

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 097**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2004 E 04790845 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 1680089**

54 Título: **Composición que comprende cerámicas hidratantes biodegradables para la administración controlada de fármacos**

30 Prioridad:

22.10.2003 SE 0302782
14.04.2004 US 561875 P

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

18.12.2013

73 Titular/es:

LIDDS AB (100.0%)
Kullagatan 8
252 20 Helsingborg, SE

72 Inventor/es:

LENNERNÄS, HANS;
LENNERNÄS, BO;
HUGOSSON, JONAS y
AXEN, NIKLAS

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 435 097 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición que comprende cerámicas hidratantes biodegradables para la administración controlada de fármacos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevas composiciones adecuadas como vehículos para sustancias terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activas para el cuerpo humano o cualquier otro mamífero. Las composiciones de la invención se basan en cerámicas hidratantes biodegradables y son aplicables a varios fines de administración de fármacos; por ejemplo, para el tratamiento dirigido a parte(s) específica(s) del cuerpo, tal como órganos enfermos, o para el tratamiento localizado de, por ejemplo, cánceres tal como, por ejemplo, cáncer de próstata, por ejemplo a través de la liberación dirigida y local de agentes hormonales y antihormonales.

Las composiciones de la invención, incluidas las sustancias activas, se pueden aplicar localmente con técnicas mínimamente invasivas y se puede obtener un perfil de liberación local sostenido (controlado) del fármaco durante un periodo de tiempo prolongado.

Dicha liberación local y sostenida de sustancias activas (p. ej., sustancias farmacológicas) optimiza el perfil local de concentración-tiempo de las sustancias activas y sus efectos farmacológicos, y minimiza la exposición sistémica y, por tanto, reduce los efectos secundarios y, en consecuencia, incrementa la seguridad y la utilidad de la sustancia activa y de la composición farmacéutica que contiene la sustancia activa. Además se estimula el cumplimiento de la terapia.

Antecedentes de la invención

En la administración de fármacos existe la necesidad de mejores técnicas de formulación que permitan una administración dirigida y/o localizada de las sustancias farmacológicas activas en el cuerpo. Por ejemplo, en el tratamiento de tumores u otras enfermedades en tejidos locales, todavía se necesitan procedimientos y formulaciones para optimizar los efectos locales de los fármacos y reducir el espectro de los efectos secundarios. Los implantes de liberación de fármacos que se implantan mediante una cirugía mínimamente invasiva también son atractivos, ya que reducen la necesidad de intervenciones quirúrgicas abiertas.

Las sustancias cerámicas, como, por ejemplo, el sulfato de calcio, se han sugerido como materiales de implante para la liberación controlada de sustancias activas (véase, por ejemplo, Royer US 6.391.336, US 6.630.486, US 2003/0170307). Con el fin de obtener una liberación más lenta de la sustancia activa a partir de las cerámicas, Royer usa un agente de formación de complejos que es una sustancia polimérica que forma un complejo con la sustancia activa, según el cual se puede obtener una liberación más lenta del fármaco.

El documento WO 02/041844 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden una cerámica hidratante biodegradable y un agente activo, tal como flutamida, y un medio acuoso absorbido y una sustancia activa.

Se describe un modo adecuado de controlar la velocidad de erosión o biodegradación basándose en garantizar una estructura de la cerámica caracterizada por una mayor área de superficie respecto al entorno circundante, de modo que la erosión o la biodegradación de la composición aumentan (debido al incremento del área de superficie aparente). De acuerdo con lo anterior se consigue un ajuste mejor, de modo que el factor de ajuste primario reside en la estructura más abierta, por ejemplo una estructura perforada como una estructura de tipo espuma o una estructura desintegrada, obtenida en una composición de acuerdo con la invención. La mayor área de superficie respecto a los fluidos corporales y tejidos se consigue usando aditivos que en el presente documento se denominan agentes expansores.

Introducción*Sistemas de administración de fármacos basados en cerámicas hidratantes biodegradables*

La presente invención se refiere a materiales vehículo de cerámicas hidratantes con aditivos, que regulan la velocidad de liberación del fármaco para que duren periodos de tiempo prolongados.

La presente invención se beneficia de varias de las propiedades inherentes a las cerámicas hidratantes. Las cerámicas hidratantes son materiales que solidifican como resultado de reacciones químicas entre un polvo de cerámica y agua. Agentes hidratantes habituales se basan en silicatos de calcio (componente principal del cemento Portland), sulfatos de calcio (el componente principal del yeso) y fosfatos de calcio (p. ej., hidroxiapatita, el mineral del tejido óseo). Las cerámicas hidratantes a menudo se usan como polvos de grano fino que se mezclan con agua para obtener pastas moldeables, y aditivos para optimizar propiedades como la viscosidad y el tiempo de curado.

A medida que el polvo se mezcla con el agua se producen procesos químicos que implican la formación de fases hidrato que contienen agua unida químicamente. Los hidratos formados constituyen la fase de unión que mantiene

unidos (cemento) el material sólido formado de este modo. El proceso de hidratación y, por tanto, las propiedades de los materiales hidratados se controla con aditivos.

5 Inherente a las cerámicas hidratantes es que muestran algún grado de microporosidad después del curado. Esto se debe al limitado grado de formación de hidratos y absorción de agua durante la hidratación. Dependiendo del tipo de cerámica y de la cantidad de agua añadida, así como del tamaño de grano original del polvo cerámico, el tamaño de poro de una cerámica curada normalmente está entre 1 y 10 micrómetros y la porosidad total en el orden de 10-30 %.

10 Los poros entre 10 y 100 micrómetros y las porosidades entre 30 y 50 % también son aceptables. En el presente contexto, esta porosidad se denomina microporosidad. La microporosidad constituye una estructura de aberturas entre los granos de cerámica originales. Esta microporosidad permite que el agua se absorba mediante fuerzas capilares en el material hidrófilo y, de este modo, crea un trayecto de difusión para moléculas hidrosolubles o solubles. No obstante, no hay un flujo reológico a través de la microporosidad o éste es limitado y los tejidos no pueden crecer.

15 Se han desarrollado varias composiciones cerámicas biodegradables para administración de fármacos. El fármaco se añade como un polvo, suspensión, solución, emulsión o líquido a una pasta de polvo cerámico y agua, y se incluye en la cerámica a medida que se produce el curado. Como alternativa, un cuerpo poros curado de la cerámica se empapa en un líquido que contiene el fármaco disuelto.

20 En ortopedia se usan sistemas de hidroxiapatita, fosfato cálcico o sulfato cálcico en forma de perlas, gránulos, armazones y pastas de curado in vivo moldeables, todos para proporcionar estabilidad mecánica en el lugar de una fractura pero también para liberar sustancias terapéuticas, por ejemplo antibióticos y factores de crecimiento óseo, al tejido circundante.

25 La cerámica biodegradable tiene muchas propiedades favorables como vehículos para fármacos en aplicaciones de liberación lenta, tal como componentes no tóxicos que normalmente se producen en tejidos vivos, un elevado grado de biocompatibilidad, facilidad de producción etc.

30 En el documento US 6.027.742 se describen cerámicas basadas en fosfato cálcico reabsorbibles. En los documentos WO 03/082158, y WO 00/45734 se describen materiales de sulfato cálcico biodegradables.

