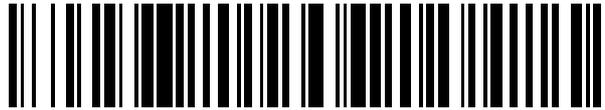


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 962**

51 Int. Cl.:

A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61L 27/44 (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2009 E 09764455 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2376135**

54 Título: **Uso de carboximetilcelulosa para controlar la capacidad de eyección y el tiempo de solidificación de composiciones que comprenden una o más cerámicas biorreabsorbibles**

30 Prioridad:

27.11.2008 DK 200801674

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

17.09.2015

73 Titular/es:

**LIDDS AB (100.0%)
Virdings Allé 32 B
754 50 Uppsala, SE**

72 Inventor/es:

**AXÉN, NIKLAS;
LENNERNÄS, HANS;
MALMSTEN, LARS ÅKE y
CARLSSON, ANDERS**

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 545 962 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

Uso de carboximetilcelulosa para controlar la capacidad de eyección y el tiempo de solidificación de composiciones que comprenden una o más cerámicas biorreabsorbibles

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de carboximetilcelulosa, particularmente carboximetilcelulosa sódica u otras sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos de carboximetilcelulosa, para controlar el tiempo de solidificación de composiciones que comprenden una o más cerámicas biorreabsorbibles, particularmente un sulfato de calcio hidratable, con el fin de facilitar la preparación de una composición lista para usar para la inserción en el cuerpo mediante inyección. Particularmente, la presente invención proporciona composiciones que tienen un intervalo específico de razones en peso entre la cantidad de carboximetilcelulosa (expresada como carboximetilcelulosa sódica) y la cantidad de una cerámica biorreabsorbible hidratable (expresada como sulfato de calcio hemihidratado) en una composición lista para usar. Además, la presente invención proporciona composiciones que tienen propiedades adecuadas para la manipulación de las composiciones antes, durante y después de la administración a un mamífero, particularmente un ser humano. Por tanto, antes de la administración, se prepara fácilmente una composición lista para usar mediante el mezclado de una composición que comprende una o más cerámicas biorreabsorbibles con un líquido que comprende la carboximetilcelulosa sódica. La composición lista para usar obtenida debe tener una viscosidad que no sea ni demasiado alta (lo que podría hacer que la composición lista para usar fuese imposible de administrar mediante inyección) ni demasiado baja (lo que podría provocar dificultades en la obtención de una dispersión homogénea de la cerámica biorreabsorbible hidratable), es decir el uso de carboximetilcelulosa sódica confiere suficiente viscosidad, excelente dispersabilidad y, además, conduce a un tiempo de solidificación que está equilibrado entre la necesidad de manipular la composición lista para usar como composición líquida antes de la administración y una solidificación relativamente rápida después de haberse administrado la composición lista para usar al sitio diana y, si es necesario, se extiende de manera adecuada en el sitio diana. Después de la administración, la composición lista para usar debe solidificar a una velocidad tal que la composición permanezca en el sitio de inyección en el que se administra. Un tiempo de solidificación demasiado largo puede dar como resultado que la composición se distribuya de un modo incontrolado. Debido a la presión interna que se forma en el órgano al que se administra la composición lista para usar según la presente invención, será necesario tener un tiempo de solidificación relativamente corto de la composición para evitar el desplazamiento de la composición, por ejemplo, fuera del sitio/orificio de inyección.

10

15

20

25

30

35

Antecedentes

35

40

45

50

55

60

65

Se han usado durante muchos años cerámicas para aplicaciones locales, por ejemplo, como relleno de cavidades óseas en la práctica clínica o en diferentes formas de sistemas de administración de fármacos para terapia de administración controlada y/o dirigida. Muchas de las cerámicas usadas son biorreabsorbibles (o biodegradables) y se han descrito diversas cerámicas basadas en sales de calcio, tales como sistemas de fosfato de calcio o sulfato de calcio. Estas cerámicas se denominan a menudo cerámicas hidratables o de hidratación, debido a su capacidad para reaccionar químicamente con agua para solidificar formando hidratos. Algunas cerámicas de hidratación se consideran estables en un entorno biológico, por ejemplo, hidroxiapatita y silicatos de calcio.

Las cerámicas biorreabsorbibles tienen muchas propiedades favorables para su uso como implantes o en aplicaciones de liberación controlada en formulaciones farmacéuticas en comparación con, por ejemplo, polímeros (tales como poli(ácidos lácticos) y poli(ácidos láctico-co-glicólico)) por su biocompatibilidad y capacidad de biorreabsorción. En general, las cerámicas biorreabsorbibles no son tóxicas y se basan en moléculas que aparecen normalmente en los tejidos vivos de mamíferos. El sulfato de calcio es particularmente atractivo puesto que es un material reabsorbible y biocompatible, es decir desaparece con el tiempo.

En general, se prepara una composición mediante el mezclado de cerámica hidratable, tal como sulfato de calcio, con agua y, por ejemplo, un medicamento o una matriz ósea para proporcionar una pasta que va a implementarse como tal o en una forma sólida. Para minimizar la cirugía, es deseable inyectar la pasta en el cuerpo u órgano a través de una cánula de pequeño tamaño. Sin embargo, el mezclado de sulfato de calcio y agua da como resultado un rápido comienzo de la solidificación, lo que reduce el tiempo del que dispone el cirujano para aplicar la pasta antes de que solidifique, y hace también difícil en la práctica eyectar la pasta a través de una cánula de pequeño tamaño. Con el fin de minimizar la intervención quirúrgica, es deseable lograr una composición que tiene un tiempo de solidificación prolongado, y una capacidad de eyección prolongada desde una cánula de pequeño tamaño, mediante lo cual la composición puede implantarse en el cuerpo sin cirugía, o únicamente con cirugía mínima.

El objetivo de la presente invención es preparar una composición que pueda inyectarse a través de una pequeña cánula en el cuerpo de un sujeto, y composición que tiene un tiempo de solidificación prolongado.

Los inventores hallaron que esto puede lograrse usando una composición que comprende una disolución acuosa de carboximetilcelulosa, particularmente la sal de sodio (Na-CMC), sulfato de calcio hemihidratado ($\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$), y partículas de sulfato de calcio dihidratado ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).

65

Na-CMC se usa comúnmente como espesante, aglutinante, estabilizador y agente de suspensión en diversas formas de composiciones. Sin embargo, los inventores de la presente invención han hallado que es posible controlar tres parámetros importantes de una composición mediante pequeños ajustes de la concentración de Na-CMC; concretamente la miscibilidad del polvo de sulfato de calcio hemihidratado con agua; la capacidad de eyección de la pasta formada a través de una aguja fina, cánula y/o cánula de biopsia; y el retardo del tiempo de solidificación de la pasta.

Un aspecto importante de esta composición es que Na-CMC está en una forma acuosa antes de que se mezcle con $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$. Puesto que Na-CMC se solubiliza en agua lentamente, la forma acuosa puede obtenerse mediante el mezclado de Na-CMC con agua, agitando esta mezcla durante unas cuantas horas. La disolución acuosa de Na-CMC disuelta por completo se mezcla entonces con $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ justo antes del uso de la pasta resultante. Opcionalmente, la disolución acuosa de Na-CMC puede esterilizarse en autoclave y posiblemente también mediante esterilización por filtración, si la viscosidad no es demasiado alta. Se considera que Na-CMC se disuelve por completo en un medio cuando se observa una disolución termodinámicamente estable transparente clara.

Además, también puede proporcionarse Na-CMC en forma seca, preferiblemente como una película delgada o un polvo secado por congelación. En cualquier caso, si se usa Na-CMC u otra carboximetilcelulosa, es importante garantizar que la carboximetilcelulosa se disuelve relativamente rápido. Normalmente, Na-CMC tiene una velocidad de disolución relativamente lenta, lo que significa que las propiedades de Na-CMC no pueden utilizarse en el plazo de los 5-15 min disponibles desde el establecimiento de la composición lista para usar y hasta la inyección y solidificación de la composición. Por consiguiente, si se emplea carboximetilcelulosa en forma seca, debe estar o bien en forma de polvo micronizado, polvo liofilizado o bien como una película delgada. Otra posibilidad podría ser incorporar un agente humectante en la composición, siempre que un agente de este tipo no tenga ningún impacto negativo sobre la composición lista para usar.

Al hacer esto, los inventores han logrado una composición que les permite controlar el tiempo de solidificación y también permite la inyección desde una pequeña aguja en una jeringa. Además, se ha hallado que esta composición conserva una miscibilidad aceptable. Además, la composición no requiere ninguna adición de ácido o disolución ácida, tal como ácido acético acuoso, para controlar el tiempo de solidificación.

En el documento US 2006/205652 se da a conocer una composición en forma de una pasta, un gel o un líquido para la administración de análogos sintéticos de factor de crecimiento de unión a heparina para la reparación de hueso o cartílago. En algunos aspectos de la invención, la composición puede comprender un compuesto de sulfato de calcio y Na-CMC (agente gelificante). Sin embargo, las composiciones de sulfato de calcio dadas a conocer en los ejemplos no están en forma hidratable ya que se emplea sulfato de calcio dihidratado. Además, en los ejemplos dados a conocer se usa un tensioactivo (Pluronic) en las disoluciones de Na-CMC.

El documento EP1208850 da a conocer una pasta de liberación sostenida de promotor de la osteogénesis que comprende un promotor de la osteogénesis, un componente de calcio y un agente de aumento de la viscosidad. No hay ningún ejemplo que muestre una composición lista para usar que contenga una cerámica de sulfato de calcio hidratable (por ejemplo, sulfato de calcio hemihidratado) y Na-CMC.

En el documento WO 2007/104549 se da a conocer una composición altamente densificada que comprende, por ejemplo, sulfato de calcio en forma de un sulfato de calcio hemihidratado y un agente gelificante o de hinchamiento que puede incluir Na-CMC para el tratamiento de hiperplasia prostática benigna. Sin embargo, no hay ningún ejemplo que muestre una composición lista para usar que contenga una cerámica de sulfato de calcio hidratable con Na-CMC, sólo ejemplos en los que se usa metilcelulosa junto con ácido acético. En el documento WO 2004/000334 se describe una composición de sustituto de injerto óseo que puede comprender sulfato de calcio, una disolución de mezclado, tal como agua estéril, y un material plastificante. Sin embargo, no se proporcionan ejemplos de una combinación de Na-CMC y sulfato de calcio.

El documento JP56026756 da a conocer y comenta un método para producir yeso alfa hemihidratado que contiene carboximetilcelulosa a alta presión para dar como resultado un yeso alfa hemihidratado seco. Los tiempos de solidificación dados a conocer son del orden de 1 hora o más y además es un objeto del documento JP56026756 presentar estructuras de yeso que tienen una estructura ligera (inclusión de burbujas porosas) con una estabilidad muy alta del orden de 6 meses o más en agua. Sin embargo, no hay ninguna divulgación de ningún método o composición según la presente invención ya que no es un objeto de la presente invención producir $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ seco que contiene carboximetilcelulosa.

Por tanto, por lo que conocen los inventores, nadie ha descrito una composición que comprenda Na-CMC, sulfato de calcio hemihidratado y sulfato dihidratado que, mediante ajustes específicos de la concentración de Na-CMC en la composición, proporcione una buena miscibilidad del polvo de sulfato de calcio hemihidratado con un medio acuoso (por ejemplo, agua), una capacidad de eyección aceptable de la pasta formada a través de una aguja fina y retardo suficiente del tiempo de solidificación de la pasta para permitir la manipulación y administración de la composición lista para usar sin una prolongación innecesaria de la solidificación para evitar la extensión o aclaramiento inapropiados desde el sitio de administración.

Descripción detallada de la invención

En la presente invención, tal como se define mediante las reivindicaciones, se describe una composición farmacéutica que comprende una mezcla de sulfato de calcio y carboximetilcelulosa que da lugar a un tiempo de solidificación prolongado, mientras que al mismo tiempo puede conservar una miscibilidad aceptable de la pasta formada, así como una capacidad de eyección aceptable a través de una jeringa con una pequeña cánula.

En particular, la composición comprende sulfato de calcio hemihidratado y la sal de sodio de carboximetilcelulosa (Na-CMC). Los inventores han hallado que mediante pequeños ajustes de la cantidad de Na-CMC añadida a una composición de este tipo, es posible controlar el proceso de solidificación del sulfato de calcio hemihidratado (es decir, $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Además, la viscosidad se potencia mediante la adición de Na-CMC y, por tanto, mejora la capacidad de eyección desde una jeringa con una aguja/cánula de pequeño tamaño.

También se prevé que puedan emplearse otras sales de carboximetilcelulosa en la presente invención, tales como, por ejemplo, de metal alcalino (Li, K, Na) o metales alcalinotérreos (Ca, Mg, Sr) de carboximetilcelulosa, siempre que sean solubles en agua y aceptables para su inyección en un mamífero, particularmente un ser humano.

