 2,5 y 10 mm. Aparte de una forma circular, las composiciones de tamsulosina se pueden comprimir en forma oval, biconvexa redonda, circuncírculo pentagonal u otra forma de comprimido adecuada.

Los comprimidos de la invención que comprenden la cantidad de dosificación unitaria de tamsulosina se pueden presentar para un uso inmediato en una unidad de envase adecuado que comprende ventajosamente entre 5 y 100 comprimidos. Tal envase puede comprender un paquete de ampolla que comprende ventajosamente 10, 14, 20, 28 ó 30 comprimidos, o un recipiente/botella de plástico o cristal que contiene la misma cantidad (entre 5 y 100) de comprimidos. Se puede usar cualquier material de envase adecuado farmacéuticamente aceptable en la producción de la unidad de envase.

Los comprimidos de la presente invención se pueden preparar mediante cualquier proceso adecuado de producción de comprimidos. Por ejemplo, los comprimidos se pueden preparar mediante granulación en seco en la que primero se forman los gránulos y, a continuación, opcionalmente con la adición del(de los) excipiente(s) adicional(es) se comprimen en un comprimido. Si no, los comprimidos se pueden preparar mediante procesos en seco tal como comprensión directa o granulación en seco, denominándose la última a veces como compactación en seco. Preferentemente los comprimidos se preparan mediante una técnica en seco en vista de la facilidad de fabricación y la economía. Debido a la pequeña cantidad de tamsulosina presente en el comprimido, se prefiere que la etapas de mezclado múltiple y/o molienda se lleven a cabo en cualquier proceso en seco.

Los comprimidos para la administración oral de tamsulosina de acuerdo con la invención se pueden usar en la administración del tratamiento funcional de la hipertrofia o hiperplasia de próstata benigna (HPB) sintomática u otros trastornos tratables por tamsulosina (los Trastornos). Por consiguiente, la presente invención proporciona además un método para tratar los síntomas de la hiperplasia prostática benigna el cual comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo uno o más de cualquiera de los comprimidos anteriormente descritos. Los comprimidos se pueden administrar en una cápsula única.

Las composiciones de comprimido de la invención también se pueden usar en aplicaciones medicas en combinación con otros agentes. La combinación se puede realizar en una forma de preparación de combinación única o por administración separada de fármacos que contienen los anteriores agentes.

Los siguientes Ejemplos no limitantes ilustran más la invención.

Ejemplo de Referencia

Se obtuvieron cápsulas de hidrocloruro de tamsulosina comercialmente disponibles en Europa y se sometieron a ensayo de disolución, el promedio de las seis pruebas, en cada uno de SGF, SIF, FaSSIF y FeSSIF en 500 ml de cada uno de los medios a 100 rpm de velocidad de paleta en aparato USP 2 a 37ºC. La cantidad de fármaco liberado se determinó mediante un método HPLC usando un sistema HPLC Agilent 1.100. La detección se realizó con U.V. a 230 nm. Los resultados, mostrados en la figura 1, indican que en el tiempo transcurrido de 2 horas: en SGF se libera menos del 20% de tamsulosina, en SIF se libera más del 60% de tamsulosina, en FaSSIF se libera más del 75% de tamsulosina y en FeSSIF se libera menos del 40% de tamsulosina.

Ejemplo 1

Se prepararon tres lotes de comprimidos monolíticos mediante mezcla progresiva y compresión directa con las siguientes características:

a) *Composición del comprimido*

		(%)
Hidrocloruro de tamsulosina	0,4 mg	0,5
Lactosa anhidra	26,4 mg	33,0
Fosfato de dicalcio anhidro	26,4 mg	33,0
Hipromelosa (HPMC)	26,4 mg	33,0
Estearato de magnesio	0,4 mg	0,5
Total	80 mg	100

La diferencia entre los lotes estaba únicamente en el valor de la viscosidad de la hipromelosa seleccionada:

Lote A contenía METHOCEL K4M CR PREMIUM

Lote B contenía METHOCEL K15M CR PREMIUM

Lote C contenía METHOCEL K100M CR PREMIUM

b) *Modus operandi*

Se mezcló el hidrocloruro de tamsulosina (15 minutos) con la lactosa anhidra en una relación 1:9 (10% de sustancia activa), se molió (15 segundos) y se mezcló de nuevo (5 minutos). A continuación, se mezcló esta premezcla con el resto de la lactosa, el fosfato de dicalcio y la hipromelosa (10 minutos), y finalmente se añadió el estearato de magnesio y se mezcló (5 minutos) para formar la mezcla de precompresión. Este sistema de mezcla progresiva proporcionó homogeneidad de tamsulosina en la premezcla de 97,2-100,4% y en la mezcla de precompresión de 88,1-98,6%). La compresión se realizó en una prensa Korsch EK0 a velocidad y presión estándar.