35 No obstante, la velocidad de liberación de sustancias farmacológicas a partir de vehículos cerámicos es difícil de controlar. Para las composiciones de liberación de fármacos basadas tanto en fosfato de calcio como en sulfato de calcio, el periodo de tiempo de liberación generalmente es demasiado alto para muchos sistemas farmacológicos.

Normalmente, la velocidad de liberación del fármaco a partir de un implante cerámico se controla mediante dos factores: En primer lugar, la liberación de fármacos a través de la microporosidad rellena de agua de la composición implantada. La microporosidad rellena de agua es una ruta para los fármacos y un fármaco soluble se puede transportar desde el implante interior a los tejidos circundantes, mediante, por ejemplo difusión, convección o flujo.

40 En segundo lugar, la velocidad de liberación se debe a la degradación o erosión del propio implante, que, a medida que procede, expone el interior del implante y el fármaco encapsulado al medio ambiente.

45 La presente invención proporciona composiciones que proporcionan velocidades prolongadas de liberación de fármaco a partir de implantes biodegradables basados en cerámicas hidratantes, en las que el mecanismo de liberación se basa principalmente en la erosión global de la cerámica.

Sumario de la invención

50 La presente invención proporciona en un primer aspecto un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1.

Divulgación detallada de la invención

55 Como se ha mencionado anteriormente, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 1.

La invención proporciona además una composición que se puede obtener mediante un procedimiento de la reivindicación 1 para uso parenteral.

60 Una estructura perforada es una estructura abierta en la que las superficies internas y externas están interrumpidas por aberturas o fracturas. Ejemplos son estructuras de tipo espuma creadas mediante agentes expansores como los agentes formadores de gas.

65 El uno o más agentes expansores pueden contribuir a la estructura perforada creando una estructura de tipo espuma con aberturas, en la que al menos un 50 % o más tienen una anchura mayor de al menos aproximadamente 0,1 mm. Las aberturas en la estructura de tipo espuma se pueden visualizar mediante microscopia (véase la Figura

2 en el presente documento). Las aberturas puede, por supuesto, tener un tamaño variables, pero es deseable que cada dos (correspondiente al 50 %) en una base media tenga una anchura mayor de al menos aproximadamente 0,1 mm. Especialmente, al menos un 60 % (6 de 10 sobre una base media), tal como, por ejemplo, al menos un 70 % (7 de 10 sobre una base media), al menos un 75 % (15 de 20 sobre una base media), al menos un 80 % (8 de 10 sobre una base media), al menos un 85 % (17 de 20 sobre una base media) o al menos un 90 % (9 de 10 sobre una base media) de las aberturas tienen una anchura mayor de al menos aproximadamente 0,1 mm. En aspectos preferidos, las aberturas tienen una anchura mayor de al menos aproximadamente 0,2 mm, tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 0,3 mm, al menos aproximadamente 0,4 mm, al menos aproximadamente 0,5 mm, o tienen una anchura mayor de al menos aproximadamente 0,6 mm tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 0,8 mm, al menos aproximadamente 1,0 mm o de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 2 mm, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 0,3 mm a aproximadamente 1,5 mm o de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 1,5 mm. Como alternativa, el área de superficie de una abertura en una vista de sección transversal que tiene una anchura mayor de al menos aproximadamente 0,1 mm es de al menos aproximadamente $3 \times 10^{-8} \text{ m}^2$, tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente $5 \times 10^{-8} \text{ m}^2$, al menos $1 \times 10^{-7} \text{ m}^2$, al menos aproximadamente $5 \times 10^{-7} \text{ m}^2$, al menos aproximadamente $1 \times 10^{-6} \text{ m}^2$, o aproximadamente $5 \times 10^{-6} \text{ m}^2$ o mayor.

La sustancia activa se puede dispersar de forma homogénea en la cerámica hidratante biodegradable.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede tener una forma de, por ejemplo, perlas, pellas, tubos, polígonos, esferas, estrellas, cubos etc.

En el presente contexto, la expresión "liberación controlada" se usa como sinónimo de las expresiones "liberación sostenida", "liberación modificada" y "liberación prolongada" y se pretende que signifiquen una liberación de una sustancia activa de acuerdo con un patrón predeterminado, por ejemplo liberación de orden cero u otros órdenes de liberación, con o sin una liberación en descarga inicial y/o un tiempo de retardo inicial antes del inicio de la liberación.

En el presente contexto, el término "liberación" se usa como sinónimo del término "administración".

A continuación se proporcionan detalles sobre el ingrediente individual.

La cerámica hidratante

De acuerdo con la invención se consigue un implante para la liberación sostenida del fármaco a partir de una composición basada en una o varias cerámicas hidratantes. Cerámicas hidratantes biodegradables adecuadas para usar en una composición de la invención se seleccionan del grupo que consiste en sulfato de calcio no hidratado o sulfato de calcio hidratado, fosfato de calcio; carbonato de calcio; fluoruro de calcio; silicato de calcio; sulfato de magnesio; fosfato de magnesio; carbonato de magnesio; fluoruro de magnesio; silicato de magnesio; sulfato de bario; fosfato de bario; carbonato de bario; fluoruro de bario, silicato de bario o mezclas de los mismos.

De interés fundamental son los sulfatos de calcio, tales como sulfato de calcio no hidratado o hidratado. En su forma más básica, la cerámica hidratante de la composición es sulfato de calcio. El sulfato de calcio puede tener una estructura alfa o beta y ser no hidratado, hemihidratado o completamente hidratado.

No obstante, como se ha descrito anteriormente, también los fosfatos cálcicos, los carbonatos cálcicos, los fluoruros cálcicos y los silicatos cálcicos, solos o en combinación, y con varias cantidades de agua unida, son relevantes para la invención. En una forma más general de la invención, el calcio de estas cerámicas se pueden sustituir con magnesio o bario. Cualquier combinación de estas cerámicas es de relevancia para la invención.

La cerámica hidratante biodegradable se añade a la composición en forma de un polvo tal como un polvo de grano fino, con un tamaño medio de partícula de, como máximo, aproximadamente 75 μm tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 50 μm , como máximo aproximadamente 25 μm o como máximo aproximadamente 10 μm .

De acuerdo con la invención, la cerámica hidratante biodegradable normalmente se usa con aditivos que regulan la velocidad de liberación optimizando la microporosidad del implante curado (agentes de sellado de poros) y la superficie externa del implante (mediante el uso de agentes expansores), que se expone a las zonas circundantes. Una microporosidad reducida reduce la pérdida de fármacos del implante mediante agua que penetra en la porosidad. Un incremento de la superficie del implante aumenta su velocidad de erosión y reduce la sensibilidad a las dimensiones del implante.

Cualquier concentración de cerámica hidratada en la composición de tratamiento que está entre el 10 y el 99 % en volumen, medido sobre el implante solidificado, es de relevancia para la invención. Más preferentemente, la composición de tratamiento solidificada contiene entre el 70 y el 95 % en volumen de cerámica hidratada.

65

Una composición vehículo del fármaco de acuerdo con la invención se puede constituir de un modo tal que la cerámica hidratante no cura cuando la composición se mezcla o durante una implantación mediante, por ejemplo, inyección en un paciente, pero sí cura fácilmente a la temperatura corporal tras la inyección. La composición vehículo del fármaco puede solidificarse después de un periodo de tiempo adecuado de aproximadamente 20 minutos o menos, tal como, por ejemplo, aproximadamente 15 minutos o menos, aproximadamente 10 minutos o menos o aproximadamente 5 minutos o menos, cuando se almacena a 37 °C. Opcionalmente, la composición se puede preparar y curar fuera del cuerpo e implantar como piezas sólidas.

