РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 536 415**(13) **C2**

(51) МПК
A61L 27/02 (2006.01)
A61L 27/20 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 5/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2011126176/15, 27.11.2009**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.11.2009

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
27.11.2008 DK PA200801674

(43) Дата публикации заявки: **10.01.2013** Бюл. № 1

(45) Опубликовано: **20.12.2014** Бюл. № **35**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2007/104549 A2 20.09.2007. US 2003/0050710 A1 13.03.2003. US 6652887 B1 25.11.2003. МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные средства в 2-х томах, Москва, 2001**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **27.06.2011**

(86) Заявка PCT:
EP 2009/008496 (27.11.2009)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2010/060644 (03.06.2010)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):
АКСЕН Никлас (SE),
ЛЕННЕРНЕС Ханс (SE),
МАЛЬМСТЕН Ларс Оке (SE),
КАРЛССОН Андерс (SE)

(73) Патентообладатель(и):
ЛИДДС АБ (SE)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ВЫДАВЛИВАЕМОСТИ И ВРЕМЕНИ ЗАТВЕРДЕНИЯ КОМПОЗИЦИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ОДИН ИЛИ БОЛЕЕ КЕРАМИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к набору, содержащему гемигидрат сульфата кальция, спрессованные частицы дигидрата сульфата кальция, дополнительно содержащие одно или более терапевтически, профилактически и/или диагностически активных веществ, и натрий-карбоксиметилцеллюлозу (Na-CMC) и водную среду, включая воду. Соотношение R натрий-карбоксиметилцеллюлозы и сульфата кальция в наборе составляет от 0,1 мг натрий-карбоксиметилцеллюлозы (рассчитанной как Na-CMC)/г сульфата кальция до 8 мг натрий-карбоксиметилцеллюлозы (рассчитанной как Na-CMC)/г сульфата кальция. Указанные компоненты набора образуют при смешивании биорассасывающуюся керамическую композицию. Изобретение также относится к применению набора для лечения заболевания или

RU 2536415 C2

RU 2536415 C2

состояния, связанного с предстательной железой. Также заявлена готовая к применению композиция в форме пасты для введения пациенту в течение периода от 5 минут до 1 часа до затвердевания, которая получена смешиванием компонентов набора. Также заявлена отвержденная композиция и способ получения отвержденной композиции или готовой к применению композиции. Технический результат заключается в контролировании времени отверждения набора и композиции. 5 н. и 8 з.п. ф-лы, 12 табл., 9 пр.

RU 2536415 C2

RU 2536415 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 536 415** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
A61L 27/02 (2006.01)
A61L 27/20 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 5/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2011126176/15, 27.11.2009**

(24) Effective date for property rights:
27.11.2009

Priority:
(30) Convention priority:
27.11.2008 DK PA200801674

(43) Application published: **10.01.2013** Bull. № **1**

(45) Date of publication: **20.12.2014** Bull. № **35**

(85) Commencement of national phase: **27.06.2011**

(86) PCT application:
EP 2009/008496 (27.11.2009)

(87) PCT publication:
WO 2010/060644 (03.06.2010)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):
AKSEN Niklas (SE),
LENNERNES Khans (SE),
MAL'MSTEN Lars Oke (SE),
KARLSSON Anders (SE)

(73) Proprietor(s):
LIDDS AB (SE)

RU 2536415 C2

(54) APPLICATION OF CARBOXYMETHYLCELLULOSE FOR CONTROL OF PRESSABILITY AND HARDENING TIME OF COMPOSITIONS, CONTAINING ONE OR MORE CERAMIC MATERIALS

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a set, containing calcium sulphate hemihydrates, pressed particles of calcium sulphate dehydrate, additionally containing one or more therapeutically, preventively and/or diagnostically active substances, and sodium-carboxymethylcellulose (Na-CMC) and a water medium, including water. The ratio R of sodium-carboxymethylcellulose and calcium sulphate in the set constitutes from 0.1 mg of sodium-carboxymethylcellulose (calculated as Na-CMC)/g of calcium sulphate to 8 mg of sodium-carboxymethylcellulose (calculated as Na-CMC)/g of calcium sulphate. When mixed, the said components of the set form a bioresorbable ceramic composition. The invention also relates to the application of the set for the treatment of a disease or condition, associated with prostate. Also claimed is a composition ready for application in the form of a paste for introduction to a patient during the time period from 5 minutes to 1 hour before hardening, obtained by mixing the components of the set. Also claimed are: a hardened composition and a method of obtaining the hardened composition or the composition ready for application.