c) *Caracterización de los comprimidos producidos*

Lote	Peso (mg)	Dureza (N)	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Ensayo (%)
A	82,8	52	2,63	5,98	93,6
B	83,5	38	2,69	5,99	88,1
C	81,8	52	2,66	5,99	98,6

d) *Estudios de disolución*

Los ensayos de disolución se realizaron usando aparato USP 2 estándar, paletas a 50 rpm en 500 ml de SIF. El fármaco liberado se determinó mediante un método HPLC usando un sitema HPLC Agilent 1.100. Los análisis se realizaron con una precolumna y una columna analítica C_{18}, usando un modo de elución isocrática, con tampón fosfato pH 6,5 y acetonitrilo (65:35) como eluyentes. La detercción se realizó con UV a 230 nm. Los resultados cumplieron con las siguientes especificaciones:

<40% en 30 minutos

20-60% en 2 horas

>75% en 6 horas

Ejemplo 2

Se prepararon tres lotes de comprimidos monolíticos mediante mezcla progresiva y compresión directa con las siguientes características:

a) *Composición del comprimido*

	D	E	F
Hidrocloruro de tamsulosina	0,4 mg	0,4 mg	0,4 mg
Lactosa anhidra	35,2 mg	30,8 mg	22,0 mg
Fosfato de dicalcio anhidro	35,2 mg	30,8 mg	22,0 mg
Hipromelosa (HPMC)	8,8 mg	17,6 mg	35,2 mg
Estearato de magnesio	0,4 mg	0,4 mg	0,4 mg
Total	80 mg	80 mg	80 mg

La diferencia entre los lotes estaba únicamente en la concentración de hipromelosa usada:

Lote D contenía METHOCEL K100M CR PREMIUM al 11%

Lote E contenía METHOCEL K100M CR PREMIUM al 22%

Lote F contenía METHOCEL K100M CR PREMIUM al 44%

b) *Modus operandi*

Se mezcló el hidrocloruro de tamsulosina (15 minutos) con lactosa anhidra en una relación 1:9 (10% de sustancia activa), se molió (15 segundos) y se mezcló de nuevo (5 minutos). A continuación, se mezcló esta premezcla con el resto de la lactosa, el fosfato de dicalcio y la hipromelosa (10 minutos), y finalmente se añadió estearato de magnesio y se mezcló (5 minutos). La compresión se realizó en una prensa Korsch EK0.

c) *Caracterización de los comprimidos producidos*

Lote	Peso (mg)	Dureza (N)	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Ensayo (%)
D	80,5	19	2,65	6,0	91,9
E	80,4	22	2,74	6,0	94,1
F	80,3	22	2,97	6,0	90,5

d) *Estudios de disolución*

Los ensayos de disolución se realizaron usando aparato USP 1, cestas a 100 rpm y aparato USP 2, paletas a 50 rpm, ambos en 500 ml de SIF. El fármaco liberado se determinó mediante un método HPLC usando un sistema HPLC Agilent 1.100. El análisis se realizó con una precolumna y una columna analítica $C_{18,}$ usando un modo de elución isocrática, con tampón fosfato pH 6,5 y acetonitrilo (65:35) como eluyentes. La detección se realizó con UV a 230 nm.

Los resultados varían de acuerdo con la concentración de HPMC y, en cada condición, hay un amplio intervalo de curvas que cumplen con la especificación indicada. Estos resultados se pueden extrapolar a otras condiciones de disolución biológicamente pertinentes.

Ejemplo 3

Se prepararon dos lotes de comprimidos monolíticos mediante mezcla progresiva y comprensión directa con las siguientes características:

a) *Composición del comprimido*

		(%)
Hidrocloruro de tamsulosina	0,4 mg	0,5
Lactosa anhidra	25,6 mg	32,0
Fosfato de dicalcio anhidro	25,6 mg	32,0
Hipromelosa (HPMC)	28,0 mg	35,0
Estearato de magnesio	0,4 mg	0,5
Total	80 mg	100

Las diferencias entre ambos lotes estaban principalmente en la ampliación, las veces de mezclado y los parámetros físicos.