Opcionalmente, la composición de la invención también contiene cerámicas no hidratantes y aditivos metálicos. El propósito de dicho componente adicional es aumentar la radioopacidad, mejorar la resistencia mecánica o solidificación del control de la velocidad. Los aditivos de radioopacidad establecidos son sales de bario o metales tales como oro, circonio o tántalo y sus óxidos.

Control de la velocidad de liberación

Normalmente, la velocidad de liberación del fármaco a partir de un implante cerámico hidratante curado se controla básicamente mediante dos factores: En primer lugar, la pérdida de fármacos hidrosolubles desde el implante interior a las zonas circundantes causada por un transporte de agua a través de la microporosidad del implante. En segundo lugar, la degradación del propio implante cerámico en el entorno del lugar de la implantación, que, con el tiempo, erosiona el material y expone el implante interior y el nuevo fármaco al ambiente.

La velocidad de erosión del material cerámico se controla mediante numerosos factores, incluidos: El tipo de material cerámico y su solubilidad en un fluido corporal, el tamaño de la superficie expuesta al tejido y el tipo/composición de los tejidos y fluidos corporales por los que está rodeado el implante. Diferentes cerámicas hidratantes difieren considerablemente en cuanto a su estabilidad química inherente y la velocidad de degradación; en general, los sulfatos de calcio se consideran rápidamente degradables (4-6 semanas en el tejido óseo), los fosfatos cálcicos más estables (muchos meses o años según el tipo de fosfato cálcico), mientras que los silicatos de calcio hidratados son todavía más estables.

La superficie expuesta al ambiente del cuerpo se puede controlar creando aberturas de un tamaño suficiente para que el tejido y las células invadan el implante, es decir mayores de 100 micrómetros, como alternativa con un aditivo que se disgrega y divide el implante en numerosas piezas/segmentos que actúan como lugares de liberación múltiple. Las aberturas se pueden crear mediante la acción de agentes expansores.

Agentes expansores

Sustancias adecuadas para obtener ese efecto de aumento de la superficie son agentes formadores de gas.

Para obtener una velocidad de liberación controlable mediante erosión del material vehículo a base de cerámica, es esencial un área de superficie grande que abarque el entorno circundante. Esta área es la suma del área externa A_{out} , o el área geométrica del implante, que define la extensión del implante en el cuerpo; y el área interna A_{in} de, por ejemplo, una estructura de espuma o una estructura disgregada de múltiples partes o partículas causado por, por ejemplo, un aditivo de esponjamiento en la estructura. Para una liberación controlable, el área externa A_{out} debe ser mucho más pequeña que el área interna, es decir $A_{out} \ll A_{in}$.

Ejemplos de agentes expansores que son agentes formadores de gas son, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos, incluyendo carbonato sódico y carbonatos potásicos; hidrogeno carbonatos de metales alcalinos incluyendo hidrógeno carbonato sódico e hidrógeno carbonato potásico; y peróxido de hidrógeno.

Ejemplos adecuados de agentes expansores que son agentes de esponjamiento, agentes gelificantes o disgregantes son, por ejemplo, ácido algínico, alginatos, celulosa y derivados de celulosa, por ejemplo de varios pesos moleculares, incluyendo carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa con sustitución baja (L-HPC), celulosa microcristalina, pectinas, polietilenglicoles, óxidos de polietileno, polivinilpirrolidona, almidones, por ejemplo de varios pesos moleculares, incluyendo almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de patata y mezclas de los mismos.

Una mezcla de agente(s) formadores de gas con agente(s) de esponjamiento, agente(s) gelificantes o disgregante(s) también puede ser adecuado para usar en el presente contexto.

Normalmente, la concentración del agente expansor en la composición es al menos aproximadamente el 0,1 % en peso/peso, tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente el 0,2 % en peso/peso, al menos aproximadamente el 0,3 % en peso/peso, al menos aproximadamente el 0,4 % en peso/peso o al menos aproximadamente el 0,5 % en peso/peso o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso/peso, tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso/peso, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2,5 % en peso/peso o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1 % en peso/peso.

En una realización de la invención, la una o más cerámicas hidratantes biodegradables y el agente expansor se dispersan homogéneamente en agua de modo que la cerámica hidratante y/o el agente expansor absorbe agua.

5 Con respecto al contenido final en agua, una composición de acuerdo con la invención normalmente tiene una concentración de medio acuoso absorbido de, como máximo, aproximadamente un 60 % en peso/peso tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente un 50 % en peso/peso, como máximo aproximadamente un 45 % en peso/peso, como máximo aproximadamente un 40 % en peso/peso o como máximo aproximadamente un 30 % en peso/peso de la composición total.

10 En el presente contexto, el término "porción" se usa como expresión habitual para "adsorción" o "absorción" o ambos.

Microporosidad

15 Como se ha mencionada en lo que antecede, la una o más cerámicas hidratantes biodegradables pueden tener una estructura microporosa. En una realización preferida de la invención, al menos parte de las estructuras microporosas se sella con un agente de sellado de poros. Más específicamente, al menos un 50 %, tal como, por ejemplo, un 60 % o más, un 70 % o más, un 80 % o más o un 90 % o más de las estructuras microporosas se sella con un agente de sellado de poros.

20 Ejemplos de agentes de sellado de poros adecuados para usar en el presente contexto son agentes hidrofóbicos, agentes hidrofílicos y agentes de absorción de agua. Los agentes de sellado de poros que reducen la microporosidad y producen un sellado del implante cerámico son:

25 - Aditivos hidrófobos o poco hidrosolubles añadidos a la composición de tratamiento como líquidos, suspensiones o dispersiones que llenan la microporosidad y previenen la penetración del agua y la salida de fármacos del implante. Ejemplos de dichos aditivos son: aceites, cauchos, ceras, hidrocarburos, derivados de celulosa etc. Ejemplos específicos son aceite de silicona o caucho de silicona, ceras, hidrocarburos parafínicos, alcoholes polivinílicos, etilcelulosa. Cantidades de estos aditivos de hasta el 30 % en volumen, medidas sobre el implante curado es de relevancia para la invención.

30 - Aditivos hidrosolubles e hidrófilos que llenan la porosidad con una consistencia espesa o de tipo gen y previenen la circulación de agua a través del implante. Ejemplos de dichos aditivos son: metilcelulosa, ácido hialurónico, dextrano, polietilenglicol (PEG). Cantidades de estos aditivos de hasta el 30 % en volumen, medidas sobre el implante curado es de relevancia para la invención.

35 - Agentes absorbentes de agua que unen el exceso de agua que no se ha consumido en la hidratación de la cerámica pueden ser aditivos de sales iónicas muy absorbentes de agua. Ejemplos de dichos aditivos son: Cristales de agua, gel de sílice, fosfato sódico etc. Cantidades de estos aditivos de hasta un 30 % en volumen medidas en el implante curado es de relevancia para la invención.

40 - Cerámicas hidratantes con una elevada absorción de agua durante la hidratación. Los más interesantes para la invención son los silicatos de calcio y los aluminatos de calcio. No obstante, también las adiciones de fosfatos cálcicos, carbonatos cálcicos, fluoruros cálcicos y silicatos cálcicos, solos o en combinación, son relevantes para la invención. El calcio se puede sustituir por magnesio o bario. Cantidades de estos aditivos de hasta un 30 % en volumen, medidas sobre el implante curado es de relevancia para la invención.