Además, los inventores han hallado sorprendentemente que una composición que comprende sulfato de calcio hemihidratado completamente hidratado (es decir, sulfato de calcio dihidratado) y Na-CMC puede eyectarse de manera fiable a través del orificio de una jeringa que tiene opcionalmente una cánula de tamaño, tal como, por ejemplo, 6G, 8G, 9G, 10G, 11G, 12G, 13G, 14G, 16G, 19G, 20G, 21G, 22G, 23G, 24G y 26G. Esto implica que Na-CMC no sólo actúa como retardante del curado, modificador de la viscosidad, sino que también tiene un efecto dispersante, en el que Na-CMC demuestra ser particularmente útil como aditivo en, por ejemplo, el uso terapéutico para la administración de composiciones mediante cánula o tubos finos. En el contexto de una aplicación médica, esto es particularmente importante ya que esta característica de Na-CMC permitirá que se administre una cantidad precisa de la composición sin correr riesgos de una interrupción del procedimiento debido al curado parcial de la composición que da como resultado una interrupción de la administración.

El tiempo de solidificación y la capacidad de eyección son dos parámetros muy importantes para un cirujano cuando se implanta dicha composición en el cuerpo de un sujeto. Cambiando la cantidad de Na-CMC en forma de una disolución acuosa, añadida a la composición, es posible que el cirujano ajuste la solidificación en el plazo de un intervalo de tiempo adecuado (por ejemplo, 5-15 minutos) lo que permite suficiente tiempo para aplicar apropiadamente la composición antes de que se vuelva sólida. Al mismo tiempo, es posible aplicar la composición a través de una aguja fina (por ejemplo, 15G o más fina) debido a la capacidad de eyección de las composiciones. Por tanto, la capacidad de eyección permite que el cirujano aplique la composición al interior del cuerpo u órgano sin cirugía, o con cirugía invasiva mínima únicamente. Puesto que el tiempo hasta el 100% de solidificación puede ser difícil de medir, los presentes inventores aplican una medida para la capacidad de eyección con el fin de evaluar las propiedades de solidificación de una composición de la invención. Por tanto, en el presente contexto, en algunos casos se considera que el tiempo para la solidificación es el tiempo en el que la composición ya no puede eyectarse desde una jeringa específica. En otros casos, la mezcla puede no haber solidificado pero es posible que no pueda eyectarse. La prueba se describe en detalla en el presente documento.

Una ventaja adicional del uso de disoluciones acuosas de Na-CMC (u otras sales de carboximetilcelulosa, véase anteriormente) como diluyente para sulfato de calcio hemihidratado es que proporciona buena dispersabilidad, lo que afecta a la miscibilidad del sulfato de calcio hemihidratado con agua.

Los presentes inventores han hallado que la cantidad de carboximetilcelulosa empleada es importante para la característica mencionada anteriormente, especialmente es posible obtener un equilibrio adecuado del tiempo de solidificación, la capacidad de eyección, la dispersabilidad y la viscosidad cuando se usa carboximetilcelulosa (o una sal de la misma, particularmente Na-CMC) en una ventana de concentración estrecha expresada como una razón en peso entre la carboximetilcelulosa (expresada como Na-CMC) y el sulfato de calcio hemihidratado en la composición lista para usar final.

También son de interés para la invención mezclas de carboximetilcelulosa sódica y metilcelulosa. Se realizan adiciones de metilcelulosa para aumentar la viscosidad de los diluyentes sin afectar al tiempo de capacidad de eyección.

En el presente contexto, se usa el término composición "lista para usar" para indicar una composición obtenida mediante el mezclado de un primer componente que comprende una composición con un sulfato de calcio hidratable, particularmente sulfato de calcio hemihidratado, con un segundo componente que comprende una disolución acuosa de carboximetilcelulosa (o una sal de la misma, particularmente Na-CMC). La composición lista para usar está en forma líquida, es decir está en una forma transitoria en la que el sulfato de calcio hidratable está captando agua del medio acuoso para convertir el hemisulfato en sulfato de calcio completa o parcialmente hidratado (es decir, sulfato de calcio completamente hidratado es sulfato de calcio dihidratado) y cambiando de ese modo la composición de una composición líquida a una composición sólida. La forma transitoria puede considerarse como una pasta, es decir una suspensión viscosa. Sin embargo, la existencia de la composición lista para usar en

forma líquida debe durar un periodo de tiempo suficiente que permita al personal médico garantizar un mezclado apropiado de los dos componentes y que permita la administración de toda la composición lista para usar en el plazo de al menos aproximadamente 5 a como máximo aproximadamente 15 minutos.

5 Por otro lado, el tiempo para la solidificación de la composición lista para usar no debe ser demasiado largo. Es importante que la composición lista para usar alcance la diana dentro del cuerpo (por ejemplo, mediante administración directamente al órgano diana) y que solidifique en el sitio. Otro aspecto importante es que si el tiempo de solidificación es demasiado largo, existe el riesgo de que la composición comience a derramarse fuera del orificio/sitio de inyección lo que conducirá a una dosificación inexacta del principio activo. Puede ser deseable una
10 cierta extensión de la composición en el sitio diana con el fin de distribuir la composición en el órgano diana, pero si el tiempo de solidificación se vuelve demasiado largo, surgirá un riesgo con respecto al aclaramiento no deseado del órgano diana y el posible transporte de la composición a sitios no deseados dentro del cuerpo, donde solidifica entonces .

15 El sulfato de calcio dihidratado actúa como acelerador de la hidratación (solidificación) de sulfatos de calcio hemihidratados. Por tanto, las composiciones que contienen mezclas de sulfatos de calcio hemihidratados y sulfatos de calcio dihidratados solidifican muy rápidamente y es necesario un retardante eficaz. Esto es un aspecto importante de la presente invención ya que las composiciones dadas a conocer en el presente documento tienen un principio activo farmacéutico mezclado con partículas de sulfato de calcio dihidratado.

20 En el presente contexto, un tiempo de solidificación adecuado es de desde aproximadamente 5 min hasta aproximadamente 15 min, o más largo, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 5 min hasta aproximadamente 20 min. En casos específicos, dependiendo del órgano diana en cuestión, pueden ser útiles tiempos de solidificación más largos. Sin embargo, no se espera que un tiempo de solidificación de más de 1 hora sea adecuado. Por tanto, el tiempo de solidificación puede ser de desde aproximadamente 5 min hasta
25 aproximadamente 25 min, tal como desde aproximadamente 5 min hasta aproximadamente 30 min, tal como desde aproximadamente 5 min hasta aproximadamente 35 min, tal como desde aproximadamente 5 min hasta aproximadamente 40 min, tal como desde aproximadamente 5 min hasta aproximadamente 45 min, tal como desde aproximadamente 5 min hasta aproximadamente 50 min o desde aproximadamente 5 min hasta aproximadamente 1
30 hora, después del mezclado de los componentes mencionados anteriormente (es decir, hemisulfato de calcio, una carboximetilcelulosa de Na disuelta en un medio acuoso y sulfato de calcio dihidratado). El punto en el tiempo decisivo es cuando la composición lista para usar ya no puede administrarse mediante una jeringa equipada con una aguja 15G, o cualquier otro tamaño de aguja apropiado, tal como 17G (17G = 1,5 mm de diámetro externo y 1,3 mm de diámetro interno) o 18G (18G = 1,3 de diámetro externo y 1,0 mm de diámetro interno). Otros tamaños de aguja
35 que pueden ser de importancia en el uso de composiciones según presente invención son tales como, por ejemplo, 6G, 8G, 9G, 10G, 11G, 12G, 13G, 14G, 16G, 19G, 20G, 21G, 22G, 23G, 24G y 26G. Tal como se comentó anteriormente en el presente documento, el tiempo de capacidad de eyección puede diferir del tiempo de solidificación ya que una pasta lista para usar puede no haber solidificado pero ya es imposible de eyectar. Por tanto, en el presente contexto, el tiempo de solidificación se determina midiendo el punto en el tiempo en el que una
40 composición lista para usar no puede administrarse mediante un orificio específico de una jeringa (tal como se describe en detalle en el presente documento).

En el presente contexto, el término “hidratación” se refiere al proceso químico de transformación de, por ejemplo, sulfato de calcio hemihidratado en sulfato de calcio dihidratado. El proceso de hidratación se inicia normalmente
45 mediante la adición de un medio acuoso al sulfato de calcio hemihidratado y dependiendo de la cantidad de agua añadida y la cantidad de sulfato de calcio hemihidratado, la hidratación puede ser parcial o completa. En el presente contexto, el término “parcialmente hidratado” pretende indicar una cerámica en la que la cantidad de medio acuoso añadida corresponde a al menos aproximadamente el 20% de la cantidad estequiométrica necesaria para hidratar la una o más cerámicas hidratables y biorreabsorbibles, mientras que el término “completamente hidratado” pretende
50 indicar una cerámica en la que la cantidad de medio acuoso añadida corresponde a como máximo aproximadamente el 90%, tal como, por ejemplo, como máximo el 95%, como máximo aproximadamente el 99% o como máximo el 100% de la cantidad estequiométrica necesaria para hidratar la una o más cerámicas hidratables y biorreabsorbibles.

55 *Capacidad de eyección*

En el presente contexto, el término “capacidad de eyección” de una composición pretende significar que la composición en una jeringa puede pasar a través del orificio de la jeringa equipada opcionalmente con una cánula o aguja de tamaño, tal como, por ejemplo, 6G, 8G, 9G, 10G, 11G, 12G, 13G, 14G, 16G, 19G, 20G, 21G, 22G, 23G,
60 24G, 25G o 26G o tubos flexibles. En el presente contexto, la capacidad de eyección se somete a prueba mezclando una disolución acuosa de Na-CMC y CaSO₄ (hemihidratado junto con dihidratado que está compactado) en las cantidades descritas en el presente documento, colocando la mezcla resultante en una jeringa de plástico y eyectando la mezcla/suspensión espesa a mano. Se considera que la mezcla/suspensión espesa puede eyectarse cuando no hay atascamiento u obstrucción de la mezcla que impida que pase a través del orificio mediante una
65 fuerza moderada de tal modo que se permita que un médico eyecte la mezcla a mano.

Por consiguiente, tal como se describe en el presente documento, mediante el mezclado de una cantidad de una disolución acuosa de Na-CMC con sulfato de calcio seco (hemihidratado que comprende sulfato de calcio dihidratado como partículas compactadas) en intervalos de desde 0,1 mg - 8 mg de Na-CMC/g de CaSO₄, tal como, por ejemplo, 0,1 mg - 6 mg de Na-CMC/g de CaSO₄, 0,1 - 4 mg de Na-CMC/g de CaSO₄, 0,1 - 3 mg de Na-CMC/g de CaSO₄, 0,1 - 2 mg de Na-CMC/g de CaSO₄, 0,1 - 1 mg de Na-CMC/g de CaSO₄ o 0,1 - 0,5 mg de Na-CMC/g de CaSO₄ o en R_{opt}, tal como se describe a continuación, después de eso mediante la agitación vigorosa opcionalmente con una espátula y adicionalmente mediante el tratamiento de la mezcla con sonicación en un baño de agua a una temperatura de aproximadamente 40°C durante menos de 1 minuto. Si la mezcla resultante satisface los criterios establecidos anteriormente, se considera que la mezcla puede eyectarse cuando puede eyectarse a través de una cánula 17G.

Además, en el presente contexto, el término “tiempo de capacidad de eyección” pretende significar el tiempo durante el cual la composición lista para usar puede eyectarse a través del orificio de, por ejemplo, una jeringa opcionalmente equipada con una cánula o aguja o tubos flexibles. Mediante las composiciones mencionadas anteriormente, el tiempo de capacidad de eyección es de desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 15 min, o más largo, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 5 min a aproximadamente 20 min, tal como de aproximadamente 5 min a aproximadamente 25 min, tal como de aproximadamente 5 min a aproximadamente 30 min, tal como de aproximadamente 5 min a aproximadamente 35 min, tal como de aproximadamente 5 min a aproximadamente 40 min, tal como de aproximadamente 5 min a aproximadamente 45 min, tal como de aproximadamente 5 min a aproximadamente 50 min o de aproximadamente 5 min a aproximadamente 1 hora.

Capacidad de dispersión/miscibilidad

En el presente contexto, el término “capacidad de dispersión”, “dispersabilidad” o “miscibilidad” pretende significar la capacidad de dos o más componentes para poder dispersarse uno en otro para formar una dispersión o suspensión. En presente invención, el sulfato de calcio está habitualmente en una forma de polvo antes de mezclarse con la disolución acuosa de Na-CMC. Una alta capacidad de dispersión da como resultado un buen mezclado/contacto entre los dos componentes con poca o ninguna cantidad de grumos formados en la disolución final y, por tanto, representa una aglomeración baja o ausente. También pretende significar que después del mezclado de la disolución acuosa de Na-CMC y sulfato de calcio hay una sedimentación muy lenta de cualquier partícula y, por tanto, la mezcla resultante permanece homogénea desde el momento del mezclado de los componentes hasta que se cura la mezcla resultante. En uso médico, cuando se administra una mezcla a través de una jeringa, esto es importante ya que una alta capacidad de dispersión no dará como resultado apelmazamiento en la parte inferior de la jeringa dando como resultado el atascamiento de la mezcla. Además, un efecto de la alta dispersabilidad en este caso es que la cantidad de agua puede reducirse mientras que al mismo tiempo da como resultado una suspensión homogénea manipulable/que puede eyectarse.