EFFECT: control of the time of the set and composition hardening.

13 cl, 12 tbl, 9 ex

RU 2536415 C2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к применению карбоксиметилцеллюлозы, в частности натрий-карбоксиметилцеллюлозы или других солей щелочных или щелочноземельных металлов и карбоксиметилцеллюлозы, для контроля времени затвердевания композиций, содержащих один или более биорассасывающихся керамических материалов, в частности гидратируемый сульфат кальция, для того, чтобы содействовать получению готовых к применению композиций для помещения в тело путем инъекции. В частности, настоящее изобретение предоставляет композиции, имеющие определенный диапазон соотношений по массе количества карбоксиметилцеллюлозы (представленной в виде натрий-карбоксиметилцеллюлозы) и количества гидратируемого биорассасывающегося керамического материала (представленного в виде гемигидрата сульфата кальция) в готовых к применению композициях. Более того, настоящее изобретение предоставляет композиции, имеющие свойства, удобные для эксплуатации композиций до, в течение и после введения млекопитающему, а именно человеку. Так, перед введением готовые к применению композиции могут быть легко приготовлены путем смешивания композиции, содержащей один или более биорассасывающихся керамических материалов, с жидкостью, содержащей натрий-карбоксиметилцеллюлозу. Полученные готовые к применению композиции должны обладать вязкостью, которая не является ни слишком высокой (что может привести к тому, что полученную готовую к применению композицию будет невозможно ввести путем инъекции), ни слишком низкой (что может вызвать трудности в получении гомогенной дисперсии гидратируемого биорассасывающегося керамического материала), т.е. применение натрий-карбоксиметилцеллюлозы придает достаточную вязкость, превосходную дисперсность и, более того, приводит к такому времени затвердевания, которое является сбалансированным между необходимостью оперирования готовой к применению композицией как жидкой композицией перед введением и относительно быстрым затвердеванием после того, как готовая к применению композиция была введена в место назначения и, в случае необходимости, была надлежащим образом распределена в месте назначения. После введения готовая к применению композиция должна затвердеть в такой степени, что композиция останется в месте введения инъекцией. Слишком долгое время затвердевания может привести к тому, что композиция будет неконтролируемо распределена. Из-за внутреннего давления, которое образуется в органе, в который введена готовая к применению композиция по настоящему изобретению, необходимо иметь относительно короткое время затвердевания композиции для избегания вытеснения композиции, например, из отверстия/места введения.

Уровень техники

Керамические материалы долгие годы использовались для местного применения, например, в качестве материала для заполнения пустот в костях в условиях клиники или в различных формах систем доставки лекарственных средств для контролируемой терапии и/или терапии с направленной доставкой. Многие из используемых керамических материалов являются биорассасывающимися (или биоразрушаемыми), и были описаны различные керамические материалы на основе систем фосфата кальция или сульфата кальция. Эти керамические материалы часто называются гидратируемыми или гидратирующимися керамическими материалами из-за их способности реагировать химически с водой для затвердевания путем образования гидратов. Некоторые гидратируемые керамические материалы считаются устойчивыми в биологическом окружении, например гидроксиапатит или силикаты кальция.

Биорассасывающиеся керамические материалы имеют множество благоприятных свойств для применения в качестве имплантов или в системах контролируемого высвобождения в фармацевтических составах по сравнению, например, с полимерами (такими, как полимолочные кислоты или поли(лакто-ко-гликолевые кислоты)) из-за их биосовместимости и биорассасываемости. В общем случае биорассасывающиеся керамические материалы являются нетоксичными и основаны на молекулах, которые в природе встречаются в живых тканях млекопитающих. Сульфат кальция является особенно привлекательным, поскольку это рассасывающийся и биосовместимый материал, т.е. он исчезает с течением времени.

В большинстве случаев композиция приготавливается путем смешивания гидратируемого керамического материала, такого как сульфат кальция, с водой и, например, лекарственным средством или костным матриксом для получения пасты, которая имплантируется как таковая или в твердой форме. Для минимизирования хирургического вмешательства является желательным инъецирование пасты в тело или орган через катетер малого размера. Однако смешивание сульфата кальция и воды приводит к быстрому началу затвердевания, что уменьшает время, в течение которого хирург должен ввести пасту перед тем, как она затвердеет, а также создает практические трудности при введении пасты через катетер малого размера. Для минимизирования хирургического вмешательства является желательным получить композицию, которая имеет пролонгированное время затвердевания и улучшенную выдавливаемость из катетера малого размера, тем самым композиция может быть имплантирована в тело без хирургической операции или лишь с минимальной хирургией.