45 Normalmente, la concentración del agente de sellado de poros en la composición es de aproximadamente un 30 % en peso/peso o menor, tal como, por ejemplo, de aproximadamente un 25 % en peso/peso o menos o de aproximadamente un 20 % o menos en la composición final.

Opcionalmente, la composición también puede contener aditivos de control reológico, tale como ácidos policarboxílicos o ácidos poliacrílicos; metilcelulosa, dextrano o ácido hialurónico.

55 Opcionalmente, la composición también puede contener un componente bioadhesivo, tal como un polímero adecuado, que ayuda al agente terapéutico a permanecer adherido al tejido circundante durante un periodo de tiempo prolongado.

La composición contiene agua o un medio acuoso como disolvente principal.

Perfil de propiedad de la composición

Aparte de portar y liberar el agente terapéutico, la composición de la invención es tal que también proporciona un perfil de la propiedad, incluyendo:

65

- una viscosidad que permite inyectabilidad a través de jeringuillas estándar, agujas, sistemas de tubos y cánulas para una aplicación mínimamente invasiva de la composición en el lugar seleccionado;
- 5 - propiedades de solidificación *in situ* de modo que la composición solidifica en de 5 a 20 minutos después del mezclado final, lo que proporciona una resistencia mecánica y química tras la aplicación en el lugar seleccionado para hacer que la composición permanezca constreñida y resista a los movimientos de los tejidos y al flujo de los fluidos corporales.
- 10 - una elevada visibilidad con radioscopia (rayos X), técnicas de imagen con ultrasonidos y resonancia magnética. El control facilita la aplicación precisa de la composición de tratamiento en el lugar seleccionado, así como la observación continua de la velocidad de biodegradación para una dosificación individualizada.
- 15 - un perfil de liberación sostenida de la sustancia activa; por ejemplo, para el tratamiento del cáncer de próstata una sustancia adecuada es 2-hidroxi-flutamida que satisface la concentración terapéutica que entra dentro del intervalo 0,001 a 1.000 mM, preferentemente 0,01-100 nM o, más preferentemente, 0,05-5,0 mM.

En una realización específica, la sustancia activa se libera de un modo controlado de la composición. Más específicamente, como máximo aproximadamente un 10 % en peso/peso de la sustancia activa contenida en la composición se libera 5 días o más después de la implantación en un ser humano y/o como máximo aproximadamente un 50 % en peso/peso de la sustancia activa contenida en la composición se libera 1 mes o más después de la implantación en un ser humano y/o como máximo aproximadamente un 75 % en peso/peso de la sustancia activa contenida en la composición se libera 1,5 meses o más, tal como, por ejemplo, 2 meses o más después de la implantación en un ser humano y/o, como máximo, aproximadamente un 100 % en peso/peso de la sustancia activa contenida en la composición se libera 2 meses o más tal como 2,5 meses o más o 3 meses o más después de la implantación en un ser humano.

En una realización alternativa, como máximo aproximadamente un 10 % en peso/peso de la sustancia activa contenida en la composición se libera 2 días o más después cuando se realiza un ensayo en una disolución *in vitro* de acuerdo con la Farmacopea Europea (paletas) y/o como máximo aproximadamente un 50 % en peso/peso de la sustancia activa contenida en la composición se libera 1 mes o más después cuando se realiza un ensayo en una disolución *in vitro* de acuerdo con la Farmacopea Europea (paleta) y/o como máximo aproximadamente un 75 % en peso/peso de la sustancia activa contenida en la composición se libera 1,5 meses o más, tales como, por ejemplo, 2 meses o más, cuando se realiza un ensayo en una disolución *in vitro* de acuerdo con la Farmacopea Europea (paleta) y/o, como máximo, aproximadamente un 100 % en peso/peso de la sustancia activa contenida en la composición se libera 2 meses o más tal como 2,5 meses o más o 3 meses o más, cuando se realiza un ensayo en una disolución *in vitro* de acuerdo con la Farmacopea Europea (paleta).

Fármacos de relevancia para la invención

40 La invención es aplicable a antiandrógenos (ciproterón, flutamida, hidroxiflutamida, bicalutamida, nilutamida).

La carga de fármaco de la composición del implante, es decir la cantidad de sustancia activa en la composición, puede variar dentro de unos límites amplios. La concentración de la sustancia activa en la composición puede estar en el intervalo de aproximadamente el 0,01 % en peso/peso a aproximadamente el 50 % en peso/peso tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 0,01 % en peso/peso a aproximadamente el 0,05 % en peso/peso a aproximadamente el 30 % en peso/peso, de aproximadamente el 0,05 % en peso/peso a aproximadamente el 20 % en peso/peso o, preferentemente, de aproximadamente el 0,1 % en peso/peso a aproximadamente el 10 % en peso/peso de la composición.

50 Por tanto, algunas sustancias activas pueden estar presentes adecuadamente en una cantidad de hasta aproximadamente un 50 % en peso/peso de la composición, mientras que la sustancia activa, dependiendo de la naturaleza y la potencia de la sustancia activa en cuestión, también puede estar presente en la composición en cantidades mucho menores.

Opcionalmente, los agentes terapéuticos se mezclan con sustancias poliméricas biodegradables tales como: Ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli (láctico-co-glicólico), polianhídridos, polímeros de bloque, poli(ortoésteres), poli(p-dioxanona), poli (ácido alfa-hidroxi-butírico) y sus copolímeros con óxido de polietileno u óxido de polipropileno y cualquier mezcla de los mismos. El objetivo de estos aditivos poliméricos es controlar la velocidad de la biodegradación y la velocidad de liberación del fármaco. En una forma general de la invención, cualquier aditivo polimérico biodegradable que pueda servir como vehículo para un agente terapéutico, es de relevancia. El sistema polímero biodegradable-fármaco se puede añadir a la composición en forma de líquido, partículas grandes o como nano y micropartículas pequeñas.

Procedimiento de preparación de una composición de acuerdo con la invención

65 En un aspecto específico, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 1.

La composición farmacéutica es una composición inyectable y solidificante in vivo para la liberación controlada de la sustancia activa,

- 5 Otras realizaciones aparecen a partir de las reivindicaciones adjuntas a las que se hace referencia. Los detalles y características mencionados anteriormente bajo el aspecto principal se aplican *mutatis mutandis* a los otros aspectos de la invención.

Ejemplo - cáncer de próstata

- 10 Un ejemplo específico de la utilidad de una composición de acuerdo con la presente invención es una composición que contiene una sustancia farmacológica anticancerosa, es decir un antiandrógeno, sin limitar la invención al uso en el tratamiento del cáncer de próstata, o a composiciones que contienen hidroxiflutamida como sustancia activa. La aplicación principal de la presente invención es para el tratamiento de enfermedades prostáticas, principalmente
- 15 cáncer e hiperplasia de próstata (aumento de tamaño de la próstata). Primero se proporcionan algunos antecedentes en este campo.

Existen tumores malignos y no malignos. Los cánceres y sarcomas son tumores malignos, que se caracterizan por un crecimiento celular no controlado y por la capacidad para invadir y sembrar metástasis.