Lote G ampliado hasta 20.000 unidades

Lote H ampliado hasta 40.000 unidades

b) *Modus operandi*

Se mezcló el hidrocloruro de tamsulosina (Turbula; 15 minutos) con la lactosa anhidra en una relación 1:9 (10% de sustancia activa), se molió (IKA; 30 segundos) y se mezcló de nuevo (Turbula; 5 minutos). A continuación, se mezcló esta premezcla con el resto de la lactosa, el fosfato de dicalcio y la hipromelosa (Bohle LM40). Se evaluaron tres tiempos de la mezcla progresiva (15, 30 y 45 minutos) para el lote D y la homogeneidad fue excelente en todos los casos (ensayo de tamsulosina de 101,2%, 101,7% y 102,1%). El lote E se mezcló durante solamente 10 minutos y también se alcanzó la homogeneidad aceptable. El tamizado de las mezclas en seco y los excipientes se hizo tal como se requería para obtener homogeneidad. Finalmente se tamizó el estearato de magnesio, se añadió y se mezcló (Bohle LM40; 5 minutos). Se comprimieron las mezclas de precompresión o bien en una prensa excéntrica Korsch EK0 o en una prensa rotatoria Korsch XL100 (aproximadamente 15.000-30.000 comprimidos). La compresión realizada en la prensa rotatoria instrumentada Korsch XL100 se hizo a altas velocidades con precomprensión y presión estándar. Se cambió la dureza del comprimido en ambos lotes para estudiar la realización de la disolución.

c) *Caracterización de los comprimidos producidos*

Lote	Peso (mg)	Dureza (N)	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Ensayo (%)
G	80,9	85	2,55	6,00	103,2
H	76,4	39	2,38	5,97	98,2

d) *Estudios de disolución*

Los ensayos de disolución se realizaron usando aparato USP 2 estándar, paletas a 100 rpm en 500 ml de SGF, SIF, FaSSIF y FeSSIF. El fármaco liberado se determinó mediante un método HPLC usando un sistema HPLC Agilent 1.100. El análisis se realizó con una precolumna y una columna analítica C_{18}, usando un modo de elución isocrática, con tampón fosfato pH 6,5 y acetonitrilo (65:35) como eluyentes. La detección se realizó con UV a 230 nm. Las correspondientes curvas están dadas en las Figuras 2(G) y 3(H). Los resultados en SGF y SIF cumplen con la siguiente especificación:

<40% en 30 minutos

20-60% en 2 horas

>75% en 6 horas

e) *Revestimiento*

A continuación, estos comprimidos se revistieron con un polímero entérico (polimetacrilato tipo C) en base a Eudragit L30D55, con aditivos que incluyen trietilcitrato y talco, o con Acryl-Eze® (disponible de Colorcon).

f) *Estudios de disolución*

Los ensayos de disolución de los lotes revestidos se realizaron usando aparato USP 2 estándar, paletas a 100 rpm en 500 ml de SGF, SIF, FaSSIF y FeSSIF. El fármaco liberado se determinó mediante un método HPLC usando un sistema HPLC Agilent 1.100. El análisis se realizó con una precolumna y una columna analítica C_{18}, usando un modo de elución isocrática, con tampón fosfato pH 6,5 y acetonitrilo (65:35) como eluyentes. La detección se realizó con UV a 230 nm.

Las correspondientes curvas están dadas en las Figuras 4(G revestido) y 5(H revestido).

Los resultados en SIF cumplen con la siguiente especificación:

<40% en 30 minutos

20-60% en 2 horas

>75% en 6 horas

Ejemplo 4

Se fabricaron dos lotes de comprimidos mediante un proceso que incluye compactación en seco, molienda, mezcla y compresión.

a) *Composición del comprimido*

	I	J
Hidrocloruro de tamsulosina	0,4 mg	0,4 mg
Lactosa	65,6 mg	215,6 mg
Hipromelosa (HPMC)	33,0 mg	33,0 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg	1,0 mg
Total	100 mg	250 mg

Lote I: Comprimido monolítico, 6 mm de diámetro. Contiene 33,0% de HPMC K15M P.

Lote J: Comprimido monolítico, 9 mm de diámetro. Contiene 13,2% de HPMC K15M P.

b) *Modus operandi*

Se mezcló la tamsulosina (15 minutos), se molió (15 segundos) y se mezcló de nuevo (5 minutos), con la lactosa anhidra en una relación 1:9 (10% de sustancia activa). A continuación, se mezcló esta premezcla con el resto de la lactosa, la hipromelosa y 25% de estearato de magnesio (10 minutos), se compactó en Chilsonator (Fitz-Patrick) y se molió en FitzMill (Fitz-Patrick), finalmente se añadió el resto del estearato de magnesio (75%) y, a continuación, se mezcló (15 minutos).