Por consiguiente, tal como se describe en el presente documento mediante el mezclado de una cantidad de una disolución acuosa de Na-CMC con sulfato de calcio seco (hemihidratado que comprende sulfato de calcio dihidratado como partículas compactadas) en intervalos de desde 0,1 mg - 8 mg de Na-CMC/g de CaSO₄, tal como, por ejemplo, 0,1 mg - 6 mg de Na-CMC/g de CaSO₄, 0,1 - 4 mg de Na-CMC/g de CaSO₄, 0,1 - 3 mg de Na-CMC/g de CaSO₄, 0,1 - 2 mg de Na-CMC/g de CaSO₄, 0,1 - 1 mg de Na-CMC/g de CaSO₄ o 0,1 - 0,5 mg de Na-CMC/g de CaSO₄ o en R_{opt}, tal como se describe a continuación, después de eso mediante la agitación vigorosa opcionalmente con una espátula y adicionalmente mediante el tratamiento de la mezcla con sonicación en un baño de agua a una temperatura de aproximadamente 40°C durante menos de 1 minuto. Si no se observa visualmente sedimentación evidente en la mezcla resultante, se considera que la mezcla tiene una dispersabilidad adecuada según la invención.

Curado y solidificación

En el presente contexto, el término “tiempo de solidificación”, “tiempo de fraguado”, “tiempo de curado” o “tiempo de endurecimiento” pretende significar el periodo de tiempo desde que las composiciones según la invención se forman inicialmente hasta que se hidratan o curan completamente. En el presente contexto, se considera que el tiempo de solidificación es el tiempo que comienza desde el mezclado de los componentes de la composición hasta que dicha mezcla forma un cuerpo sólido no deformable plásticamente.

Por consiguiente, mediante el mezclado de una disolución acuosa de Na-CMC con sulfato de calcio seco (hemihidratado que comprende sulfato de calcio dihidratado como partículas compactadas) en intervalos de desde 0,1 mg - 8 mg de Na-CMC/g de CaSO₄, tal como, por ejemplo, 0,1 mg - 6 mg de Na-CMC/g de CaSO₄, 0,1 - 4 mg de Na-CMC/g de CaSO₄, 0,1 - 3 mg de Na-CMC/g de CaSO₄, 0,1 - 2 mg de Na-CMC/g de CaSO₄, 0,1 - 1 mg de Na-CMC/g de CaSO₄ o 0,1 - 0,5 mg de Na-CMC/g CaSO₄ o en R_{opt}, tal como se describe a continuación, después de eso mediante la agitación vigorosa opcionalmente con una espátula y adicionalmente mediante el tratamiento de la mezcla con sonicación en un baño de agua a una temperatura de aproximadamente 40°C durante menos de 1 minuto, se considera como el tiempo de solidificación, el tiempo que pasa durante el transcurso de tiempo del mezclado de los componentes anteriores hasta que la mezcla resultante constituye un cuerpo sólido indeformable plásticamente.

Viscosidad

Mediante el término “viscosidad” quiere decirse la viscosidad dinámica o absoluta (a 20°C y presión normal) que es una medida de la resistencia de un fluido que está deformándose mediante o bien tensión de cizallamiento o bien tensión extensional. Por tanto, la “viscosidad” describe la resistencia interna a fluir de un fluido y puede considerarse como una medida de la fricción del fluido. En consecuencia, cuanto menos viscoso es alto, mayor es su facilidad de movimiento (fluidez). En el presente contexto los intervalos de viscosidad relevantes son de desde aproximadamente 10-10.000 mPas, tales como, por ejemplo, 20-9000 mPas, tales como, por ejemplo, aproximadamente 30-8000 mPas, tales como, por ejemplo, aproximadamente 40-7000 mPas, tales como, por ejemplo, aproximadamente 50-6000 mPas, tales como, por ejemplo, aproximadamente 70-5000 mPas, tales como, por ejemplo, aproximadamente 90-4000 mPas, tales como, por ejemplo, aproximadamente 100-3000 mPas o aproximadamente 10 mPas, o aproximadamente 20 mPas, o aproximadamente 30 mPas, o aproximadamente 40 mPas, o aproximadamente 50 mPas o en el intervalo entre la viscosidad de agua desionizada pura y la viscosidad del lote/tipo particular de Na-CMC usado, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 1 mPas hasta aproximadamente 20 mPas, tal como aproximadamente 2 mPas, tal como aproximadamente 3 mPas, tal como aproximadamente 4 mPas, tal como aproximadamente 5 mPas, tal como aproximadamente 6 mPas, tal como aproximadamente 7 mPas, tal como aproximadamente 10 mPas, aproximadamente 13 mPas, aproximadamente 15 mPas, aproximadamente 20 mPas.

En consecuencia, mediante el mezclado de una disolución acuosa de Na-CMC con sulfato de calcio seco (hemihidratado que comprende sulfato de calcio dihidratado como partículas compactadas) en intervalos de desde 0,1 mg - 8 mg de Na-CMC/g de CaSO₄, tal como, por ejemplo, 0,1 mg - 6 mg de Na-CMC/g de CaSO₄, 0,1 - 4 mg de Na-CMC/g de CaSO₄, 0,1 - 3 mg de Na-CMC/g de CaSO₄, 0,1 - 2 mg de Na-CMC/g de CaSO₄, 0,1 - 1 mg de Na-CMC/g de CaSO₄ o 0,1 - 0,5 mg de Na-CMC/g de CaSO₄ o en R_{opt}, tal como se describe a continuación, después de eso mediante la agitación vigorosa opcionalmente con una espátula y adicionalmente mediante el tratamiento de la mezcla con sonicación en un baño de agua a una temperatura de aproximadamente 40°C durante menos de 1 minuto, se logra una mezcla de intervalos de viscosidad tales como de aproximadamente 10-10.000 mPas, tales como, por ejemplo, de 20-9000 mPas, tales como, por ejemplo, de aproximadamente 30-8000 mPas, tales como, por ejemplo, de aproximadamente 40-7000 mPas, tales como, por ejemplo, de aproximadamente 50-6000 mPas, tales como, por ejemplo, aproximadamente 70-5000 mPas, tales como, por ejemplo, aproximadamente 90-4000 mPas, tales como, por ejemplo, de aproximadamente 100-3000 mPas o aproximadamente de 10 mPas, o aproximadamente de 20 mPas, o aproximadamente de 30 mPas, o aproximadamente de 40 mPas o aproximadamente de 50 mPas o en el intervalo entre la viscosidad del agua desionizada pura y la viscosidad del lote/tipo particular de Na-CMC usado. En el presente contexto, el término “biorreabsorbible” pretende indicar un material que puede disolverse y/o degradarse en fluidos u órganos corporales o eliminarse de otra forma por el cuerpo humano. Se prevé que las composiciones implantadas/inyectadas se degraden desde el punto en el tiempo de la administración hasta aproximadamente 2-3 días, o hasta aproximadamente 1 semana, o hasta aproximadamente 2 semanas, hasta aproximadamente 3 semanas, hasta aproximadamente 1 mes, hasta aproximadamente 3 meses, hasta aproximadamente 6 meses, hasta aproximadamente 1 año. El proceso/progreso de degradación puede monitorizarse mediante técnicas convencionales tales como, por ejemplo, técnicas de ultrasonidos, palpación, rayos X o RM.

En el presente contexto, el término “carboximetilcelulosa” pretende abarcar sales de carboximetilcelulosa incluyendo sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, particularmente tales sales están aprobadas o pueden aprobarse para uso interno en un mamífero incluyendo un ser humano. Se ha encontrado que la carboximetilcelulosa sódica, también abreviada en el presente documento como Na-CMC, es una sal adecuada, pero se prevé que otras sales de carboximetilcelulosa puedan tener efectos similares. Además, pueden obtenerse carboximetilcelulosas en diversos grados de viscosidad (bajo, medio, alto). Tal como resulta a partir de los ejemplos en el presente documento, la razón óptima, R_{opt}, difiere ligeramente dependiendo del grado de viscosidad empleado. Intervalos relevantes de viscosidad (la viscosidad dinámica o absoluta (a 20°C y presión normal)) de Na-CMC son de desde aproximadamente 10-10.000 mPas, tales como, por ejemplo, 20-9000 mPas, tales como, por ejemplo, aproximadamente 30-8000 mPas, tales como, por ejemplo, aproximadamente 40-7000 mPas, tales como, por ejemplo, aproximadamente 50-6000 mPas, tales como, por ejemplo, aproximadamente 70-5000 mPas, tales como, por ejemplo, aproximadamente 90-4000 mPas, tales como, por ejemplo, aproximadamente 100-3000 mPas o aproximadamente 10 mPas, o aproximadamente 20 mPas, o aproximadamente 30 mPas, o aproximadamente 40 mPas o aproximadamente 50 mPas, o en el intervalo desde la viscosidad del agua ionizada pura y el lote de Na-CM que esté usándose tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 1 mPas hasta aproximadamente 20 mPas, tal como aproximadamente 2 mPas, tal como aproximadamente 3 mPas, tal como aproximadamente 4 mPas, tal como aproximadamente 5 mPas, tal como aproximadamente 6 mPas, tal como aproximadamente 7 mPas, tal como aproximadamente 10 mPas, aproximadamente 13 mPas, aproximadamente 15 mPas, aproximadamente 20 mPas.

La razón óptima, R_{opt}, es de desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 15 mg, tal como de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, tal como de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 7 mg, tal como de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 mg, tal como de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3 mg, en la que R_{opt} se define como la razón entre la cantidad de carboximetilcelulosa (expresada como Na-CMC) en una disolución acuosa y la cantidad total de sulfato de calcio (hemihidratado con sulfato de calcio dihidratado) presente en una composición lista para usar.

En el presente contexto, la ventana de concentración estrecha para el contenido de carboximetilcelulosa en una composición lista para usar que permite propiedades adecuadas con respecto a la capacidad de eyección, dispersabilidad, viscosidad y solidificación se expresa como una razón, R, entre la cantidad de carboximetilcelulosa (expresada como Na-CMC) y la cantidad de sulfato de calcio hemihidratado presente en una composición lista para usar.

Según lo anterior, se da a conocer el uso de una carboximetilcelulosa, particularmente Na-CMC, para controlar el tiempo de solidificación de composiciones que comprenden cerámicas hidratables, particularmente sulfato de calcio hemihidratado.

También se dan a conocer métodos y composiciones que no implican tensioactivos (catiónicos, aniónicos o no iónicos) o compuestos de tipo detergente, tales como sales de amonio, sulfonatos, ácidos grasos y sales de los mismos, sales de alquilamina de cadena larga, derivados de ácidos acrílicos, poloxámeros tales como Pluronic y derivados de los mismos, etc. Es una propiedad indeseable/no deseada que se produzca formación de burbujas en las composiciones listas para usar y se sabe que las burbujas se estabilizan mediante la adición de compuestos de tipo detergente tal como se mencionó anteriormente. Además, la presente invención tal como se define mediante las reivindicaciones proporciona una composición lista para usar que comprende una cerámica hidratable, particularmente sulfato de calcio hemihidratado, y una carboximetilcelulosa, particularmente Na-CMC, en la que la razón en peso, R, entre carboximetilcelulosa (particularmente, Na-CMC) y la cerámica hidratable (particularmente, sulfato de calcio hemihidratado) es de desde aproximadamente 0,1 mg de carboximetilcelulosa (calculada como Na-CMC)/g de sulfato de calcio dihidratado hasta aproximadamente 5 mg de carboximetilcelulosa (calculada como Na-CMC)/g de sulfato de calcio dihidratado.

La composición lista para usar se proporciona mediante el mezclado de un medio acuoso que contiene la carboximetilcelulosa con una composición que comprende o consiste en sulfato de calcio hemihidratado, mediante lo cual se forma una pasta que está en forma líquida durante 5-15 minutos y luego solidifica. El medio acuoso es normalmente agua y el contenido de carboximetilcelulosa se ajusta de tal modo que la cantidad de carboximetilcelulosa en la composición lista para usar final está dentro de los límites reivindicados en el presente documento (es decir, la razón entre carboximetilcelulosa y sulfato de calcio hemihidratado corresponde a desde 0,1 mg de Na-CMC/g de sulfato de calcio hemihidratado hasta 5 mg de Na-CMC/g de sulfato de calcio hemihidratado), y la cantidad de agua de corresponder al menos a la cantidad de agua necesaria para convertir el sulfato de calcio hemihidratado en sulfato de calcio dihidratado.