Задачей настоящего изобретения является создание композиции, инъецируемой через маленький катетер в тело пациента, и чтобы эта композиция имела пролонгированное время затвердевания.

Авторы данного изобретения обнаружили, что это достигается путем применения композиции, содержащей водные растворы карбоксиметилцеллюлозы, а именно натриевой соли (Na-CMC), гемигидрата сульфата кальция ($CaSO_4 \bullet 1/2H_2O$) и, возможно, частиц дигидрата сульфата кальция ($CaSO_4 \bullet 2H_2O$).

Na-CMC часто используется в качестве загустителя, связующего средства, стабилизатора и суспендирующего средства в различных формах композиций. Однако авторы данного изобретения нашли, что является возможным контролировать три важных параметра композиции путем небольших изменений в концентрации Na-CMC; а именно смешиваемость порошка гемигидрата сульфата кальция с водой; выдавливаемость полученной пасты через тонкую иглу, катетер и/или биопсийную канюлю и замедление времени затвердевания этой пасты.

Важной особенностью этой композиции является то, что Na-CMC представлена в водной форме до ее смешивания с $CaSO_4 \bullet 1/2H_2O$. Поскольку Na-CMC медленно растворяется в воде, водная форма может быть получена путем смешивания Na-CMC с водой, перемешивания этой смеси в течение нескольких часов. Водный раствор полностью растворенной Na-CMC затем смешивается с $CaSO_4 \bullet 1/2H_2O$ непосредственно перед применением получающейся пасты. Возможно, водный раствор Na-CMC может быть простерилизован путем автоклавирования или возможно также путем стерильной фильтрации, если вязкость не слишком высокая. Na-CMC считается полностью растворенной в среде тогда, когда получен прозрачный, чистый, термодинамически стабильный раствор.

Кроме того, Na-CMC может также поставляться в сухой форме, предпочтительно в

виде тонкой пленки или лиофилизированного порошка. В любом случае, если используется Na-CMC или другая карбоксиметилцеллюлоза, является важным удостовериться, что карбоксиметилцеллюлоза относительно быстро растворяется. В норме Na-CMC имеет относительно низкую скорость растворения, что означает, что свойства Na-CMC не могут быть использованы в течение 5-15 минут, имеющихся от момента получения готовой к применению композиции до инъекции и затвердевания композиции. Соответственно, если применяется карбоксиметилцеллюлоза в сухой форме, она должна быть либо в форме тонкодисперсного порошка, либо лиофилизированного порошка, либо в виде тонкой пленки. Другой возможностью может быть введение поверхностно-активного вещества в композицию, обеспечив, чтобы такое вещество не имело какого-либо отрицательного влияния на готовую к применению композицию.

Сделав это, авторы данного изобретения достигли композиции, которая позволила им контролировать время затвердевания и также сделала возможным инъекцию через тонкую иглу шприца. Более того, было найдено, что эта композиция сохраняет приемлемую смешиваемость. В дополнение, композиция не требует какой-либо добавки кислоты или кислого раствора, такого как водная уксусная кислота, для контроля времени затвердевания.

В US 2006/205652 раскрыта композиция в форме пасты, геля или жидкости для доставки синтетических аналогов гепаринсвязывающего фактора для восстановления костей и хрящей. В некоторых аспектах изобретения композиция может содержать компонент сульфата кальция и Na-CMC (желирующее средство). Однако композиция с сульфатом кальция раскрыта в примерах в негидратируемой форме, поскольку использован дигидрат сульфата кальция. Более того, в раскрытых примерах поверхностно-активное вещество (Pluronic) использовано в растворах Na-CMC.

EP1208850 раскрывает пасту с замедленным высвобождением, усиливающую остеогенез, которая содержит усилитель остеогенеза, кальциевый компонент и средство, увеличивающее вязкость. Не показано каких-либо примеров, раскрывающих готовую к применению композицию, содержащую гидратируемый керамический материал сульфата кальция (например, гемигидрат сульфата кальция) и Na-CMC.

В WO 2007/104549 раскрыта высокоплотная композиция, содержащая, например, сульфат кальция в форме гемигидрата сульфата кальция и желирующее или способствующее набуханию средство, которое может включать Na-CMC, для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Однако не показано каких-либо примеров, раскрывающих готовую к применению композицию, содержащую гидратируемый керамический материал сульфата кальция с Na-CMC, есть только примеры, где метилцеллюлоза используется вместе с уксусной кислотой.