La compresión se realizó en una prensa Korsch EK0 a presión y velocidad estándar.

c) *Caracterización de los comprimidos producidos*

Lote	Peso (mg)	Dureza (N)	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Coeficiente de lubricación
I	103,3	31	3,42	6,0	98,4
J	251,6	42	3,71	9,0	100

Ejemplo 5

Se fabricaron dos lotes de comprimidos con diferente concentración activa, geometrías de comprimido y masa total.

a) *Composición del comprimido*

	K	L	M
Hidrocloruro de tamsulosina	0,4 mg	0,2 mg	0,2 mg
Lactosa anhidra	25,6 mg	12,9 mg	129,0 mg
Fosfato de dicalcio anhidro	25,6 mg	12,7 mg	128,8 mg
Hipromelosa (HPMC)	28,0 mg	14,0 mg	140,0 mg
Estearato de magnesio	0,4 mg	0,2 mg	2,0 mg
Total	80 mg	40 mg	400 mg

b) *Modus operandi*

Se mezcló progresivamente la tamsulosina micronizada con lactosa anhidra. A continuación, esta premezcla se mezcló con el resto de lactosa e hipromelosa y después con el estearato de magnesio para proporcionar en todos los casos suficiente homogeneidad. La compresión se realizó en una prensa Korsch EK0 a presiones y velocidad estándar.

c) *Caracterización de los comprimidos producidos*

Lote	Peso (mg)	Dureza (N)	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Ensayo (%)
K(forma especial)	84,1	53	2,65	n.d.	90,5
L	40,6	36	2,01	5,00	94,1
M	398,1	132	4,57	10,05	90,5

Ejemplo 6

Se fabricó un lote de comprimidos monolíticos para examinar las especificaciones de la disolución.

a) *Composición del comprimido*

		(%)
Hidrocloruro de tamsulosina	0,4 mg	0,5
Lactosa anhidra	31,6 mg	39,5
Fosfato de dicalcio anhidro	31,6 mg	39,5
Hipromelosa (HPMC)	16,0 mg	20,0
Estearato de magnesio	0,4 mg	0,5
Total	80 mg	100

La ampliación del lote N se realizó usando sustancia de fármaco micronizado y menos etapas de mezclado. Se fabricaron 40.000 unidades

b) *Modus operandi*

Se mezcló el hidrocloruro de tamsulosina micronizado (Bohle LM40; 15 minutos) con hipromelosa. A continuación, se mezcló este premezclado con lactosa y fosfato de dicalcio (Bohle LM40; 15 minutos). El tamizado de las mezclas en seco y los excipientes se hizo tal como se requería para obtener homogeneidad. Finalmente se tamizó el estearato de magnesio, se añadió y se mezcló, dos veces (Bohle LM40; 5 y 15 minutos).

A continuación, se comprimieron las mezclas de precompresión. La compresión se realizó en una prensa rotatoria instrumentada Korsch XL100 y se hizo a altas velocidades con precomprensión y presión estándar.

A continuación, se presenta la caracterización de los comprimidos:

c) *Caracterización de los comprimidos producidos*

Lote	Peso (mg)	Dureza (N)	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Ensayo (%)
N	80,7	47	2,50	6,05	104,0

d) *Revestimiento*

A continuación, estos comprimidos se revistieron con un polímero entérico (Acryl-Eze® disponible de Colorcon).

e) *Estudios de disolución*

Los ensayos de disolución de los lotes revestidos se realizaron usando aparato USP 2 estándar, paletas a 100 rpm en 500 ml de SGF, SIF, FaSSIF y FeSSIF. El fármaco liberado se determinó mediante un método HPLC usando un sistema HPLC Agilent 1.100. El análisis se realizó con una precolumna y una columna analítica C_{18}, usando un modo de elución isocrática, con tampón fosfato pH 6,5 y acetonitrilo (65:35) como eluyentes. La detección se realizó con UV a 230 nm.

Las correspondientes curvas están dadas en las Figuras 6.

Los resultados en todos los medios cumplen con la siguiente especificación:

<40% en 30 minutos

20-60% en 2 horas

>75% en 6 horas

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido farmacéutico que comprende una matriz de comprimido que tiene dispersa en ella 0,1 a 10 mg de enantiómero (R) de tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que tiene opcionalmente un revestimiento entérico sobre dicha matriz, en el que dicho comprimido es un comprimido de liberación modificada y tiene un perfil de disolución de manera que en cada uno de los medios SIF, FaSSIF y FeSSIF dicho comprimido libera no más del 60% de dicha tamsulosina en el tiempo trascurrido de 2 horas en aparato USP 2 usando 500 ml de dichos medios a una velocidad de paleta de 50-100 rpm.