- 20 Para los varones, el cáncer de próstata es el tipo más frecuente de cáncer; hoy en día es una destacada neoplasia maligna mortal con una incidencia creciente en todo el mundo. Los pacientes de cáncer de próstata pueden desarrollar una resistencia a tratamientos antihormonales (una enfermedad denominada independiente de andrógenos), que sigue siendo el principal obstáculo para mejorar la esperanza de vida. Los tratamientos hormonales sistémicos existentes solo mejoran la supervivencia unos pocos años.

- 25 La función de la glándula prostática es secretar la sustancia lechosa del fluido seminal. Antes de la pubertad, esta función no existe y la glándula es muy pequeña. Al contrario que muchos órganos, el crecimiento de la glándula prostática continúa durante toda la vida y suele tener como resultado una hiperplasia prostática benigna de la glándula.

- 30 La próstata se localiza en posición anterior al recto. Encima de la glándula prostática está la vejiga urinaria y debajo el diafragma urogenital. Las vesículas seminales forman los conductos eyaculadores y entran en la glándula en una dirección postero-lateral y salen en la uretra aproximadamente en el medio de la glándula. La glándula está cubierta por una cápsula fibrótica y tiene consistencia elástica.

- 35 La frecuencia del cáncer de próstata ha estimulado la búsqueda de mejores agentes terapéuticos y procedimientos de tratamiento, por ejemplo nuevos agentes antiandrogénicos, terapia génica del cáncer de próstata, inmunoterapia. Un factor importante para el éxito de muchos de estos nuevos enfoques terapéuticos, o los más establecidos, es garantizar un efecto local y sostenido suficiente de la sustancia terapéutica dentro del tejido tumoral, al tiempo que se minimizan los efectos sistémicos.
- 40

Opciones de tratamiento

- 45 Las opciones de tratamiento para el cáncer de próstata se pueden agrupar en cuatro categorías amplias. Observación (para pacientes ancianos y aquéllos con enfermedades concomitantes), tratamiento anticanceroso (por ejemplo, agentes hormonales o antihormonales, antimetabolitos, citotóxicos), cirugía (prostatectomía radical) y radioterapia (radioterapia de haz externo, braquiterapia, es decir colocación local de fuentes radioactivas, o ambos).

- 50 La próstata es un órgano que responde a hormonas; esta es la base de los tratamientos que reducen la testosterona intracelular y en suero o bloquean las acciones de esta hormona. Muchos agentes antihormonales actúan inhibiendo la producción o bloquean la acción de la testosterona. Ejemplos de agentes hormonales o antihormonales son estrógenos, progestágenos, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, inhibidores de la síntesis de enzimas prostáticas y suprarrenales, inhibidores del eflujo de membrana y proteínas de transporte de membrana,
- 55 gestágenos y antigestágenos, andrógenos y antiandrógenos. Es habitual una combinación de un antiandrógeno con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina para proporcionar un bloqueo total de los andrógenos.

- 60 Asimismo, se han desarrollado procedimientos alternativos para tratar enfermedades prostáticas. Algunos se basan en la aplicación intramuscular o subcutánea de formulaciones depot de liberación sostenida de fármacos que contienen el fármaco seleccionado como un componente. También se ha descrito la inyección intraprostática e intralesional repetida de compuestos terapéuticos. Estos procedimientos tienen las desventajas de producir una exposición sistémica prolongada a dosis elevadas de formulaciones o requieren inyecciones repetidas durante periodos sustanciales de tiempo, respectivamente.

65

Desventajas con las presentes terapias hormonales-antihormonales del cáncer de próstata

Los efectos secundarios frecuentes de las terapias hormonales/antihormonales administradas por vía sistémica son sofocos, pérdida de la libido o de la función eréctil, ganancia de peso, ginecomastia, inflamación hepática y osteoporosis. Estos molestos efectos secundarios siguen siendo grande obstáculos para las dosis hormonales y se deben equilibrar contra los beneficios a largo plazo.

El tratamiento antiandrogénico oral de uso más frecuente hoy en día es la bicalutamida (Casodex). Se usa en monoterapia para enfermedades no metastásicas. El espectro de efectos secundarios de todos los antiandrógenos usados en la clínica incluyen diarrea, aumento del tamaño de la mama, náuseas, impotencia, disminución de la libido, dolor abdominal, flatulencia, cansancio, astenia, osteoporosis y sudoración, y una disminución de la calidad de vida.

Estos efectos secundarios de la quimioterapia anticancerosa se deben, en gran medida, a los niveles elevados del fármaco activo en la circulación sistémica y diferentes tejidos fuera del tejido canceroso en la próstata. Es importante el hecho de que ninguno de estos efectos secundarios está relacionado, o mediado por, la acción local del fármaco en el tejido prostático.

A la luz de los procedimientos descritos anteriormente para el tratamiento del cáncer de próstata, existe la necesidad de procedimientos y formulaciones mejoradas para optimizar los efectos de los agentes antihormonales. Estos mejores tratamientos reducirían la necesidad de cirugía y de radioterapias y minimizarían el espectro de efectos secundarios.

No obstante, también el tratamiento farmacológico de muchos otros tipos de cáncer, así como otras enfermedades en el tejido blando en seres humanos y cualquier otro mamífero se beneficiaría de la formulación de liberación sostenida de la invención, tanto para liberación local como sistémica.

Ahora, como sustancia activa adecuada para usar en el tratamiento del cáncer de próstata, la 2-hidroxi-flutamida. En una composición farmacéutica de la invención, un perfil de liberación controlada para 2-hidroxi-flutamida, cumplirá la concentración terapéutica, que está dentro del intervalo 0,001-1000 mM, preferentemente 0,01-100 nM o, más preferentemente, 0,05-5,0 mM, y el tiempo de tratamiento para una dosis es de al menos 3-6 meses o más.

La sustancia activa se puede implantar en el tejido prostático a través de la uretra mediante cistoscopia convencional u otra técnica para inyección/implantación, tales como ultrasonidos, RM (resonancia magnética), rayos X, TC (tomografía computerizada), guía manual a través del recto etc.

La respuesta del tratamiento se puede controlar mediante análisis del PSA (antígeno específico de la próstata) en plasma (un biomarcador bien establecido de esta enfermedad), es decir los mismos sistemas diagnósticos usados en la práctica rutinaria en el control y seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata. Si un tratamiento local no disminuye los niveles de PSA, el riesgo de tejido metastático aumenta.

Con los ejemplos siguientes se pretende ilustrar la invención sin limitarla a ellos.

Breve descripción de las figuras

A continuación, la invención se ilustrará adicionalmente con mayor detalla con referencia a las figuras adjuntas.

Fig. 1: Imagen de microscopia óptica de superficies planas pulidas de una pella de sulfato cálcico-agua como en el Ejemplo 1. A un aumento de 50x no se ve porosidad.

Fig. 2: Imagen de microscopia óptica de superficies pulidas de una pella de sulfato cálcico-agua con bicarbonato sódico como en el Ejemplo 5. A un aumento de 50x se ven aberturas.

Fig. 3: Gráfico que muestra las concentraciones en plasma de 2-hidroxi-flutamida en plasma de perro tras tres dosis diferentes de 2-hidroxi-flutamida (H2, H3 y H4) en un implante de sulfato cálcico-agua en tejido de próstata de perro. Un perro (H1) se usó como control y recibió una dosis de un implante sin 2-hidroxi-flutamida.