В WO 2004/000334 описана замещающая пересадку костного мозга композиция, которая может содержать сульфат кальция, раствор для смешивания, такой как стерильная вода, и пластифицирующий материал. Однако не даны примеры комбинирования Na-CMC и сульфата кальция.

JP56026756 описывает и обсуждает способ получения гемигидрата альфа-гипса, содержащего карбоксиметилцеллюлозу, под высоким давлением, что приводит к получению сухого гемигидрата альфа-гипса. Раскрытое время затвердевания составляет порядка 1 час или более, и, более того, целью JP56026756 является предоставление гипсовых структур, имеющих легковесные структуры (пористые пузырьковые структуры) с очень высокой стабильностью в воде порядка 6 месяцев и более. Однако не представлено раскрытия какого-либо способа или композиции по настоящему

изобретению, поскольку задачей настоящего изобретения не является получение сухого $CaSO_4 \bullet 1/2H_2O$, содержащего карбоксиметилцеллюлозу.

Так, насколько известно авторам данного изобретения, никто не описывал композицию, содержащую Na-CMC, гемигидрат сульфата кальция и, возможно, дигидрат сульфата, которая путем определенного доведения концентрации Na-CMC в композиции дает хорошую смешиваемость порошка гемигидрата сульфата кальция с водной средой (например, водой), приемлемую выдавливаемость полученной пасты через тонкую иглу и достаточное уменьшение времени затвердевания пасты, позволяющее обработку и введение готовой к применению композиции без не являющегося необходимым продления затвердевания для того, чтобы избежать неуместного распространения или устранения из места введения.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении описана фармацевтическая композиция, содержащая смесь сульфата кальция и карбоксиметилцеллюлозы, которая приводит к пролонгированному времени затвердевания, и в то же время способна сохранять приемлемую смешиваемость полученной пасты, как и приемлемую выдавливаемость через шприц с тонкой иглой.

В частности, композиция содержит гемигидрат сульфата кальция и натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-CMC). Авторы данного изобретения обнаружили, что путем небольшого изменения количества добавленной к такой композиции Na-CMC возможно контролировать процессы затвердевания гемигидрата сульфата кальция (т.е. $CaSO_4 \bullet 1/2H_2O \rightarrow CaSO_4 \bullet 2H_2O$). Более того, вязкость увеличивается путем добавления Na-CMC, и это улучшает выдавливаемость из шприца с иглой/канюлей маленького размера.

Также представляется возможным, что другие соли карбоксиметилцеллюлозы могут быть использованы в настоящем изобретении, такие как, например, соли щелочных металлов (Li, K, Na) или щелочноземельных металлов (Ca, Mg, Sr) карбоксиметилцеллюлозы, обеспечив их водорастворимость и приемлемость для инъекции млекопитающему, а именно человеку.

Более того, авторы данного изобретения, к удивлению, нашли, что композиция, содержащая полностью гидратированный гемигидрат сульфата кальция (т.е. дигидрат сульфата кальция) и Na-CMC, является надежно выдавливаемой через отверстие шприца, возможно имеющего канюлю такого размера, как, например, 6G, 8G, 9G, 10G, 11G, 12G, 13G, 14G, 16G, 19G, 20G, 21G, 22G, 23G, 24G и 26G. Это означает, что Na-CMC выступает не только как замедлитель затвердевания, модификатор вязкости, но и имеет диспергирующий эффект, при котором Na-CMC оказывается особенно полезной в качестве добавки при, например, терапевтическом применении композиции через канюлю или тонкую трубку. В контексте медицинского применения это является особенно важным, поскольку эта особенность Na-CMC позволяет введение точного количества композиции без риска прерывания процедуры из-за частичного затвердевания композиции, приводящего к прерванному введению.