2. El comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho perfil de disolución se mide usando una velocidad de paleta de 100 rpm.

3. El comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho perfil de disolución presenta una liberación de al menos 20% en cada uno de dichos medios en el tiempo transcurrido de 2 horas.

4. El comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1-3, en el que dicho comprimido tiene un perfil de disolución en el que la cantidad de tamsulosina liberada en 2 horas en medios FeSSIF es al menos 50% la cantidad liberada en 2 horas en medios FaSSIF.

5. El comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la cantidad de tamsulosina liberada en 2 horas en medios FeSSIF es al menos 60% la cantidad liberada en 2 horas en medios FaSSIF.

6. El comprimido farmacéutico de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en el que dicho comprimido tiene un perfil de disolución en el que dicho comprimido libera no más del 60% de dicha tamsulosina en el tiempo transcurrido de 2 horas en aparato USP 2 usando 500 ml de medios SGF a una velocidad de paleta de 100 rpm.

7. El comprimido farmacéutico de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, en el que dicho perfil de disolución incluye la liberación de menos del 40% de la tamsulosina en 30 minutos, 20-60% de la tamsulosina en 2 horas y más del 75% de la tamsulosina en 6 horas en aparato USP 2 usando 500 ml de medios SIF a una velocidad de paleta de 100 rpm.

8. El comprimido farmacéutico de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, en el que dicho perfil de disolución incluye la liberación de menos del 40% de la tamsulosina en 30 minutos, 20-60% de la tamsulosina en 2 horas y más del 75% de la tamsulosina en 6 horas en aparato USP 2 usando 500 ml de medios SGF a una velocidad de paleta de 100 rpm.

9. El comprimido farmacéutico de acuerdo con las reivindicaciones 1-8, en el que dicho comprimido tiene un revestimiento entérico.

10. El comprimido farmacéutico de acuerdo con las reivindicaciones 1-9, en el que el material del revestimiento comprende al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en ftalato de acetato de celulosa (CAP, del Inglés "Cellulose Acetate Phthalate") (Aquacoat CPD™), ftalato de polivinil acetato coprocesado (PVAP, del Inglés "Polyvinyl Acetate Phthalate") (Sureteric™), trimelitato de acetato de celulosa (CAT, del Inglés "Cellulose Acetate Trimellitate"), polímeros tipo Eudragit (copolímeros de ácido acrílico-metacrílico), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS, del Inglés "Hydroxypropyl Metil Cellulose Acetate Succinate").

11. El comprimido farmacéutico de acuerdo con las reivindicaciones 1-8, en el que dicho comprimido no tiene un revestimiento entérico.

12. El comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicho comprimido no está revestido.

13. El comprimido farmacéutico de acuerdo con las reivindicaciones 1-12, en el que dicha matriz de comprimido comprende una matriz polimérica.

14. El comprimido farmacéutico de acuerdo con las reivindicaciones 1-13, en el que el componente matriz se selecciona entre el grupo que comprende: un derivado celulósico hinchable en agua; alginato de sodio; acrilatos, metacrilatos y copolímeros de los mismos con diversos comonómeros; y polivinilpirrolidonas.

15. El comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el derivado celulósico hinchable en agua es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa.

16. El comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicha matriz de comprimido comprende hidroxipropilmetilcelulosa.

17. El comprimido farmacéutico de acuerdo con las reivindicaciones 15-16, en el que dicho comprimido comprende dicha hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad en el intervalo de 10-90% en peso.

18. El comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 17, en el que dicho comprimido comprende dicha hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad en el intervalo de 25-40% en peso.

19. El comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 18, en el que dicho comprimido comprende dicha hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad en el intervalo de 30-35% en peso.

20. El comprimido farmacéutico de acuerdo con las reivindicaciones 1-19, en el que dicho enantiómero (R) de tamsulosina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma está contenida en una cantidad de 0,2 a 1,0%.

21. El comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicaciones 20, en el que dicho enantiómero (R) de tamsulosina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma está contenida en una cantidad de 0,2 a 0,8%.

22. El comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicaciones 1-21, en el que dicho enantiómero (R) de tamsulosina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma es hidrocloruro de tamsulosina y dicho hidrocloruro de tamsulosina está contenido en una cantidad de 0,4 mg+/-0,04.

23. El comprimido farmacéutico de acuerdo con las reivindicaciones 1-22, el cual comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que consiste en un carbohidrato y un diluyente compresible.