Ejemplos**Ejemplo 1****Composiciones que tienen un contenido variable en agua**

Las composiciones basadas en sulfato cálcico, agua e hidroxiflutamida se prepararon mezclando polvo de sulfato cálcico hemihidrato ($\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) de Riedel de Haën (Nº CAS 10034- 76- 1), agua desionizada de laboratorio y polvo de 2-hidroxi-flutamida (HF). Las composiciones incluyen los siguientes:

Composición 1

<i>Ingrediente</i>	<i>Cantidad (g)</i>	<i>Concentración en la composición final (% en peso/peso)</i>
Sulfato cálcico	0,396	79,2
Hidroxiplutamida	0,004	0,8
Agua	0,100	20,0

Composición 2

<i>Ingrediente</i>	<i>Cantidad (g)</i>	<i>Concentración en la composición final (% en peso/peso)</i>
Sulfato cálcico	0,296	59,2
Hidroxiplutamida	0,004	0,8
Agua	0,200	40,0

Se prepararon pastas con dos contenidos de agua diferentes: Sulfato cálcico con el 20 % de agua y el 0,8 % de HF y sulfato cálcico con el 40 % de agua y el 0,8 % de HF.

5 Los materiales se prepararon como pellas con un tamaño de diámetro de 4 mm y un espesor de 1,0 mm. Se prepararon tres pellas de cada composición. Se dejó endurecer las pellas durante 1 hora después de su preparación. Cada pella se incubó individualmente en un tubo que contiene 10 ml de solución salina (concentración de 9 mg/ml) y se mantuvo en un baño de agua a 37 °C durante un total de 14 días. Se extrajo una muestra de 0,5 ml de la solución salina cada 24 horas y el volumen se sustituyó por 0,5 ml de solución salina fresca. La concentración de HF en la solución salina se midió en cada muestra con un procedimiento de HPLC con detección UV.

15 Las porosidades globales de ambas composiciones estaban entre el 30 y el 50 %, estimado con un microscopio electrónico de barrido Zeiss en secciones transversales de muestras desecadas.

Tras 4 días, la composición más rica en agua (40 %) había liberado un a media del 24 % y las muestras con un 20 % de agua habían liberado aproximadamente un 20 % de la HF. No obstante, tras 15 días, ambas composiciones habían liberado aproximadamente un 50 % de su HF.

20 Durante estos 15 días, la degradación del sulfato cálcico es insignificante.

En conclusión, la variación en el contenido en agua tiene un pequeño efecto mensurable sobre la velocidad de liberación durante la etapa inicial de la liberación. Un contenido elevado en agua produce, presumiblemente, una porosidad ligeramente superior, lo que podría explicar esta diferencia inicial. No obstante, no se pudieron medir diferencias en la porosidad. Después de liberar cantidades significativas de HF, no hay ninguna diferencia significativa en la velocidad de liberación.

Se cree que la liberación está controlada en gran medida por la difusión a través de la porosidad.

Ejemplo 2**Una composición que tiene un contenido variable de un agente hidrófilo modificador de la liberación**

35 Se prepararon las muestras como en el ejemplo 1 pero con la adición de metilcelulosa de Fluka (Nº de producto 64632). Antes de usar, la metilcelulosa se disolvió en agua desionizada a una concentración de 50 g por litro de agua. La solución se calentó hasta 70 °C para acelerar la disolución de la metilcelulosa. Se contempla que un gel de metilcelulosa-agua saturado se localiza en la microporosidad de la estructura de sulfato cálcico durante el curado de las pastas e inhibe o retrasa la difusión de la sustancia activa a través de la estructura microporosa. Se puede conseguir un efecto similar usando metilcelulosa en forma micronizada (que tiene un tamaño de partícula en el área de micrómetros o menos).

Se prepararon las composiciones con el 6 y el 14 % de celulosa, medidas en peso.

Composición 3

<i>Ingrediente</i>	<i>Cantidad (g)</i>	<i>Concentración en la composición final (% en peso/peso)</i>
Sulfato cálcico	0,266	53,2
Hidroxiplutamida	0,004	0,8
Metilcelulosa	0,030	6,0
Agua	0,200	40,0

Composición 4

<i>Ingrediente</i>	<i>Cantidad (g)</i>	<i>Concentración en la composición final (% en peso/peso)</i>
Sulfato cálcico	0,226	45,2
Hidroxiplutamida	0,004	0,8
Metilcelulosa	0,070	14,0
Agua	0,200	40,0

Tras 4 días, la liberación se redujo (véase el Ejemplo 1) a aproximadamente el 16 % para la composición con el 6 % de metilcelulosa y al 14 % para las muestras con el 14 % de celulosa. Después de 15 días, la liberación es de aproximadamente el 50 %, es decir del mismo orden de magnitud que para las composiciones sin celulosa en el ejemplo 1.

5 Se contempla que la metilcelulosa esté atrapada en la estructura porosa del sulfato cálcico y dificulta la difusión de la HF durante un estadio inicial, pero con el tiempo también la metilcelulosa se disuelve en la solución salina y, de acuerdo con ello, la hidrancia de la difusión causada por la celulosa cesa.

10 En conclusión, se puede usar una sustancia hidrosoluble, aunque lentamente soluble, como agente modificador de la liberación, especialmente si se desea disminuir la velocidad de liberación inicial.

Otros ensayos se centran en la absorción de agua en la porosidad de las pellas curadas, como medida de la penetración de agua de la composición.

15 **Ejemplo 3**

Una composición que tiene un contenido variable de un agente hidrófobo modificador de la liberación

20 Las pellas se prepararon como en el ejemplo 1. Las composiciones incluyen sulfato cálcico hemihidrato, agua desionizada y aceite de silicona de viscosidad 12,500 cp (tipo Med 420 de Nusil Technology). El aceite se dispersó primero en el agua desionizada mediante agitación pesada y se distribuyó además durante el masaje de la pasta formada.

25 La absorción de agua se evaluó como el incremento del peso de las pellas antes y después de empapar durante 10 minutos en agua desionizada y secadas cuidadosamente en un pañuelo de papel.

Las composiciones se prepararon con dos contenidos diferentes de aceite de silicona: 1 % y 10 % medido en peso.

Composición 5

<i>Ingrediente</i>	<i>Cantidad (g)</i>	<i>Concentración en la composición final (% en peso/peso)</i>
Sulfato cálcico	0,391	78,2
Hidroxiflutamida	0,004	0,8
Aceite de silicona	0,005	1,00
Agua	0,100	20,0

Composición 6

<i>Ingrediente</i>	<i>Cantidad (g)</i>	<i>Concentración en la composición final (% en peso/peso)</i>
Sulfato cálcico	0,346	69,2
Hidroxiflutamida	0,004	0,8
Aceite de silicona	0,050	10,0
Agua	0,100	20,0

30 Las pellas se curaron primero durante 1 hora y después se dejaron secar durante 24 horas en una autoclave de gel de sílice antes de analizar la absorción de agua.

35 Una pella sin aceite de silicona absorbe entre el 23 % y el 40 % de agua, medido en volumen y relacionado con el volumen de una pella. Una cantidad correspondiente al 1 % en peso/peso del aceite de silicona no afectó a la absorción de agua de forma que se pueda medir en estos ensayos. No obstante, una cantidad correspondiente al 10 % en peso/peso del aceite de silicona redujo la absorción de agua significativamente al 5-10 % medido en volumen.

40 Se cree que el aceite de silicona, si está bien disperso rellena la porosidad de las pellas curadas y repele la penetración del agua.