Estequiométricamente, 1,000 g de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (0,007 moles) requieren 0,186 g de agua ($1,5 \cdot 0,007$ moles) para transformarse completamente en $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, es decir 1,186 g (0,007 moles). Con el fin de obtener una consistencia aceptable de la pasta resultante, la cantidad de agua por gramo de sulfato de calcio hemihidratado no debe superar 1,0 g, es decir 1,0 ml. Un intervalo de concentración adecuado de Na-CMC en agua es del 0,05 - 1,0% p/p, más preferiblemente del 0,2 - 0,4% p/p. La concentración real de Na-CMC depende de la composición específica de la mezcla de polvo de sulfato de calcio, así como del peso molecular de la Na-CMC que esté usándose.

La una o más cerámicas hidratables biorreabsorbibles pueden elegirse de varias cerámicas hidratables biorreabsorbibles y biocompatibles, la cerámica puede estar no hidratada o semihidratada o parcialmente hidratada. Pueden seleccionarse cerámicas hidratables adecuadas para su uso en una composición del grupo que consiste en sulfato de calcio, tal como, por ejemplo, α -sulfato de calcio, β -sulfato de calcio; sulfato de calcio hemihidratado; sulfato de calcio dihidratado (es decir, en forma semihidratada o parcialmente hidratada), o cualquier combinación de los mismos.

El sulfato de calcio hemihidratado está preferiblemente en forma de un polvo, por ejemplo, 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 . Alternativamente, el polvo puede estar compuesto por dos (o más) fracciones de tamaño de grano, por ejemplo, una de <10 μm de granos y una 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 .

La parte de sulfato de calcio de la composición contiene además de lo mencionado anteriormente uno o más granos de sulfato de calcio hemihidratado y partículas comprimidas de sulfato de calcio dihidratado. Por tanto, una composición puede comprender una parte de partículas comprimidas de sulfato de calcio dihidratado y una parte de sulfato de calcio hemihidratado. Alternativamente, la composición puede comprender una parte de partículas comprimidas de sulfato de calcio dihidratado y al menos dos partes de sulfato de calcio hemihidratado, tal como, por ejemplo, tres partes, cuatro partes o cinco partes de sulfato de calcio hemihidratado.

La presencia de partículas comprimidas de sulfato de calcio dihidratado en la composición de sulfato de calcio hemihidratado conduce a un desencadenamiento (aceleración) del proceso de solidificación, ya que los cristales de sulfato de calcio dihidratado actúan como sitios de nucleación para la transformación del hemihidrato en el dihidrato.

Por tanto, la presencia de sulfato de calcio dihidratado en la composición de partida impone un tiempo de solidificación incluso más corto.

5 Pueden obtenerse partículas comprimidas de sulfato de calcio dihidratado sometiendo sulfato de calcio hemihidratado a una presión aplicada externamente durante el proceso de hidratación. La presión externa se aplica con cualquier método adecuado, por ejemplo, con medios mecánicos o hidráulicos. El principio de obtención de cerámicas muy densas mediante hidratación a presión puede aplicarse a cualquier cerámica hidratable. Este método no requiere una temperatura elevada para obtener una estructura densa, como en procesos de sinterización normales.

10 Alternativamente, las partículas pueden estar en forma de partículas cerámicas altamente densificadas, tal como se describe en la publicación internacional WO 2007/104549, mediante lo cual se ha sometido sulfato de calcio hemihidratado a una presión aplicada externamente, por ejemplo, una compresión, en combinación con hidratación con presión externa. Mediante este método, la densificación se lleva a cabo al mismo tiempo que tiene lugar la hidratación de la cerámica con el fin de obtener una estructura altamente densificada. Se producen partículas comprimidas de sulfato de calcio dihidratado mediante una presión aplicada externamente, por ejemplo, una compresión, opcionalmente en combinación con una hidratación al menos parcial con presión externa, mediante lo cual el tamaño de poro y la porosidad de la cerámica al menos parcialmente hidratada se reducen conduciendo a una estructura altamente densificada de las partículas. Por consiguiente, se lleva a cabo la densificación/compresión al mismo tiempo que tiene lugar la hidratación del sulfato de calcio hemihidratado con el fin de obtener una estructura altamente densificada. La estructura altamente densificada obtenida (ejemplificada con sulfato de calcio) se caracteriza por un tamaño de poro típico de como máximo aproximadamente 100 nm, tal como, por ejemplo, de como máximo aproximadamente 75 nm, como máximo aproximadamente 50 nm o como máximo aproximadamente 10 nm; y una porosidad de como máximo aproximadamente el 10%, tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente el 5%, como máximo aproximadamente el 3%, como máximo aproximadamente el 2% o como máximo aproximadamente el 1%. Por ejemplo, una hidratación con una presión aplicada de al menos 100 MPa, y preferiblemente de 200 MPa o más, reduce la porosidad hasta inferior al 10% y reduce el tamaño de poro hasta inferior a 100 nm.

30 Por consiguiente, pueden usarse varias técnicas para aplicar la presión externa, por ejemplo, prensado uniaxial o prensado isostático (en caliente o en frío). Se ha encontrado que el prensado isostático en frío (CIP, *Cold Isostatic Pressing*), aplicado a cuerpos preformados de sulfato de calcio que contienen los componentes activos seleccionados, es un método eficaz para producir cuerpos altamente densificados y homogéneos. Para una densificación óptima, los cuerpos de sulfato de calcio pueden cubrirse con, por ejemplo, una cápsula (por ejemplo, un globo elástico) durante la presurización. Normalmente, la presión aplicada debe ser de al menos 50 MPa, tal como, por ejemplo, de al menos 100 MPa, al menos aproximadamente 200 MPa, preferiblemente 300 MPa o superior. Sin embargo, la presión requerida depende del aparato de prensado empleado. Por tanto, las presiones mencionadas anteriormente son adecuadas para su uso en el caso de CIP, mientras que en el caso de, por ejemplo, un prensado uniaxial uniforme, normalmente se aplican presiones que son mayores, tales como, por ejemplo, de como máximo aproximadamente 200 MPa, preferiblemente de aproximadamente 300 MPa o más, aproximadamente de 400 MPa o más o aproximadamente de 500 MPa o más. El método se describe en detalle en el documento WO 2007/104549.

45 Las partículas comprimidas de sulfato de calcio dihidratado pueden tener un tamaño de partícula de desde aproximadamente 50-600 μm , tal como, por ejemplo, de desde aproximadamente 100-500, desde aproximadamente 100-400 o desde aproximadamente 125-300 μm . Se prevé además que la composición pueda comprender una o más fracciones de tamaño de partículas comprimidas de sulfato de calcio dihidratado.

50 Tanto el polvo de sulfato de calcio hemihidratado, así como las partículas comprimidas de sulfato de calcio dihidratado o la disolución acuosa de Na-CMC pueden comprender una o más sustancias terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activas. Las sustancias activas pueden comprender, pero no se limitan a, andrógenos o derivados de los mismos (por ejemplo, testosterona), antiandrógenos (ciproterona, flutamida, 2-hidroxiflutamida, bicalutamida, nilutamida) o derivados de los mismos, estrógenos o derivados de los mismos, antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno) o derivados de los mismos, gestágenos o derivados de los mismos, antigestágenos o derivados de los mismos, oligonucleótidos, progestágenos o derivados de los mismos, hormona liberadora de gonadotropina o análogos o derivados de la misma, inhibidores de gonadotropina o derivados de los mismos, inhibidores de la síntesis de enzimas suprarrenales y prostáticas (tales como inhibidores de α -reductasa), proteínas transportadoras de membrana y de flujo de salida de membrana (tales como PSC 833, verapamilo), y otros agentes citostáticos, moduladores del sistema inmunitario e inhibidores de la angiogénesis solos o en combinaciones.

60 Preferiblemente, las sustancias activas se seleccionan de flutamida, 2-hidroxiflutamida y/o bicalutamida, incluyendo cualquier combinación de las mismas, y cualquier otro antiandrógeno.

65 La carga de fármaco en la composición, es decir la cantidad de sustancia activa en la composición, puede variar dentro de amplios límites. La sustancia activa puede estar presente en la disolución acuosa que se añade al sulfato de calcio o en los polvos compactados o no compactados del sulfato de calcio que es o bien hemihidratado o bien

5 dihidratado. La concentración de la sustancia activa en la composición lista para usar según la invención puede estar en el intervalo de desde aproximadamente el 0,01% p/p hasta aproximadamente el 75% p/p, tal como,, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,01% p/p hasta aproximadamente el 50% p/p, desde aproximadamente el 0,01% p/p hasta aproximadamente el 40% p/p, desde aproximadamente el 0,05% p/p hasta aproximadamente el 30% p/p, desde aproximadamente el 0,05% p/p hasta aproximadamente el 20% p/p o desde aproximadamente el 0,1% p/p hasta aproximadamente el 10% p/p. Por tanto, algunas sustancias activas pueden estar presentes de manera adecuada en una cantidad de hasta aproximadamente el 75% p/p en el polvo de sulfato de calcio hemihidratado y/o las partículas de sulfato de calcio dihidratado o la disolución acuosa, mientras que la sustancia activa también puede, dependiendo de la naturaleza y concentración de la sustancia activa en cuestión, estar presente en la composición en cantidades mucho más pequeñas.

10 Mediante el mezclado de sulfato de calcio hemihidratado y partículas comprimidas de sulfato de calcio dihidratado con Na-CMC, se forma una pasta que tiene preferiblemente un tiempo de solidificación prolongado, una capacidad de eyección adecuada y buena dispersabilidad.

15 Na-CMC es un polímero aniónico, soluble en agua derivado de celulosa que se hace reaccionar con monocloroacetato de sodio. El polímero se caracteriza por su peso molecular, que afecta a la viscosidad cuando se disuelve en agua, y el grado de sustitución, que afecta a las propiedades tixotrópicas y de adsorción de la disolución resultante. El grado de sustitución, o DS, es una medida promedio del número de grupos carboximetilo sódico (-CH₂-COONa) unidos a los grupos hidroxilo de las unidades de anhidroglucosa que constituyen la estructura principal de la celulosa. Na-CMC es soluble en agua fría y caliente a un pH superior a aproximadamente 4. Puede adquirirse Na-CMC de varios fabricantes comerciales incluyendo los ejemplos no limitativos de C9481 de Sigma-Aldrich, y Blanose 7LF PH, Blanose 7M1F PH, Blanose 7MF PH, Blanose 7M8SF, Blanose 9M31F, Blanose 9M31CF, Blanose 9M31XF PH, Blanose 7M31C, Blanose 7HF y Blanose 7H4F, todos de Hercules.

20 Los inventores han hallado que la adición de una disolución acuosa de Na-CMC a la composición de sulfato de calcio anterior que comprende el hemihidrato con o sin partículas comprimidas y/o no comprimidas del dihidrato es posible ajustar el tiempo de solidificación de la pasta así formada mediante pequeños ajustes en la concentración de Na-CMC, mientras que al mismo tiempo se conserva una miscibilidad aceptable de la pasta formada, así como una capacidad de eyección aceptable a través de una jeringa con una pequeña cánula.

25 Además, los inventores han hallado sorprendentemente que mediante la adición de Na-CMC en las razones definidas en el presente documento, la pasta que va a eyectarse sigue pudiéndose eyectar de manera reproducible (fiable) a lo largo de los 5-15 min de todo el procedimiento de eyección, lo que es especialmente importante hacia el final del procedimiento de eyección. Otras composiciones que no emplean Na-CMC serán más sensibles a la solidificación que tiene lugar hacia el final del procedimiento de inyección, lo que dará como resultado una administración poco fiable que da como resultado adicionalmente una incertidumbre en la dosis exacta del principio activo farmacéutico ya que sólo se ha administrado una parte de las composiciones completas. Los presentes inventores han hallado que, mediante la adición de Na-CMC, se sorteja esta dificultad y, por tanto, se permite una administración/inyección más segura de toda la composición preparada y, por tanto, se proporciona una composición fiable, robusta para permitir una dosificación exacta del/de los principio(s) farmacéuticamente activo(s).

35 En consecuencia, usando Na-CMC en composiciones según la presente invención, el tiempo de solidificación, la viscosidad y dispersabilidad pueden ajustarse con precisión para adecuarse a la aplicación específica de la composición. Tal como se mencionó anteriormente, un objeto importante de la invención es reducir la cantidad de mezclado de agua en la composición lista para usar ya que influirá en el volumen final de la composición que va a inyectarse. Para algunas aplicaciones, es deseable tener un bajo volumen en la composición que va a inyectarse ya que esto reducirá la tensión sobre el órgano en el que se inyecta la composición. Sin embargo, sin el uso de un agente dispersante (tal como, por ejemplo, Na-CMC) el tiempo de solidificación se volverá demasiado corto para el propósito de la invención y la composición resultante contendrá partes que tienen una estructura muy heterogénea.