24. El comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 23, el cual comprende además lactosa.

25. El comprimido farmacéutico de acuerdo con las reivindicaciones 23-24, el cual comprende un fosfato de calcio.

26. El comprimido farmacéutico de acuerdo con las reivindicaciones 1-25, el cual comprende lactosa, HPMC, un fosfato de calcio y estearato de magnesio.

27. El comprimido farmacéutico de acuerdo con las reivindicaciones 1-26, en el que dicho comprimido es un comprimido de una dosis una vez al día.

28. El comprimido farmacéutico de acuerdo con las reivindicaciones 1-27, siendo un comprimido monolítico, el cual no comprende un desintegrante.

29. Un comprimido farmacéutico monolítico, que comprende 0,1 a 10 mg de enantiómero (R) de tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, hidroxipropilmetilcelulosa al 10-90% en peso y un peso total de comprimido de 10 a 300 mg.

30. El comprimido monolítico de acuerdo con la reivindicación 29, en el que dicho peso total de comprimido está en el intervalo de 25 a 250 mg.

31. El comprimido monolítico de acuerdo con la reivindicación 30, en el que dicho peso total de comprimido está en el intervalo de 80 a 100 mg.

32. El comprimido monolítico de acuerdo con las reivindicaciones 29-31, el cual comprende dicha hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad en el intervalo entre 25-40% en peso.

33. El comprimido monolítico de acuerdo con las reivindicaciones 29-32, el cual comprende dicha hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad en el intervalo entre 30-40% en peso.

34. El comprimido monolítico de acuerdo con las reivindicaciones 29-33, en el cual dicho comprimido comprende dicha hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad en el intervalo entre 30-35% en peso.

35. El comprimido monolítico de acuerdo con las reivindicaciones 29-34, en el que dicho comprimido comprende además un fosfato de calcio, lactosa, manitol o una combinación de los mismos.

36. El comprimido monolítico de acuerdo con la reivindicación 35, en el que dicho comprimido comprende fosfato de calcio dibásico anhidro.

37. El comprimido monolítico de acuerdo con las reivindicaciones 29-36, el cual no contiene un revestimiento entérico.

38. Una forma de dosificación unitaria para tratar o mejorar los padecimientos de la hiperplasia prostática benigna que comprende una cantidad eficaz de uno o más comprimidos de acuerdo con las reivindicaciones 1-37.

39. La forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 38, la cual comprende dos o más de dichos comprimidos en una cápsula.