Время затвердевания и выдавливаемость являются двумя очень важными параметрами для хирурга при имплантировании названной композиции в тело субъекта. Путем изменения количества Na-CMC в форме водного раствора, добавленного в композицию, для хирурга является возможным изменение процесса затвердевания в подходящих временных пределах (например, 5-15 минут), что позволяет иметь достаточно времени для правильного введения композиции до того, как она станет твердой. В то же время является возможным введение композиции через тонкую иглу (например, 15G или тоньше) из-за выдавливаемости композиции. Таким образом,

выдавливаемость позволяет хирургу ввести композицию в тело или орган без хирургического вмешательства или лишь с минимальной инвазивной хирургией. Поскольку время до 100% затвердевания может быть трудно измерить, авторы данного изобретения ввели меру для выдавливаемости с целью определить свойства затвердевания композиции по изобретению. Так, в настоящем контексте, в отдельных случаях временем затвердевания считается время, когда композиция не может более выдавливаться из определенного шприца. В других случаях смесь может не затвердеть, но и не может выдавливаться. Тест подробно описан здесь.

Дополнительным преимуществом применения водных растворов Na-CMC (или других солей карбоксиметилцеллюлозы, см. выше) в качестве растворителя для гемигидрата сульфата кальция является обеспечение хорошей дисперсности, которая влияет на смешиваемость гемигидрата сульфата кальция с водой.

Авторы данного изобретения нашли, что используемое количество карбоксиметилцеллюлозы является важным для указанных выше характеристик, особенно, что является возможным достижение подходящего баланса времени затвердевания, выдавливаемости, дисперсности и вязкости, когда карбоксиметилцеллюлоза (или ее соль, а именно Na-CMC) используется в узком диапазоне концентраций, выраженном как соотношение по массе между карбоксиметилцеллюлозой (рассчитанной как Na-CMC) и гемигидратом сульфата кальция в окончательной готовой к применению композиции.

Также смеси натрий-карбоксиметилцеллюлозы и метилцеллюлозы представляют интерес по изобретению. Добавки метилцеллюлозы были сделаны для увеличения вязкости растворителей без влияния на время выдавливаемости.

В настоящем контексте термин "готовая к применению композиция" используется для обозначения композиции, полученной путем смешивания первого компонента, содержащего композицию с гидратируемым сульфатом кальция, а именно гемигидратом сульфата кальция, со вторым компонентом, содержащим водный раствор карбоксиметилцеллюлозы (или ее соли, а именно Na-CMC). Готовая к применению композиция является жидкой формой, т.е. она находится в переходной форме, где гидратируемый сульфат кальция забирает воду из водной среды для превращения гемисульфата в полностью или частично гидратированный сульфат кальция (т.е. полностью гидратированный сульфат кальция является дигидратом сульфата кальция), таким образом превращая композицию из жидкой композиции в твердую композицию. Переходная форма представляет собой пасту, т.е. вязкую суспензию. Однако существование готовой к применению композиции в жидкой форме должно продолжаться в течение достаточного периода времени, который позволит медицинскому персоналу гарантировать правильное смешивание двух компонентов и позволит введение всей готовой к применению композиции в течение от по меньшей мере примерно 5 до максимум примерно 15 минут.

С другой стороны, время затвердевания готовой к применению композиции не должно быть слишком долгим. Является важным, что готовая к применению композиция достигает места назначения в теле (например, путем прямого введения в целевой орган) и в этом месте затвердевает. Другим важным аспектом является, что если время затвердевания слишком долгое, то существует риск того, что композиция начнет вытекать из места/отверстия инъекции, что приведет к неточному дозированию активного ингредиента. Определенное растекание композиции в целевом месте может быть желательным в целях распределения композиции в целевом органе, но если время затвердевания становится слишком долгим, повышается риск нежелательной очистки

целевого органа и возможного переноса композиции в нежелаемые места тела, где она затвердеет.

Дигидрат сульфата кальция выступает как ускоритель гидратации (затвердевания) гемигидратов сульфата кальция. Таким образом, композиции, содержащие смеси гемигидратов сульфата кальция и дигидрат сульфата кальция, затвердевают очень быстро и эффективно замедляются в случае необходимости. Это является важным аспектом настоящего изобретения, поскольку некоторые композиции, раскрытые здесь, имеют фармацевтически активные ингредиенты, смешанные с частицами дигидрата сульфата кальция.