40 Por tanto, las disoluciones basadas en Na-CMC contribuyen a los efectos combinados de velocidad de solidificación prolongada, viscosidad aumentada y dispersabilidad mejorada del polvo en la disolución. Todos estos efectos se logran con Na-CMC como el único aditivo para la formulación. Estos efectos son particularmente beneficiosos para formulaciones basadas en polvos que son mezclas tanto de sulfatos de calcio hemihidratados como dihidratados. El dihidrato acelera la hidratación (solidificación), es decir la transformación del hemihidrato en el dihidrato.

45 De manera importante, es necesario que la Na-CMC se disuelva por completo en una disolución acuosa para obtener este efecto. Un modo de obtener la disolución completa de Na-CMC es mediante el mezclado del polvo de polímero seco con agua (por ejemplo, agua filtrada con membrana recientemente, tal como agua Milli-Q). Esta mezcla se agita entonces durante unas cuantas horas a temperatura ambiente y a continuación se pone en una nevera durante la noche para disolver por completo el material de polímero (mediante lo cual cualquier grumo formado durante el mezclado se disuelve durante el reposo). Otro modo es proporcionar la Na-CMC en forma seca, preferiblemente con un gran área superficial, de modo que el polímero se hincha y se disuelve instantáneamente y por completo *in situ*. Ejemplos de formas secas preferibles son películas delgadas y polvos finos secados por congelación.

- Tal como se comentó anteriormente, la cantidad de Na-CMC añadida a la composición farmacéutica de la invención se proporciona en peso en mg de Na-CMC con respecto al componente de sulfato de calcio hemihidratado ($\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$) de la composición en gramos. La cantidad de Na-CMC en una composición lista para usar que comprende sulfato de calcio hemihidratado es de desde 0,1 mg - 8 mg de Na-CMC/g de CaSO_4 hemihidratado, tal como, por ejemplo, 0,1 mg - 6 mg de Na-CMC/g de CaSO_4 hemihidratado, 0,1 - 4 mg de Na-CMC/g de CaSO_4 hemihidratado, 0,1 - 3 mg de Na-CMC/g de CaSO_4 hemihidratado, 0,1 - 2 mg de Na-CMC/g de CaSO_4 hemihidratado, 0,1 - 1 mg de Na-CMC/g de CaSO_4 hemihidratado o 0,1 - 0,5 mg de Na-CMC/g de CaSO_4 hemihidratado.
- Si también está presente sulfato de calcio dihidratado en la composición, también puede ser un parámetro relevante la razón entre el peso en mg de Na-CMC con respecto al peso total en gramos de sulfato de calcio, es decir el componente de sulfato de calcio incluye el peso de sulfato de calcio hemihidratado y dihidratado en gramos. Por tanto, la cantidad de Na-CMC se proporciona como mg de Na-CMC/g CaSO_4 , en el que CaSO_4 = gramos de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (por ejemplo, como polvo) + gramos de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (por ejemplo, como partículas comprimidas). Sin embargo, una razón preferida es la relativa al sulfato de calcio hemihidratado ya que éste es el componente que capta agua. En algunas de las tablas en el presente documento, también se ha calculado la otra razón puesto que razones adecuadas parecen ser las siguientes: La cantidad de Na-CMC en una composición lista para usar que comprende sulfato de calcio hemihidratado y otro sulfato de calcio, particularmente sulfato de calcio dihidratado, es de desde 0,1 mg - 8 mg de Na-CMC/g de CaSO_4 , tal como, por ejemplo, 0,1 mg - 6 mg de Na-CMC/g de CaSO_4 , 0,1 - 4 mg de Na-CMC/g de CaSO_4 , 0,1 - 3 mg de Na-CMC/g de CaSO_4 , 0,1 - 2 mg de Na-CMC/g de CaSO_4 , 0,1 - 1 mg de Na-CMC/g de CaSO_4 o 0,1-0,5 mg de Na-CMC/g de CaSO_4 , en el que CaSO_4 es el peso total de sulfato de calcio (es decir, la suma del peso todo el sulfato de calcio en la composición), en el que CaSO_4 indica la cantidad total de sulfato de calcio, es decir la suma de sulfato de calcio hemihidratado y sulfato de calcio dihidratado.
- Realizaciones adicionales de la composición son las siguientes, en las que la razón en peso de Na-CMC y sulfato de calcio hemihidratado oscila entre 0,25 mg/g y 0,75 mg/g y la razón en peso de Na-CMC y el contenido en sulfato de calcio total oscila entre 0,2 mg/g y 0,5 mg/g. También son de relevancia para la invención, realizaciones con cantidades iguales de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$.

Na-CMC (mg)/sulfato de calcio dihidratado (g)	Realización 1 ¹	Realización 2 ¹	Realización 3 ¹
5,5	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 2 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,0055 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 2,8	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 3 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,0055 partes de Na- CMC (ac.) ³ R = 1,8	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 4 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,0055 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 1,4
4,5	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 2 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,0045 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 2,3	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 3 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,0045 partes de Na- CMC (ac.) ³ R = 1,5	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 4 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,0045 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 1,2
4,0	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 2 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,004 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 2	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 3 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,004 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 1,3	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 4 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,004 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 1
3,5	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 2 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,0035 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 1,8	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 3 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,0035 partes de Na- CMC (ac.) ³ R = 1,2	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 4 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,0035 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 0,9
3,0	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 2 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,003 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 1,5	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 3 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,003 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 0,1	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 4 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,003 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 0,8
2,5	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 2 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,0025 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 1,3	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 3 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,0025 partes de Na- CMC (ac.) ³ R = 0,83	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 4 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,0025 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 0,63

2,0	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 2 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,002 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 1	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 3 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,002 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 0,67	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 4 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,002 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 0,5
1,5	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 2 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,0015 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 0,75	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 3 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,0015 partes de Na- CMC (ac.) ³ R = 0,5	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 4 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,0015 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 0,38
1	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 2 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,001 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 0,5	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 3 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,001 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 0,33	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 4 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,001 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 0,25
0,95	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 2 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,00095 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 0,48	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 3 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,00095 partes de Na- CMC (ac.) ³ R = 0,32	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 4 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,00095 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 0,24
0,85	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 2 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,00085 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 0,43	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 3 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,00085 partes de Na- CMC (ac.) ³ R = 0,28	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 4 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,00085 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 0,21
0,75	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 2 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,00075 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 0,38	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 3 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,00075 partes de Na- CMC (ac.) ³ R = 0,25	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 4 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,00075 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 0,19
0,65	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 2 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,00065 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 0,33	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 3 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,00065 partes de Na- CMC (ac.) ³ R = 0,22	1 parte de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^2$, 4 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y 0,00065 partes de Na-CMC (ac.) ³ R = 0,17

¹ todas las partes son "partes en peso"

² $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ = sulfato de calcio hemihidratado; $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ = partículas de sulfato de calcio dihidratado

³ Na-CMC (disuelta en un medio acuoso) proporcionada como partes de Na-CMC

R = mg de Na-CMC/g de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$

Cada una de las realizaciones anteriores puede contener adicionalmente una sustancia activa, tal como, por ejemplo, flutamida, 2-hidroxi flutamida y/o bicalutamida, incluyendo cualquier combinación de las mismas. La concentración de la sustancia activa está generalmente en un intervalo de desde aproximadamente el 0,01% p/p hasta aproximadamente el 75% p/p de polvo de sulfato de calcio hemihidratado y/o partículas de sulfato de calcio dihidratado, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,01% p/p hasta aproximadamente el 50% p/p, desde aproximadamente el 0,01% p/p hasta aproximadamente el 40% p/p, desde aproximadamente el 0,05% p/p hasta aproximadamente el 30% p/p, desde aproximadamente el 0,05% p/p hasta aproximadamente el 20% p/p o desde aproximadamente el 0,1% p/p hasta aproximadamente el 10% p/p. Las composiciones listas para usar específicas comprenden

1 parte (por ejemplo, 0,33 g) de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ con una sustancia activa,

1 parte (por ejemplo, 0,33 g) de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ con una sustancia activa,

1 parte (por ejemplo, 0,33 g) de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ sin una sustancia activa, y

desde aproximadamente 0,0015-0,0027, preferiblemente 0,0022-0,0025, partes de Na-CMC, particularmente Blanose 9M31XF (ac.) (por ejemplo, 0,6-0,9, preferiblemente 0,7-0,8, g de una disolución acuosa al 0,30%). Alternativamente, pueden usarse, por ejemplo, 0,7-1,0, preferiblemente 0,8-0,9, g de una disolución acuosa al 0,25%.

Una composición lista para usar según la presente invención tiene una buena miscibilidad y puede eyectarse desde una jeringa durante aproximadamente 10-15 minutos o más a través de una cánula 15-17G o más pequeña.

Otras composiciones listas para usar pueden comprender

2 partes (por ejemplo, 0,50 g) de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ con una sustancia activa,

1 parte (por ejemplo, 0,25 g) de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ con una sustancia activa,

5 1 parte (por ejemplo, 0,25 g) de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ sin una sustancia activa, y

desde aproximadamente 0,0015-0,0027, preferiblemente 0,0018-0,0023, partes de Na-CMC, particularmente Blanose 9M31XF (ac.) (por ejemplo, 0,6-0,8, preferiblemente 0,6-0,7, g de una disolución acuosa al 0,30%).

10 Cada una de las composiciones anteriores puede contener adicionalmente una sustancia activa, tal como, por ejemplo, flutamida, 2-hidroxi-flutamida y/o bicalutamida, incluyendo cualquier combinación de las mismas, en el intervalo de desde aproximadamente el 0,01% p/p hasta aproximadamente el 75% p/p de polvo de sulfato de calcio hemihidratado y/o partículas de sulfato de calcio dihidratado, tal como,, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,01% p/p hasta aproximadamente el 50% p/p, desde aproximadamente el 0,01% p/p hasta aproximadamente el 40% p/p, desde aproximadamente el 0,05% p/p hasta aproximadamente el 30% p/p, desde aproximadamente el 0,05% p/p hasta aproximadamente el 20% p/p o desde aproximadamente el 0,1% p/p hasta aproximadamente el 10% p/p.

20 Una pasta obtenida (por ejemplo, la composición lista para usar) tiene una buena miscibilidad en la jeringa, y podrá eyectarse durante aproximadamente 10-15 minutos o más a través de una cánula 15-17G o más grande, tal como, por ejemplo, 6G, 8G, 9G, 10G, 11G, 12G, 13G, 14G, 16G. Alternativamente, puede usarse una cánula más pequeña tal como 18G o 19G o 20G o tamaños de cánula más pequeños, tales como 21G, 22G, 23G, 24G o 26G.

25 En la presente invención, también se contempla un kit que va a usarse en el método de tratamiento, las composiciones y el uso según la invención con los respectivos intervalos, cantidades o razones de todos los componentes, tal como se define mediante las reivindicaciones.

El kit comprende

30 i) un primer componente que comprende

(a) sulfato de calcio (CaSO_4) hemihidratado,

35 (b) partículas comprimidas de sulfato de calcio dihidratado que comprenden adicionalmente una o más sustancias terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activas, y

ii) un segundo componente que comprende

40 (c) carboximetilcelulosa sódica (Na-CMC) y un medio acuoso que incluye agua,

en el que la razón R de carboximetilcelulosa sódica con respecto a sulfato de calcio en el kit es de desde 0,1 mg de carboximetilcelulosa sódica (calculada como Na-CMC)/g de sulfato de calcio hasta 8 mg de carboximetilcelulosa sódica (calculada como Na-CMC)/g de sulfato de calcio.

45 La composición puede usarse para el tratamiento local o sistémico en diversas enfermedades incluyendo, pero sin limitarse a, por ejemplo, dolor, enfermedades neurológicas (Alzheimer, Parkinson), enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inmunológicas y enfermedades que responden a terapia inmunológica e inmunomoduladora (hepatitis, EM, tumores), infecciones, inflamaciones, enfermedades metabólicas, obesidad, enfermedades en el aparato genitourinario, enfermedades cardiovasculares (incluyendo, tensión arterial), enfermedades hematopoyéticas, anticoagulantes, trombolíticas y antiplaquetarias, quimioterapia de infecciones parasitarias, enfermedades microbianas y enfermedades neoplásicas, hipercolesterolemia, dislipidemia, enfermedades hematopoyéticas, enfermedades respiratorias (asma, obstrucción pulmonar crónica), enfermedades del riñón, enfermedades gastrointestinales, enfermedades hepáticas, alteración, reemplazo y sustitución hormonal, reemplazo y sustitución de vitaminas. Sin embargo, una realización específica es el tratamiento de enfermedades relacionadas con la próstata, tales como, por ejemplo, cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna o prostatitis aguda y crónica.

60 Por tanto, una realización se refiere a método para tratar enfermedades mencionadas anteriormente, y especialmente enfermedades relacionadas con la próstata, tales como, por ejemplo, cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna o prostatitis aguda y crónica, mediante el uso de la composición. Dicha composición también puede usarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, y especialmente enfermedades relacionadas con la próstata, tales como, por ejemplo, cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna o prostatitis aguda y crónica.