FIGURA 1

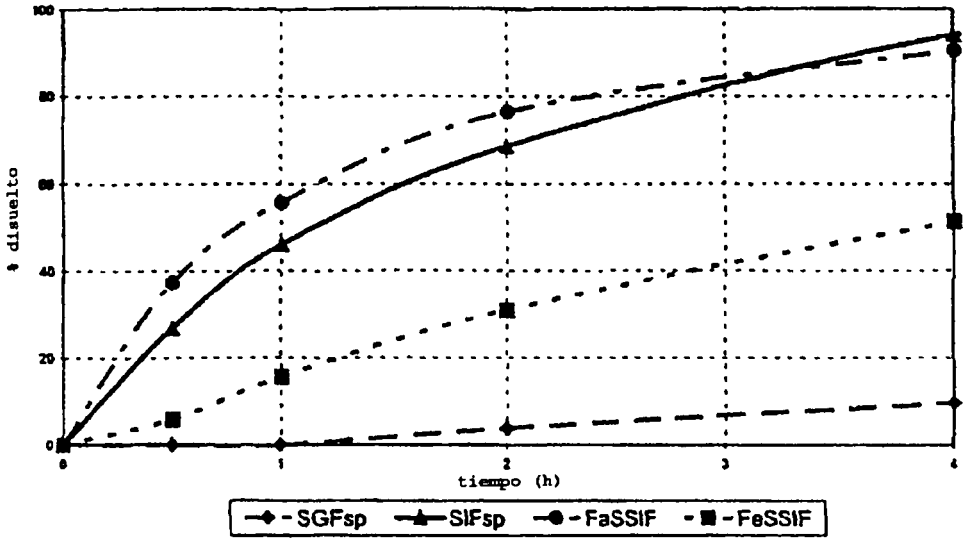


FIGURA 2

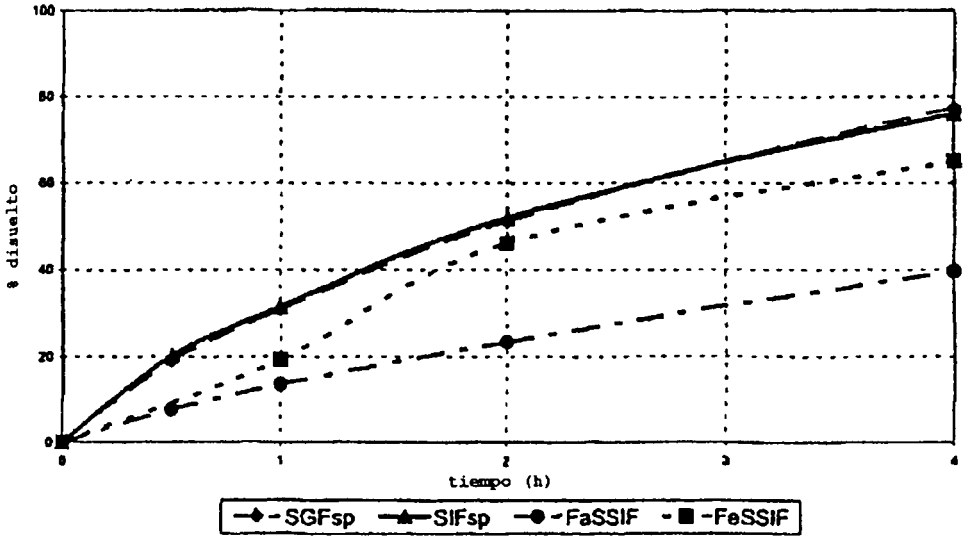


FIGURA 3

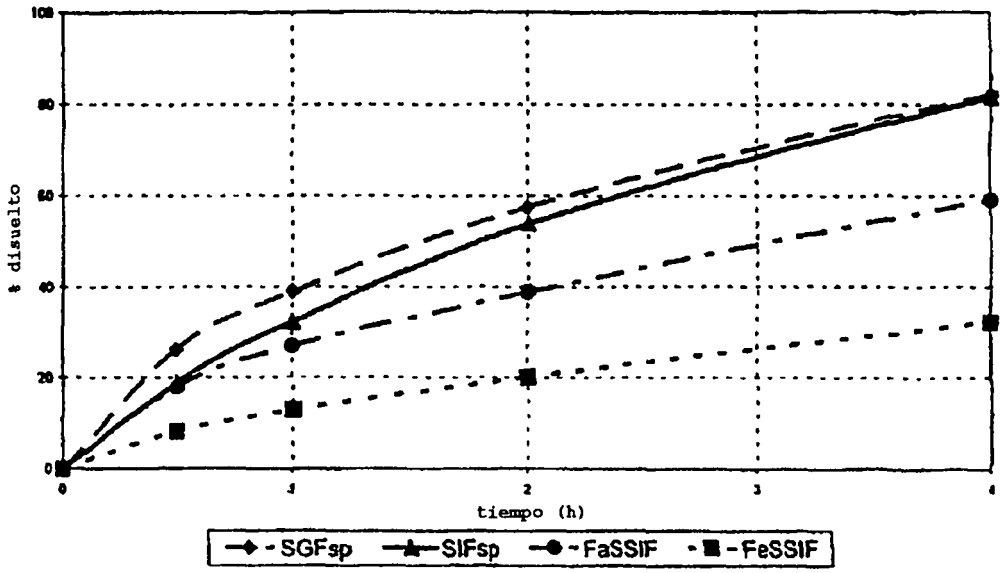