45 De acuerdo con lo anterior, la liberación de la sustancia activa de las pellas curadas disminuye en comparación con los resultados obtenidos en el ejemplo 2 usando un agente hidrófobo modificador de la enfermedad. En conclusión, se puede usar un agente hidrófobo modificador de la liberación para disminuir la velocidad de la liberación durante un periodo de tiempo prolongado.

Ejemplo 4

Una composición que tiene un contenido variable de un agente hidrófilo modificador de la liberación de baja solubilidad

50 Las pellas se prepararon como en el ejemplo 3, pero sin el aceite. En lugar del 6 % y el 18 % de silicato cálcico (correspondiente al 10 y 30 % en peso en relación con el polvo de sulfato cálcico) se añadió a las composiciones. Se prepararon las siguientes composiciones:

Composición 7

<i>Ingrediente</i>	<i>Cantidad (g)</i>	<i>Concentración en la composición final (% en peso/peso)</i>
Sulfato cálcico	0.266	53.2
Hidroxiplutamida	0.004	0.8
Silicato cálcico	0.030	6.0
Agua	0.200	40,0

Composición 8

<i>Ingrediente</i>	<i>Cantidad (g)</i>	<i>Concentración en la composición final (% en peso/peso)</i>
Sulfato cálcico	0,206	41,2
Hidroxiplutamida	0,004	0,8
Silicato cálcico	0,090	18,0
Agua	0,200	40,0

El mismo ensayo de absorción de agua que en el ejemplo 3 reveló que la adición de silicato cálcico reducía la absorción de agua hasta aproximadamente el 25-30 % para las composiciones con el 6 % en peso/peso de silicato cálcico y hasta aproximadamente el 15-20 % para las muestras con el 30 % en peso/peso de silicato cálcico.

5 Debido a la elevada capacidad de unión del agua, el silicato cálcico reaccionará con agua y formará un hidrato insoluble en forma de cristales. Estos cristales o materiales precipitados de otro modo se localizan en la estructura porosa de la pella de sulfato cálcico curado.

10 En conclusión, una sustancia cerámica hidratante hidrófila y con fuerte unión a agua que se puede transformar en una sustancia hidratada poco soluble en agua se puede usar como alternativa a las sustancias hidrófobas (tales como aceite de silicona mencionada anteriormente) como un agente modificador de la liberación.

Ejemplo 5**Composición que contiene un agente espumante**

La pasta de únicamente sulfato cálcico y un 40 % de agua se preparó como en el ejemplo 1 con un 40 % de agua. A 0,5 g de la pasta se añadió 1 mg de bicarbonato sódico y se mezcló completamente. La pasta se dejó para curar. Durante el curado se formó una estructura de tipo espuma. Este es el resultado del gas que genera bicarbonato, a medida que se humidifica.

25 El aspecto macroscópico de este material con espuma se caracterizó mediante aberturas que tienen un tamaño en el intervalo de 0,5-1,5 mm y una porosidad global del 60-80 %. Esta estructura abierta está a una escala mucho mayor que la microporosidad obtenida en los ejemplos 1-4 (en relación con el propio sulfato cálcico), véanse las Figuras 1 y 2 en el presente documento.

30 De acuerdo con lo anterior, es posible obtener un área de superficie aparente mayor y, de este modo, ajustar el área de superficie expuesta a fluidos corporales y, a su vez, a la erosión tras la administración en un cuerpo.

Ejemplo 6**Composición que contiene un agente espumante**

35 La pasta de únicamente sulfato cálcico y agua se preparó como en el ejemplo 1 con un 40 % de agua. A 0,5 g de las pastas se añadieron 10 g de peróxido de agua (concentración del 30 %). La pasta se dejó para curar y se formó una estructura de tipo espuma.

40 De un modo similar, como en el ejemplo 5, la porosidad macroscópica de este material de espuma se caracterizó por aberturas en el intervalo de 0,5-1,5 mm y una porosidad global del 60-80 %.

Ejemplo 7**Velocidades de erosión de la composición**

45 Se midió la velocidad de erosión/disolución en el tiempo para los cuerpos conservados en solución salina (9 mg/ml) a temperatura ambiente para tres composiciones diferentes. La primera composición (A) se preparó a partir de sulfato cálcico y agua en una proporción de 3 unidades de polvo y 2 unidades de agua en masa. Esto crea una estructura similar a la de la Figura 1.

50 Se preparó una segunda composición (B) basada en la composición anterior (A) pero con 1 mg de bicarbonato sódico. Esta composición tiene una gran porosidad abierta que se caracteriza por poros en el intervalo de 0,5-1,5 minutos de diámetro. La estructura es similar a la de la figura 2.

Se preparó una tercera composición (C) basándose en la composición (A) pero con una adición de 10 mg de aceite de silicona de una viscosidad de 12.500 cp (tipo Med 420 de Nusil Technology).

5 Con estas composiciones se conformaron monedas planas de 15 mm de diámetro y se dejaron curar durante 10 horas. Las monedas se dejaron en tubos de 50 ml con solución salina (9 mg/ml). La disolución de las monedas se midió pesando tras 24 horas, 48 horas, 4 días y 7 días. Antes de cada medición, las monedas se humedecieron y el exterior se secó con un pañuelo de papel seco. Las pérdidas relativas de peso fueron las siguientes:

Composición	Inicio del peso	24 h	48 h	4 días	7 días
A	1	0,988	0,938	0,912	0,889
B	1	0,9332	0,853	0,753	0,655
C	1	0,990	0,947	0,922	0,900

10 Los experimentos muestran que el área de superficie más grande de una estructura abierta o disgregada proporciona una velocidad de disolución/erosión más alta. El ejemplo también ilustra que la adición de aceite de silicona, que reduce la captación de agua como se ilustra en el Ejemplo 3, tiene un efecto muy pequeño sobre la velocidad de erosión. De acuerdo con esto, el sellado de la estructura microporosa de una cerámica y, por tanto, evitando la pérdida de cualquier sustancia activa de la misma, es un medio adecuado para controlar la liberación
15 global de la sustancia activa de la composición, es decir por medio de erosión.

Ejemplo 8

Procedimiento para evaluar las velocidades de liberación de las composiciones

20 Este ejemplo describe un procedimiento adecuado para la evaluación de la velocidad de liberación a partir de composiciones de la invención.

25 La composición de acuerdo con el ejemplo 1, composición 2, con tres concentraciones diferentes de 2-hidroxi-flutamida (HT), se analizó en un estudio con perros. El perfil de concentración de la HT en tejido prostático en perros macho tras la administración local de la composición se investigó a diferentes puntos de tiempo. Asimismo, en un perro se implantó un implante de referencia sin HT.

30 A tres perros macho se les administró 30, 60 o 120 mg de 2-hidroxi-flutamida mediante un sistema de liberación local de un implante en el tejido prostático; el tiempo total de la implantación fue de 3 semanas.

35 El sistema de liberación de fármaco del implante se insertó localmente en el tejido de la próstata mediante la inserción agujas estériles en el recto con guía ultrasónica. Durante el procedimiento de inserción los animales estaban bajo anestesia.

Se tomaron muestras de sangre todos los días durante la primera semana y, después, al menos una vez a la semana durante las semanas restantes. Las muestras de plasma se recogieron en tubos con EDTA y el plasma se transfirió a microtubos de 2 ml (criotubos estériles de Sarstedt; N° 694.005).

40 La cuantificación del fármaco parental, 2-hidroxi-flutamida, en muestras de plasma y de tejido, se realizó mediante análisis HPLC-EM.