65 Se prevé por tanto que las composiciones puedan administrarse mediante inyección al tejido para tratamiento local de las enfermedades/estados mencionados anteriormente. La inyección puede ser, por ejemplo, parenteral,

intradérmica, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraósea e intraperitoneal o inyección directa en un organo/tejido específico, por ejemplo, la próstata. Otros métodos de administración son, por ejemplo, por vía intratecal, por vía intracraneal, intraocular, oral, rectal y vaginal.

- 5 Para ilustrar adicionalmente la invención, se proporcionan los siguientes ejemplos. Los ejemplos no deben interpretarse como limitativos.

Las abreviaturas usadas en el presente documento son las siguientes:

- 10 Na-CMC carboximetilcelulosa sódica
 2-HOF 2-Hidroxiflutamida
 MC Metilcelulosa
 15 HAc Ácido acético

Ejemplos

20 Ejemplo 1

Materiales y métodos

25 En la tabla 1 se proporciona un resumen de todas las muestras de Na-CMC usadas en los ejemplos proporcionados en el presente documento. Las muestras se adquirieron o bien de Sigma-Aldrich (muestra n.º 1), Apoteket AB (una muestra de Blanose[®], muestra n.º 8) o bien las proporcionó amablemente Hercules Inc. por medio de Broste AB (nueve muestras de Blanose[®]). En total, se usaron diez muestras de Blanose; las muestras designadas como "PH" en la tabla 1 cumplen con los requisitos de la monografía de Ph. Eur. y USP/NF. Entre las muestras proporcionadas por Bröste, se usaron cuatro muestras en los ejemplos proporcionados en el presente documento.

30 Tabla 1. Datos sobre diversas muestras de Na-CMC usadas en los ejemplos. Los datos de viscosidad y grado de sustitución se toman de los certificados de análisis.

N.º	Fabricante	Tipo	Nombre del producto	Número de lote	Viscosidad ¹ (mPas)	Grado de sustitución ²
1	Sigma-Aldrich	Viscosidad media	C9481 ³	065K0174	Nominal: 400-800 mPas [2%]	ND
2	Hercules	Viscosidad baja	Blanose 7LF PH	71044	42 [2%; 1; 60 rpm]	0,78
3	Hercules	Viscosidad media	Blanose 7M1F PH	72329	53 [2%; 1; 60 rpm]	0,81
4	Hercules	Viscosidad media	Blanose 7MF PH	71042	468 [2%; 2; 30 rpm]	0,86
5	Hercules	Viscosidad media	Blanose 7M8SF	70425	508 [2%; 2; 30 rpm]	0,91
6	Hercules	Viscosidad media	Blanose 9M31 F	70142	1680 [2%; 3; 30 rpm]	0,95
7	Hercules	Viscosidad media	Blanose 9M31 CF	71261	2170 [2%; 3; 30 rpm]	0,73
8	Hercules (por medio de Apoteket)	Viscosidad media	Blanose 9M31XF PH	60472	2620 [2%; 3; 30 rpm]	0,92
9	Hercules	Viscosidad media	Blanose 7M31C	62667	ND	0,70
10	Hercules	Viscosidad alta	Blanose 7HF	71241	1780 [1%; 3; 30 rpm]	0,72
11	Hercules	Viscosidad alta	Blanose 7H4F	92344	5940 [1 %; 3; 30 rpm]	0,85

¹) Viscosidad (1 mPas = 1 cP) de una disolución acuosa medida usando los parámetros indicados [concentración en tanto por ciento en peso; número de husillo de Brookfield; y ajustes en rpm].

²) Número promedio de grupos carboximetilo por unidad de anhidroglucosa de la estructura principal de celulosa.

³) Satisface las especificaciones de prueba de USP según el fabricante.

ND = Datos no disponibles.

35 De particular importancia en la presente invención es que la Na-CMC usada está en una disolución acuosa. Se

5 prepararon disoluciones acuosas de Na-CMC mediante el mezclado del polvo de polímero seco con agua filtrada con membrana recientemente (Milli-Q agua). Se agitaron las mezclas durante unas cuantas horas a temperatura ambiente y luego se pusieron en una nevera durante la noche para disolver por completo el material de polímero (mediante esto se disolvió cualquier grupo formado durante el mezclado). Las disoluciones claras resultantes, más o menos viscosas se guardaron en la nevera hasta su uso, normalmente en el plazo de una semana. Todas las concentraciones proporcionadas en los ejemplos en el presente documento son en tanto por ciento en peso (p/p).

10 Según las especificaciones de Hercules, las disoluciones acuosas de Na-CMC tienen un pH en el intervalo de 6,5 a 8,0. En los ejemplos proporcionados, no se ajustó el pH.

15 Como control para Na-CMC, se usó una mezcla de metilcelulosa (MC) al 1,0% y ácido acético (HAc) al 1,0% en agua, preparada por Apoteket AB.

20 Se usaron diversos lotes de sulfato de calcio hemihidratado ($\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$), tanto un lote disponible comercialmente de Sigma-Aldrich (n.º de cat. 30.766-1, lote 06106JD-046) como lotes preparados internamente por LIDDS (indicado como CRVM). Estos últimos se basaban en sulfato de calcio dihidratado ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) de Carl Roth GmbH, Alemania, que se calentó a 200°C durante 4 h al aire.

25 Además, se usaron en la prueba diversos lotes de partículas comprimidas, que comprendían $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 2-hidroxiflutamida (2-HOF). Se fabricaron los gránulos compactados mediante compresión isostática. Para producir los gránulos compactados, se usó una cantidad de 10 g de polvo de 2-HOF/sulfato de calcio hemihidratado seco para cada barra. Se vertió el polvo en un troquel de compresión de acero inoxidable monoaxial de dos lados. Se colocó un punzón acoplado al troquel sobre la parte superior del lecho de polvo distribuido manualmente. Aplicando una presión de aproximadamente 2 toneladas con una prensa mecánica axial, se compactó previamente el polvo para dar barras secas. En cada uno de los cuatro bordes largos de la barra, se hizo gotear una determinada cantidad de agua esterilizada y se esperó a la permeación. Se cubrió la barra humedecida mediante un preservativo que se selló anudándolo, intentando atrapar la menor cantidad de aire posible. Se colocó la barra así sellada en la jaula para muestras de una prensa isostática fría y se aplicó una presión de 4000 bar durante 60 minutos. Después de la compresión isostática, se trituraron las barras y se molieron hasta un tamaño de granos de 125 a 500 micrómetros.

30 Se usó un lote de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ disponible comercialmente en el ejemplo 3 (Compactrol; lote 06021C).

35 En los ejemplos 2 y 3, se sometieron a prueba muestras con $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ únicamente, seguido por ejemplos en los que se usaron muestras con partículas comprimidas que contenían 2-HOF más $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, mientras que en los ejemplos 6-8 se usaron muestras con 2-HOF tanto en las partículas comprimidas (para liberación prolongada) como en la matriz (para liberación inmediata o "de refuerzo").

40 Normalmente, se mezclaron desde aproximadamente 0,1 mg - 8 mg de Na-CMC/g de CaSO_4 (es decir, la cantidad total de sulfato de calcio en peso (incluyendo tanto hemihidratado como dihidratado) a la que se añade Na-CMC) para formar una pasta. La parte de calcio de la composición podría tener diferentes razones de sulfato de calcio hemihidratado y dihidratado, por ejemplo, una parte de partículas comprimidas de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y dos partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, tal como se ejemplifica adicionalmente, por ejemplo, en el ejemplo 8.

45 Para evaluar las propiedades de la pasta formada, se usaron tanto copas de plástico (usando una espátula para agitar) como dispositivos basados en jeringas de plástico, o bien normales o bien modificados de diferentes modos.

50 En el momento del mezclado de la mezcla de polvo de partículas de sulfato de calcio hemihidratado y/o dihidratado y disolución de Na-CMC, se puso en marcha un cronómetro. Se formó una pasta que se procesó mediante diversos medios dependiendo del dispositivo en el que se llevó a cabo la prueba, es decir o bien mediante una espátula si se usaba una copa de plástico abierta o bien usando dos jeringas de tipo convencional (de, por ejemplo, Becton, Dickinson & Co. (BD) o Qosina Corp.) conectadas entre sí a través de conexiones Luer-Lock y empujando su contenido hacia atrás y hacia delante varias veces.

55 Por simplicidad, se realizaron las primeras pruebas en copas de plástico desechables, usando una espátula habitual de acero inoxidable. Durante el mezclado de la pasta, se usó la espátula para monitorizar la miscibilidad, y, por tanto, la capacidad de eyección a través de una jeringa imaginaria. Posteriormente, se desarrollaron las pruebas y se realizaron en su lugar en jeringas para imitar mejor el modo real de preparación y mezclado de la pasta lista para usar en la práctica clínica, así como para someter a prueba la capacidad de eyección de una manera más exacta.

60 La evaluación comprendía observaciones del aspecto, la miscibilidad, la consistencia, la capacidad de eyección y el tiempo hasta espesar y solidificar. Se realizaron todas las pruebas a temperatura ambiente, a aproximadamente 20-25°C.

65 Un modo de evaluar la capacidad de eyección de una composición comprendía una jeringa Plastipak de 5 ml (BD), con un tapón de plástico en el lado del orificio, que contenía 1,0 g de mezcla de polvo. A la mezcla de polvo se le añadió entonces la disolución de Na-CMC que iba a someterse a prueba, normalmente 0,8 ml aproximadamente, y

se agitó la mezcla resultante a mano usando una espátula de plástico hasta que se formó una pasta homogénea. Se montó el émbolo y se retiró el tapón de plástico. Entonces se eyectó la pasta suavemente a través del orificio de la jeringa, aplicando una fuerza manual moderada únicamente. Se anotó el tiempo en el que la pasta no podía eyectarse a través del orificio, incluso después de aplicar mayores fuerzas. Esto se define como el tiempo de capacidad de eyección. Además, se anotó el tiempo para que la pasta eyectada, colocada sobre una superficie plana adecuada cubierta con, por ejemplo, papel de Al, solidificase. Cada 30 segundos, se recogió una gota de pasta sobre el papel de Al. Cuando la "gota" se rompía después de aplicar una carga, por ejemplo, presionando con la yema del dedo, se consideró que era sólida. Esto se define como el tiempo de solidificación. El tiempo de solidificación así determinado debe ser de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 min.

Ejemplo 2

Prueba de diluyente con sulfato de calcio hemihidratado

Se presentan en las tablas 2 y 3 los datos que indican que la Na-CMC (ac.) como diluyente dio como resultado un tiempo de solidificación prolongado de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$. Es evidente además que mediante pequeños cambios en la concentración de Na-CMC, es fácil ajustar el tiempo de solidificación. La Na-CMC usada este ejemplo es C9481 de Sigma-Aldrich (designada como n.º 1 en la tabla 1).

Tabla 2 - Ejemplo de referencia

N.º	Polvo	Diluyente	Dispositivo de mezclado	Observaciones	Na-CMC (mg)/sulfato de calcio total (g)	Na-CMC (mg)/sulfato de calcio hemihidratado (g)
1	10,0 g de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (Sigma-Aldrich)	5,2 g de Na-CMC al 1,0% (ac.)	Copa de plástico	Todavía es posible agitar la pasta después de aproximadamente 45 min	5,2	5,2
2	ídem	5,0 g de Na-CMC al 1,0% (ac.)	ídem	Comienza a espesar después de 1,5 h	5,0	5,0

Tabla 3 - Composiciones que comprenden 2,5 y 0,5 de Na-CMC (mg)/sulfato de calcio

N.º	Polvo	Diluyente	Dispositivo de mezclado	Observaciones	Na-CMC (mg)/sulfato de calcio total (g)	Na-CMC (mg)/sulfato de calcio hemihidratado (g)
1	10,0 g de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (Sigma-Aldrich)	5,0 g de Na-CMC al 0,5%(ac.)	Copa de plástico	Todavía es posible agitar después de aproximadamente 18 min, aumento de la viscosidad después de aproximadamente 38 min	2,5	2,5
2	ídem	5,0 g de Na-CMC al 0,1% (ac.)	ídem	Espesa en el plazo de 10 min, consistencia granular	0,5	0,5

Ejemplo 3

Prueba de diluyente con sulfato de calcio hemihidratado y sulfato de calcio dihidratado

Los datos en las tablas 4 y 5 a continuación muestran el efecto significativo de Na-CMC (ac.) sobre la velocidad de solidificación de mezclas de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, y la correlación entre el tiempo de solidificación y la concentración de Na-CMC. En comparación con muestras (n.º 1 y 2 en la tabla 4) en las que se usa MC + HAC o agua como diluyente, aumenta notablemente el tiempo de solidificación.