FIGURA 4

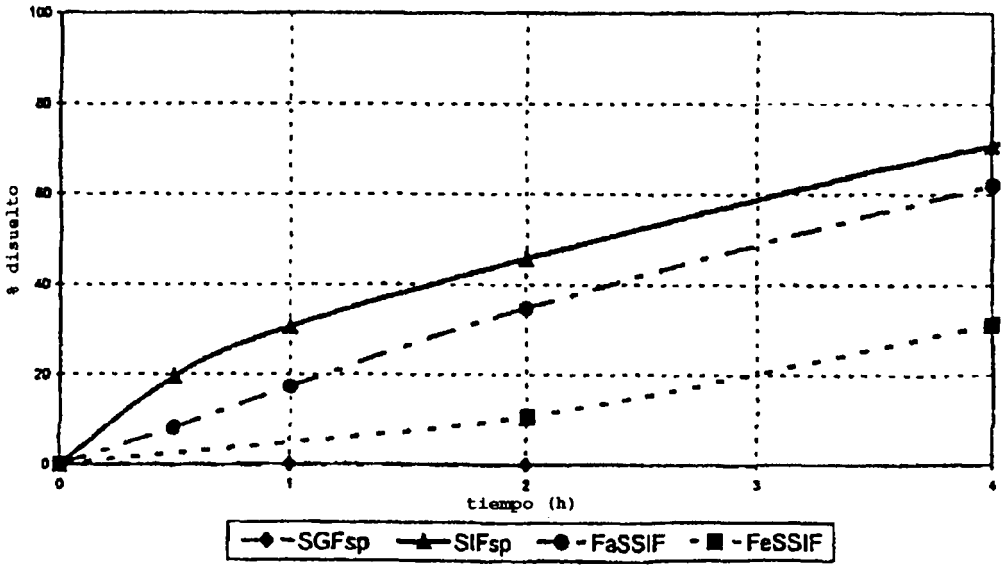


FIGURA 5

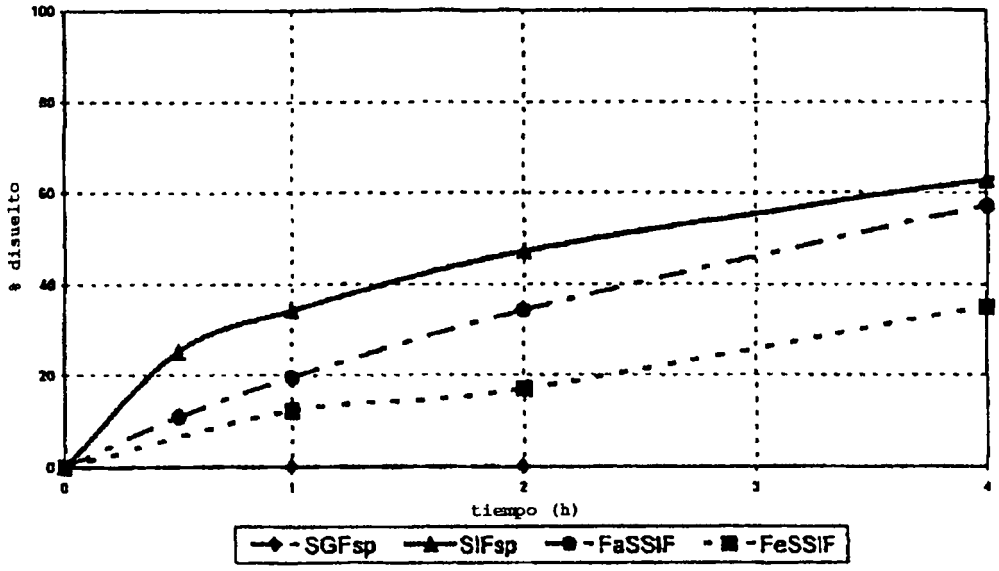
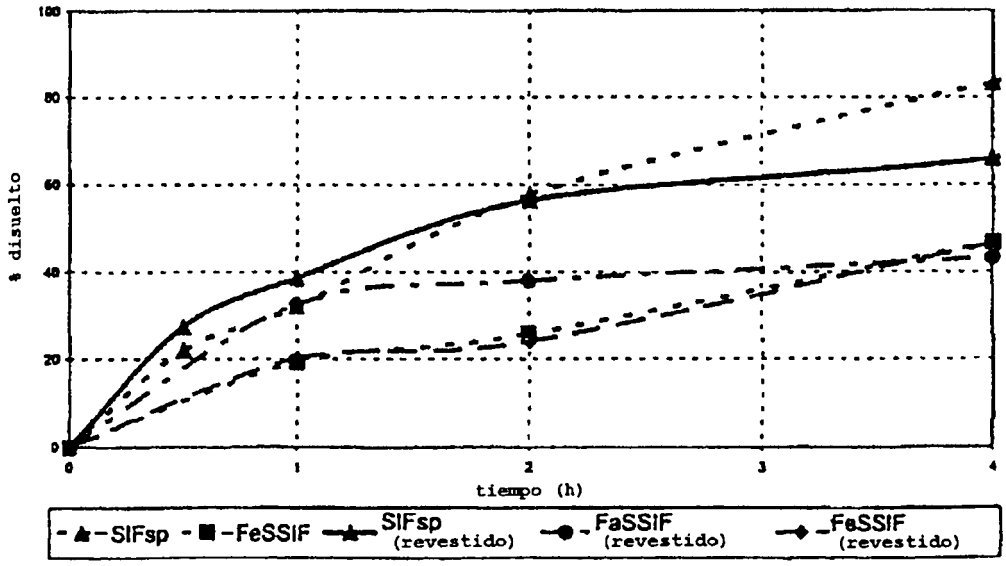



FIGURA 6