45 Los gráficos de la Figura 3 muestran las concentraciones en plasma de 2-hidroxi-flutamida en plasma de perro tras tres dosis diferentes de 2-hidroxi-flutamida como implante en tejido de próstata de perro (H2, H3 y H4). El perro 1 (H1) se usó como control y recibió solo una dosis de un implante sin 2-hidroxi-flutamida.

Los perfiles de plasma extendidos en 3-6 días muestran que las velocidades de liberación de 2-hidroxi-flutamida se correlacionan bien con las velocidades de liberación *in vitro* del Ejemplo 1.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, en donde el procedimiento comprende dispersar una mezcla de
- 5 i) una o más cerámicas hidratantes biodegradables en forma de polvo; y
ii) uno o más agentes expansores, en donde el agente expansor es un agente formador de gas; en
iii) un medio acuoso;
- 10 en el que la mezcla de i) y ii) o iii) comprende además
- iv) uno o más antiandrógenos seleccionados de flutamida, hidroxiflutamida, ciproterón, nilutamida o bicalutamida;
- y en donde la composición farmacéutica, cuando se solidifica, tiene una estructura perforada, siendo dicha
- 15 estructura perforada una estructura de tipo espuma con aberturas, en donde al menos un 50 % o más tiene una anchura mayor de al menos aproximadamente 0,1 mm.
2. Composición farmacéutica que se puede obtener mediante un procedimiento definido en la reivindicación 1 para uso parenteral.
- 20
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la cerámica hidratante biodegradable se selecciona del grupo que consiste en sulfato de calcio no hidratado o sulfato de calcio hidratado, fosfato de calcio; carbonato de calcio; fluoruro de calcio; silicato de calcio; sulfato de magnesio; fosfato de magnesio; carbonato de magnesio; fluoruro de magnesio; silicato de magnesio; sulfato de bario; fosfato de bario; carbonato de bario; fluoruro de bario, silicato de bario o mezclas de los mismos.
- 25
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-3, en la que el agente expansor es un agente formador de gas seleccionado del grupo que consiste en carbonatos de metales alcalinos, incluyendo carbonato sódico y carbonatos potásicos; hidrogeno carbonatos de metales alcalinos incluyendo hidrógeno carbonato sódico e hidrógeno carbonato potásico; y peróxido de hidrógeno.
- 30
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 2-4, en la que la concentración del agente expansor en la composición es al menos el 0,1 % en peso/peso o al menos el 0,2 % en peso/peso, al menos el 0,3 % en peso/peso, al menos el 0,4 % en peso/peso o al menos el 0,5 % en peso/peso o del 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso/peso, o del 0,1 % al 5 % en peso/peso, de 0,1 % al 2,5 % en peso/peso o del 0,1 % al 1 % en peso/peso.
- 35
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 2-5, en la que la concentración del medio acuoso sorbido es de, como máximo, el 60 % o como máximo el 50 % en peso/peso, como máximo el 45 % en peso/peso, como máximo el 40 % en peso/peso o como máximo el 30 % en peso/peso de la composición total.
- 40



Fig. 1

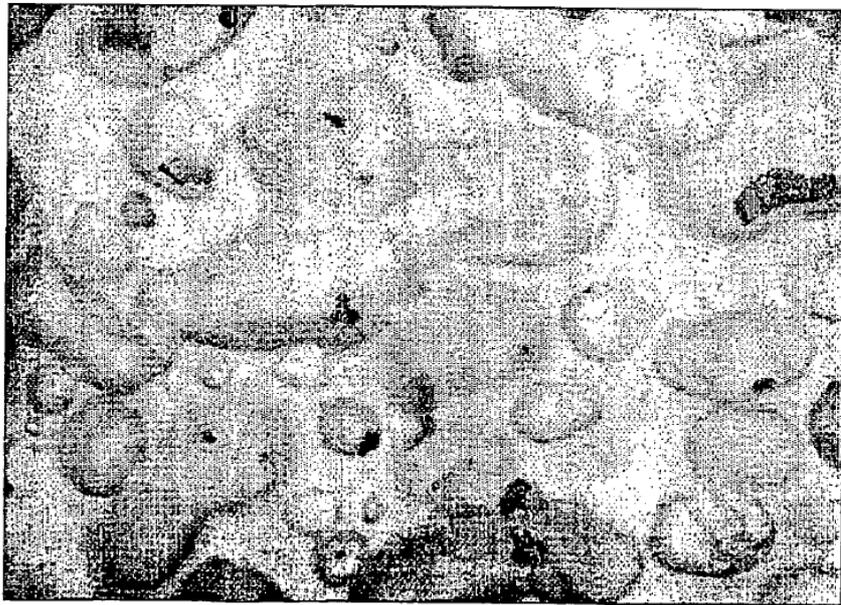


Fig. 2

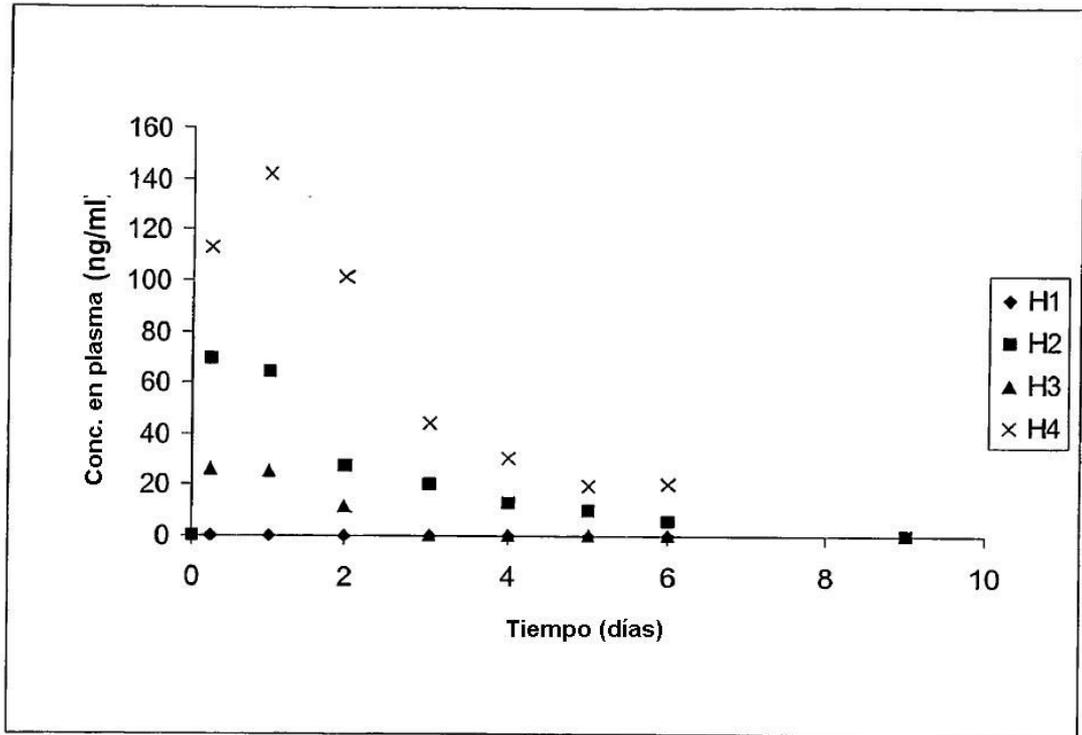


Fig. 3