A partir de los resultados proporcionados en la tabla 4, también resulta evidente que cuando se añade $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ a la mezcla de polvo, se vuelve más corto el tiempo de solidificación en comparación con mezclas de únicamente la forma de hemihidratado de sulfato de calcio (véase la tabla 2). El motivo de esto es que $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ actúa como núcleos cristalinos que aceleran la velocidad de solidificación.

La Na-CMC usada en estos ejemplo es C9481 de Sigma-Aldrich (designada como n.º 1 en la tabla 1).

Tabla 4 - Ejemplos de referencia

N.º	Polvo	Diluyente	Dispositivo de mezclado	Observaciones	Na-CMC (mg)/sulfato de calcio total (g)	Na-CMC (mg)/sulfato de calcio hemihidratado (g)
1	3,33 g de CaSO ₄ ·2H ₂ O (Compactrol) + 6,68 g de CaSO ₄ ·½H ₂ O (Sigma-Aldrich)	5,1 g de H ₂ O	Copa de plástico	Comenzó a espesar en el plazo de 1 min, imposible de eyectar después de 1,5 min	-	-
2	ídem	5,0 g de MC al 1,0% + HAc al 1,0% (ac.)	ídem	Comenzó a espesar en el plazo de 1 min, se consideró imposible de eyectar después de 2 min	-	-
3	ídem	6,1 g de Na-CMC al 1,0% (ac.)	ídem	Comenzó a espesar y se volvió granuloso después de 20 min. No fluía después de 29 min	6,1	9,1
4	ídem	5,0 g de Na-CMC al 1,0% (ac.)	ídem	Comenzó a volverse granuloso después de 11 min pero se consideró que todavía podía eyectarse, espesó después de 22 min	5,0	7,5

5

Tabla 5 - Composición que comprende 2,5 de Na-CMC (mg)/sulfato de calcio (g)

N.º	Polvo	Diluyente	Dispositivo de mezclado	Observaciones	Na-CMC (mg)/sulfato de calcio total (g)	Na-CMC (mg)/sulfato de calcio hemihidratado (g)
1	3,33 g de CaSO ₄ ·2H ₂ O (Compactrol) + 6,68 g de CaSO ₄ ·½H ₂ O (Sigma-Aldrich)	5,0 g de de Na-CMC al 0,5% (ac.)	Copa de plástico	Comenzó a espesar y se volvió granuloso después de 10 min.	2,5	3,7

Ejemplo 4

10

Prueba de diluyente con sulfato de calcio hemihidratado y sulfato de calcio dihidratado con una sustancia farmacológicamente activa

15

Los resultados presentados en la tabla 6 a continuación demuestran un efecto dependiente de la concentración de Na-CMC (ac.) sobre el proceso de solidificación de una formulación de polvo que comprende tanto CaSO₄·2H₂O con una sustancia farmacológicamente activa, 2-hidroxiiflutamida (2-HOF), como CaSO₄·½H₂O. En comparación, agua y mezclas de HAc y MC dieron lugar a tiempos de solidificación cortos.

20

La Na-CMC usada en este ejemplo es C9481 de Sigma-Aldrich (designada como n.º 1 en tabla 1).

Tabla 6 - Composiciones que comprenden 0,63-0,3 de Na-CMC (mg)/sulfato de calcio (g)

N.º	Polvo	Diluyente	Dispositivo de mezclado	Observaciones	Na-CMC (mg)/sulfato de calcio total (g)	Na-CMC (mg)/sulfato de calcio hemihidratado (g)
1	1,33 g de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ con 2-HOF ¹ + 2,67 g de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (Sigma-Aldrich)	2,5 ml de Na-CMC al 0,1% (ac.)	Vial de vidrio	Comenzó a espesar después de 6 min, solidificó después de aproximadamente 12 min	0,63	0,94
2	ídem	2,5 ml de Na-CMC al 0,10% (ac.)	ídem	Comenzó a espesar después de 6 min, granuloso después de 10 min, sólido después de aproximadamente 12 min	0,63	0,94
3	ídem	2,5 ml de Na-CMC al 0,05% (ac.)	ídem	Comenzó a espesar después de 3 min, solidificó después de aproximadamente 6 min	0,3	0,47

¹) La concentración de fármaco era de aproximadamente 10 partes de 2-HOF con respecto a 100 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (~10/100). Se pesaron los polvos y se mezclaron en viales de vidrio ámbar.

Ejemplo 5

Prueba de solidificación para una Na-CMC de viscosidad alta

5 Se presentan en la tabla 7 datos sobre una muestra de Na-CMC de Hercules (Blanose[®] 7H4F - n.º 11 de la tabla 1). Esta muestra tenía la mayor viscosidad entre todas las muestras usadas. Blanose 7H4F tiene una viscosidad de 5940 mPas y se añadió a la composición en una cantidad de aproximadamente 0,63 mg/g de sulfato de calcio. La composición fluye todavía después de 15 minutos. El uso de una concentración similar de C9481 (que tenía una viscosidad de 400-800 mPas) dio como resultado una composición que solidifica después de aproximadamente 12 minutos (véase la tabla 5).

Tabla 7 - Composiciones que comprenden 0,63 de Na-CMC (mg)/sulfato de calcio (g)

N.º	Polvo	Diluyente	Dispositivo de mezclado	Observaciones	Na-CMC (mg)/sulfato de calcio total (g)	Na-CMC (mg)/sulfato de calcio hemihidratado (g)
1	1,33 g de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ con 2-HOF ¹ + 2,67 g de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (Sigma-Aldrich)	2,5 ml de Blanose 7H4F al 0,10% (ac.)	Vial de vidrio	Fluye todavía después de 15 min, se volvió granulosa después de 22 min y sólida después de 30 min	0,63	0,94

¹) Una mezcla de material comprimido remanente de las pruebas preclínicas anteriores; la concentración de fármaco era de aproximadamente 10 partes de 2-HOF con respecto a 100 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (~10/100). Se pesaron los polvos y se mezclaron en viales de vidrio ámbar en BMC, Uppsala.

Ejemplo 6

Capacidad de eyección de una composición que comprende sulfato de calcio hemihidratado y sulfato de calcio dihidratado y una sustancia farmacológicamente activa

20 Los resultados presentados en las tablas 8 y 9 a continuación muestran que es posible eyectar la pasta a través de una cánula fina de 17G cuando se usó una concentración de fármaco de hasta 75/100 tanto en las partículas comprimidas como en la matriz.

25 La Na-CMC usada fue Blanose 7LF (n.º 2 en la tabla 1).

El sulfato de calcio hemihidratado marcado como "CRVM" indica un polvo fabricado en el laboratorio mediante tratamiento térmico de sulfato de calcio dihidratado. Se usó como materia prima sulfato de calcio dihidratado de Carl Roth (>98%, Ph. Eur. reinst Carl Roth, Alemania). Para preparar los polvos, se vierten 250 g de sulfato de calcio

- 5 dihidratado en un recipiente de cristalización de 2000 ml. Se mantiene el recipiente de cristalización en un horno a 200°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente fuera del horno, se transfiere el polvo a un frasco de boca ancha de 1000 ml y se suspende en 200 g de isopropanol. Se añaden bolas de trituración (64 unid., 10 mm de diámetro). Se usa una agitadora-mezcladora Turbula para agitar el frasco de boca ancha durante 24 h a 46 min⁻¹. Después de triturar, se retiran las bolas de trituración y se vierte la suspensión en un recipiente de cristalización de 2000 ml. Se mantiene el recipiente de cristalización en una campana extractora a temperatura ambiente hasta que el isopropanol se haya evaporado por completo. El polvo obtenido se prensa suavemente a través de un tamiz de 450 µm de malla (para la desaglomeración).

10 Tabla 8

N.º	Polvo	Diluyente	Dispositivo de mezclado	Observaciones	Na-CMC (mg)/sulfato de calcio total (g)	Na-CMC (mg)/sulfato de calcio hemihidratado (g)
1 (ref.)	0,17 g de CaSO ₄ ·2H ₂ O con 2-HOF ¹ + 0,34 g de CaSO ₄ ·½H ₂ O ("CRVM") con 2-HOF ²	0,31 ml de agua	Jeringa Plastipak de 3 ml (BD)	Buena miscibilidad en la jeringa. La pasta puede eyectarse durante 3 min, solidifica después de 4,5 min	-	
2	ídem	1,14 ml de Blanose 7LF al 0,15% + MC ³ al 1,0% (ac.)	ídem	Buena miscibilidad en la jeringa. La pasta puede eyectarse a través de una cánula 17G x 17 cm, solidifica después de 5 min	3,4	5,03
3	ídem	0,31 ml de Blanose 7LF al 0,15% + MC ³ al 1,0% (ac.)	ídem	Buena miscibilidad en la jeringa. La pasta puede eyectarse a través de una cánula 17G x 17 cm, solidifica después de 5 min	0,9	1,4

¹) La concentración de fármaco era de 75 partes de 2-HOF con respecto a 100 partes de CaSO₄·2H₂O (75/100); 125 - 300 µm; basado en CRVM.

²) Preparada internamente. Concentración de fármaco: 75 partes de 2-HOF por 100 partes de CaSO₄·½H₂O (75/100).

³) MC = metilcelulosa (preparada por Apoteket AB)

Tabla 9

N.º	Polvo	Diluyente	Dispositivo de mezclado	Observaciones	Na-CMC (mg)/sulfato de calcio total (g)	Na-CMC (mg)/sulfato de calcio hemihidratado (g)
1	0,17 g de CaSO ₄ ·2H ₂ O con 2-HOF ¹ + 0,34 g de CaSO ₄ ·½H ₂ O ("CRVM") con 2-HOF ²	0,31 ml de Blanose 7LF al 0,30% (ac.)	Jeringa Plastipak de 3 ml (BD)	Buena miscibilidad en la jeringa, la pasta puede eyectarse durante al menos 20 min, también a través de una cánula 17G x 17 cm	1,8	2,7

¹) La concentración de fármaco era de 75 partes de 2-HOF con respecto a 100 partes de CaSO₄·2H₂O (75/100); 125 - 300 µm; basado en CRVM.

²) Preparada internamente. Concentración de fármaco: 75 partes de 2-HOF por 100 partes de CaSO₄·½H₂O (75/100).

Ejemplo 7Propiedades de diferentes razones de sulfato de calcio dihidratado y sulfato de calcio hemihidratado

- 5 Los resultados presentados en la tabla 10 a continuación indican que puede usarse una mayor razón de partículas comprimidas de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ con respecto a $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (1:2 \rightarrow 1:1) cuando se mezcla con Na-CMC y se eyecta la pasta resultante a través del orificio de la jeringa usada. Estas razones también indican que el diluyente n.º 8 en la tabla 1, basado en Na-CMC de viscosidad media (Blanose 9M31XF) produjo una consistencia mejorada de la pasta resultante en comparación con el diluyente n.º 2 de viscosidad baja de la tabla 1 (Blanose 7LF). Los datos también
- 10 muestran que el tiempo de solidificación se redujo en presencia de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ sin 2-HOF, desde al menos 20 min hasta menos de 4 min.

Tabla 10.

N.º	Polvo	Diluyente	Dispositivo de mezclado	Observaciones	Na-CMC (mg)/sulfato de calcio total (g)	Na-CMC (mg)/sulfato de calcio hemihidratado (g)
1	0,17 g de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ con 2-HOF ¹ + 0,34 g de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ ("CRVM") con 2-HOF ²	310 µl de Blanose 7LF al 0,30% (ac.)	Jeringa Plastipak de 3 ml (BD)	Buena miscibilidad en la jeringa. La pasta puede eyectarse durante al menos 11 min	1,8	2,7
2	0,25 g de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ con 2-HOF ¹ + 0,25 g de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ ("CRVM") con 2-HOF ²	310 µl de Blanose 7LF al 0,30% (ac.)	ídem	Buena miscibilidad en la jeringa.	1,9	3,7
3	ídem	310 µl de Blanose 9M31XF al 0,30% (ac.)	ídem	Buena miscibilidad en la jeringa. La pasta puede eyectarse durante al menos 10 min.	1,9	3,7
4	0,25 g de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ con 2-HOF ¹ + 0,25 g de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ ("CRVM") sin 2-HOF ³	310 µl de Blanose 9M31XF al 0,30% (ac.)	ídem	Buena miscibilidad en la jeringa.	1,9	3,7

¹) La concentración de fármaco era de 75 partes de 2-HOF con respecto a 100 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (75/100); 125 - 300 µm; basado en CRVM.

²) Preparada internamente. Concentración de fármaco: 75 partes de 2-HOF por 100 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (75/100).

³) Preparada internamente.

15

Ejemplo 8Propiedades de diferentes razones de sulfato de calcio dihidratado y sulfato de calcio hemihidratado

- 20 Los resultados presentados en la tabla 11 a continuación confirman que puede usarse una mayor razón de partículas comprimidas de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ con respecto a $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (1:2 \rightarrow 1:1) cuando se mezcla con la Na-CMC y se eyecta la pasta resultante a través del orificio de la jeringa usada, pero también a través de una cánula. Estas pruebas también confirman que el diluyente n.º 8 de la tabla 1, basado en Na-CMC de viscosidad media, produjo una consistencia aceptable de la pasta resultante. Los datos también muestran que una disminución en la
- 25 concentración desde el 0,30% hasta el 0,25% dio como resultado una solidificación más rápida, puesto que la pasta era imposible de eyectar a través de la cánula después de aproximadamente 7 min.

Tabla 11

N.º	Polvo	Diluyente	Dispositivo de mezclado	Observaciones	Na-CMC (mg)/sulfato de calcio total (g)	Na-CMC (mg)/sulfato de calcio hemihidratado (g)
1	0,51 g de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ con 2-HOF ¹ + 0,26 g de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ ("CRVM") con 2-HOF ² + 0,27 g de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ ("CRVM") sin 2-HOF ³	625 µl de Blanose 9M31XF al 0,30% (ac.)	Jeringa Plastipak de 5 ml (BD)	Buena miscibilidad en la jeringa. La pasta puede eyectarse fácilmente	1,8	3,5
2	0,33 g de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ con 2-HOF ¹ + 0,33 g de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ ("CRVM") con 2-HOF ² + 0,33 g de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ ("CRVM") sin 2-HOF ³	625 µl de Blanose 9M31XF al 0,30% (ac.)	ídem	Buena miscibilidad en la jeringa.	1,9	2,8
3	ídem	0,78 g de Blanose 9M31XF al 0,30% (ac.)	ídem	Buena miscibilidad en la jeringa. La pasta puede eyectarse durante al menos 15 min a través de una cánula 17G x 17 cm	2,3	3,5
4	0,50 g de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ con 2-HOF ¹ + 0,25 g de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ ("CRVM") con 2-HOF ² + 0,25 g de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ ("CRVM") sin 2-HOF ³	0,71 g de Blanose 9M31XF al 0,30% (ac.)	ídem	Buena miscibilidad en la jeringa. La pasta puede eyectarse hasta 30 min a través de una cánula 17G x 17 cm	2,1	4,3
5	ídem	0,70 g de Blanose 9M31XF al 0,25% (ac.)	ídem	Buena miscibilidad en la jeringa. La pasta puede eyectarse hasta 7 min a través de una cánula 17G x 17 cm	1,75	3,5

¹) La concentración de fármaco era de 75 partes de 2-HOF con respecto a 100 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (75/100); 125 - 300 µm; basado en CRVM.

²) Preparada internamente. Concentración de fármaco: 75 partes de 2-HOF por 100 partes de $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (75/100).

³) Preparada internamente.

Ejemplo 9

5 Propiedades de diferentes razones de sulfato de calcio dihidratado y sulfato de calcio hemihidratado y Na-CMC con respecto a la capacidad de eyección.

10 Para estudiar los efectos de Na-CMC sobre las propiedades reológicas de la pasta, sin verse alteradas por la hidratación (el espesamiento continuo) de la pasta, se realizó un experimento mediante mezclado y que investigaba la capacidad de eyección con sulfatos de calcio que no solidifican. Tanto el sulfato de calcio deshidratado como el sulfato de calcio anhidro tienen esta propiedad. Lo que se observa claramente es que hay un efecto dispersante de Na-CMC, para pastas comparables preparadas con CMC o MC, las pastas de CMC son más fluidas (menos viscosas). Este aumento de la fluidez aparece después de cierto mezclado de la pasta. La prueba incluye la capacidad de eyección con jeringas, en algunos casos con cánula. La parte más problemática de la capacidad de eyección es hacer que la pasta salga de la jeringa y se transfiera desde el cuerpo ancho de la jeringa hasta la salida de la jeringa mucho más estrecha, que es la parte más complicada de la eyección.

20 Se realizaron las pruebas para evaluar la idoneidad de diferentes diluyentes para la preparación de pastas de sulfato de calcio inyectables. Se usaron polvos de sulfato de calcio sin hidratación para excluir los efectos del curado, tal

como se experimentó con sulfato de calcio hemihidratado, en el estudio de las propiedades de manipulación de las pastas.

Se usaron tres materiales de sulfato de calcio en las pruebas:

- 5
1. Sulfato de calcio dihidratado: Fluka, n.º de producto 21 246;
 2. Sulfato de calcio dihidratado: Compactrol, lote 06021C;
 - 10 3. Sulfato de calcio (anhidro): Sigma-Aldrich, n.º de producto 237132. Debe indicarse que el sulfato de calcio anhidro no puede hidratarse y, por tanto, se comporta de manera análoga al dihidrato en el sentido de que la mezcla que contiene sólo sulfato de calcio anhidro no se cura.

Se sometieron a prueba dos diluyentes acuosos y se compararon con agua desionizada pura:

- 15
1. Na-CMC al 0,25% (p/p);
 2. Metilcelulosa (MC) al 0,44% (p/p).
- 20 Se añadió agua o disolución acuosa de éter de celulosa al polvo de sulfato de calcio seco y se agitó la mezcla vigorosamente mediante una espátula. También se trataron algunas suspensiones espesas en un baño de ultrasonidos a temperatura elevada (de aproximadamente 40°C) durante menos de 1 min después de lo cual se anotó el aspecto de la suspensión espesa.
- 25 Se transfirió parte de las suspensiones espesas resultantes a una jeringa de 10 ml, en algunos casos con una cánula (1,65/1,40 x 149 mm).

En la tabla 12 a continuación se resumen los resultados.

30 Tabla 12

N.º	Polvo	Diluyente	Resultado
18	4,01 g de CaSO ₄ anhidro + 3,02 g de material granulado*	3,99 g de H ₂ O desionizada	Suspensión espesa viscosa; difícil de eyectar a través del orificio de la conexión Luer de una jeringa de 10 ml
19	4,00 g de CaSO ₄ anhidro + 3,01 g de material granulado*	4,01 g de Na-CMC al 0,25% (ac.)	Suspensión espesa menos viscosa, más fluida que en 18; puede eyectarse a través de la conexión Luer de una jeringa de 10 ml, también con cánula.
20	4,01 g de CaSO ₄ anhidro + 3,02 g de material granulado*	4,00 g de MC al 0,44% (ac.)	Suspensión espesa viscosa que estabiliza las burbujas de aire; difícil de eyectar a través del orificio de la conexión Luer de una jeringa de 10 ml
21	7,00 g de CaSO ₄ ·2H ₂ O (Fluka)	4,35 g de H ₂ O desionizada	Suspensión espesa viscosa. En general puede eyectarse a través del orificio de una jeringa de 10 ml
22	7,00 g de CaSO ₄ ·2H ₂ O (Fluka)	4,35 g de Na-CMC al 0,25% (ac.)	Suspensión espesa menos viscosa, más fluida que en 21. Capacidad de eyección como en 21
23	7,01 g de CaSO ₄ ·2H ₂ O (Fluka)	4,35 g de MC al 0,44% (ac.)	Suspensión más espesa que en 21. Estabiliza las burbujas de aire. Capacidad de eyección como en 21
24	7,01 g de CaSO ₄ anhidro	4,37 g de H ₂ O desionizada	Suspensión espesa viscosa. Puede eyectarse a través de la conexión Luer de una jeringa de 10 ml, también con cánula
25	7,01 g de CaSO ₄ anhidro	4,34 g de Na-CMC al 0,25% (ac.)	Suspensión espesa menos viscosa, más fluida que en 24. Capacidad de eyección como en 24
26	7,01 g de CaSO ₄ anhidro	4,35 g de MC al 0,44% (ac.)	Suspensión espesa viscosa, más espesa que en 24. La suspensión espesa mantiene las burbujas de aire. Capacidad de eyección como en 24
A	7,00 g de CaSO ₄ ·2H ₂ O (Compactrol)	4,35 g de H ₂ O desionizada	Suspensión espesa viscosa. Puede eyectarse a través de la conexión Luer de una jeringa de 10 ml.

B	7,00 g de CaSO ₄ ·2H ₂ O (Compactrol)	4,36 g de Na-CMC al 0,25% (ac.)	Suspensión espesa menos viscosa, más fluida. Puede eyectarse a través de la conexión Luer de una jeringa de 10 ml.
C	7,00 g de CaSO ₄ ·2H ₂ O (Compactrol)	4,37 g de MC al 0,44% (ac.)	Suspensión espesa viscosa. Puede eyectarse a través de la conexión Luer de una jeringa de 10 ml. Mantiene las burbujas de aire.
D	7,00 g de CaSO ₄ ·2H ₂ O (Compactrol)	3,95 g de H ₂ O desionizada	Suspensión espesa similar a pasta de dientes. Difícil de eyectar a través de la conexión Luer de una jeringa de 10 ml. Se bloquea a menudo.
E	7,00 g de CaSO ₄ ·2H ₂ O (Compactrol)	3,95 g de Na-CMC al 0,25% (ac.)	Suspensión menos espesa que en D. Puede eyectarse a través de la conexión Luer de una jeringa de 10 ml. Se bloquea pocas veces.
F	7,00 g de CaSO ₄ ·2H ₂ O (Compactrol)	3,95 g de MC al 0,44% (ac.)	Suspensión espesa. Difícil de eyectar a través del orificio de la conexión Luer de una jeringa de 10 ml. Estabiliza las burbujas de aire fuertemente.

*) Granos densificados, 125 - 300 µm, de CaSO₄·2H₂O y 2-HOF.

Algunos de estos experimentos (D, E, F) simulan las condiciones que aparecen cuando la composición lista para usar está alcanzando su punto de solidificación o solidificación parcial durante el final del procedimiento de inyección.

5 Se muestra en experimentos anteriores que las disoluciones acuosas de Na-CMC retardan muy eficazmente la hidratación de sulfatos de calcio hemihidratados. Las disoluciones de MC carecen de esta propiedad.

10 Sorprendentemente, tal como se muestra mediante estos experimentos, además de ser un agente de retardo muy eficaz para el fraguado de sulfato de calcio hemihidratado, una disolución acuosa de Na-CMC también es un agente dispersante muy eficaz. Mediante la adición de Na-CMC (ac.), se facilita la transformación del polvo en una suspensión espesa y su eyección posterior.

15 El éter de celulosa no iónica MC es inferior a Na-CMC en todos los aspectos; es un agente dispersante malo, estabiliza las burbujas de aire y no retarda el endurecimiento (de sulfato de calcio hemihidratado; no mostrado en el presente documento).

20 Por tanto, tal como se observa en el presente documento, Na-CMC proporciona una propiedad reológica adecuada a una suspensión acuosa de pasta de CaSO₄ e inhibe la sedimentación y el apelmazamiento.

REIVINDICACIONES

1. Kit que comprende
 - 5 i) un primer componente que comprende
 - (a) sulfato de calcio (CaSO_4) hemihidratado,
 - 10 (b) partículas comprimidas de sulfato de calcio dihidratado que comprenden además una o más sustancias terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activas, y
 - ii) un segundo componente que comprende
 - 15 (c) carboximetilcelulosa sódica (Na-CMC) y un medio acuoso que incluye agua,

en el que la razón R de carboximetilcelulosa sódica con respecto a sulfato de calcio en el kit es de desde 0,1 mg de carboximetilcelulosa sódica (calculada como Na-CMC)/g de sulfato de calcio hasta 8 mg de carboximetilcelulosa sódica (calculada como Na-CMC)/g de sulfato de calcio.
 - 20 2. Kit según la reivindicación 1, en la que la razón R es de desde 1 mg de carboximetilcelulosa sódica (calculada como Na-CMC)/g de sulfato de calcio hemihidratado hasta 3 mg de carboximetilcelulosa sódica (calculada como Na-CMC)/g de sulfato de calcio hemihidratado.
 3. Kit según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que la carboximetilcelulosa sódica en el segundo
 - 25 componente se disuelve en agua a una concentración de desde el 0,05% p/p hasta el 1% p/p.
 - 4. Kit según la reivindicación 1, en el que la sustancia activa es un antiandrógeno.
 - 5. Kit según la reivindicación 4, en el que la sustancia activa es ciproterona, flutamida, 2-hidroxi-flutamida.
 - 30 6. Kit según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en medicina.
 - 7. Composición lista para usar obtenida mediante el mezclado de el componente i), ii) según cualquiera de las
 - 35 reivindicaciones 1-5.
 - 8. Método para la preparación de una composición lista para usar según la reivindicación 7, método que
 - 40 comprende dispersar una mezcla de
 - i) una o más fracciones de tamaño de grano de sulfato de calcio hemihidratado,
 - ii) una de más fracciones de tamaño de partículas comprimidas de sulfato de calcio dihidratado, y que
 - 45 comprenden además una o más sustancias terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activas, en
 - iii) una disolución acuosa que comprende carboximetilcelulosa sódica.
 - 9. Método según la reivindicación 8, en el que la una o más sustancias terapéutica, profiláctica y/o
 - 45 diagnósticamente activas se seleccionan de flutamida, 2-hidroxi-flutamida y/o bicalutamida, incluyendo cualquier combinación de las mismas, y cualquier otro antiandrógeno.