В настоящем контексте подходящее время затвердевания составляет от примерно 5 минут до примерно 15 минут, или дольше, такое как, например, от примерно 5 минут до примерно 20 минут. В определенных случаях, в зависимости от рассматриваемого целевого органа, более длительное время затвердевания может быть целесообразным. Однако не ожидается, что время затвердевания более чем 1 час является подходящим. Так, время затвердевания может быть от примерно 5 минут до примерно 25 минут, такое как от примерно 5 минут до примерно 30 минут, такое как от примерно 5 минут до примерно 35 минут, такое как от примерно 5 минут до примерно 40 минут, такое как от примерно 5 минут до примерно 45 минут, такое как от примерно 5 минут до примерно 50 минут или такое как от примерно 5 минут до примерно 1 часа, после смешивания вышеупомянутых компонентов (т.е. гемисульфат кальция, Na-карбоксиметилцеллюлоза, растворенная в водной среде, и дигидрат сульфата кальция). Критический момент во времени наступает тогда, когда готовая к применению композиция более не может быть доставлена через шприц с 15G иглой или иглой другого подходящего размера, такого как 17G (17G = 1,5 мм внешний диаметр и 1,3 мм внутренний диаметр) или 18G (18G = 1,3 мм внешний диаметр и 1,0 мм внутренний диаметр). Иглы других размеров могут иметь значение при применении композиций по настоящему изобретению, представляют собой такие, как, например, 6G, 8G, 9G, 10G, 11G, 12G, 13G, 14G, 16G, 19G, 2OG, 21G, 22G, 23G, 24G и 26G. Как обсуждалось здесь ранее, время выдавливаемости может отличаться от времени затвердевания, поскольку готовая к применению паста может не быть затвердевшей, но уже не выдавливаться из шприца. Таким образом, в настоящем контексте время затвердевания определяется путем измерения момента времени, когда готовая к применению композиция не может быть доставлена через определенное отверстие шприца (как описано подробно здесь).

В настоящем контексте термин "гидратирование" относится к химическому процессу превращения, например, гемигидрата сульфата кальция в дигидрат сульфата кальция. Процесс гидратирования обычно начинается при добавлении водной среды к гемигидрату сульфата кальция и зависит от количества добавленной воды и количества гемигидрат сульфата кальция, гидратирование может быть частичным или полным. В настоящем контексте термин "частично гидратированный" подразумевается как определяющий керамический материал, где количество добавленной водной среды соответствует по меньшей мере примерно 20% стехиометрического количества, необходимого для гидратирования одного или более гидратируемого и биорассасываемого керамического материала, тогда как термин "полностью гидратированный" подразумевается как определяющий керамический материал, где количество добавленной водной среды соответствует самое большее примерно 90%, таким как, например, самое большее примерно 95%, самое большее примерно 99% или самое большее примерно 100% стехиометрического количества, необходимого для

гидратирования одного или более гидратируемого и биорассасываемого керамического материала.

Выдавливаемость

В настоящем контексте термин «выдавливаемость» композиции обозначает композицию в шприце, способную пройти через отверстие шприца, возможно с канюлей или иглой такого размера, как, например, 6G, 8G, 9G, 10G, 11G, 12G, 13G, 14G, 16G, 19G, 20G, 21G, 22G, 23G, 24G, 25G или 26G или гибкой трубкой. В настоящем контексте выдавливаемость тестируется путем смешивания водного раствора Na-CMC и $CaSO_4$ (гемигидрат возможно вместе с дигидратом, который может быть дополнительно компактизирован) в количествах, как описано здесь, помещения получившейся смеси в пластиковый шприц и выдавливания смеси/суспензии рукой. Смесь/суспензия считается выдавливаемой, когда нет закупорки или затруднения, препятствующего прохождению смеси через отверстие при средней силе таким образом, что это позволяет специалисту-практику выдавливать смесь рукой.

Соответственно, здесь описано смешивание количества водного раствора Na-CMC с сухим сульфатом кальция (гемигидратом, возможно содержащим дигидрат сульфата кальция как в виде порошка, так и в виде частиц) в пределах от примерно 0,1 мг до 8 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, таких как, например, 0,1-6 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, 0,1-4 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, 0,1-3 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, 0,1-2 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, 0,1-1 мг Na-CMC/г $CaSO_4$ или 0,1-0,5 мг Na-CMC/г $CaSO_4$ или в R_{opt}, как описано ниже, после этого возможны энергичное перемешивание шпателем и дополнительная обработка смеси ультразвуком на водяной бане при температуре примерно 40°C в течение менее 1 минуты. Если получившаяся смесь отвечает критериям, как уже указано выше, то смесь расценивалась как выдавливаемая, если могла быть выдавлена через 17G канюлю.

Более того, в настоящем контексте термин «время выдавливаемости» означает время, в течение которого готовая к применению композиция является выдавливаемой через отверстие, например, шприца, возможно с канюлей, иглой или гибкой трубкой. В композициях, как указано выше, время выдавливаемости составляет от примерно 5 до примерно 15 минут, или дольше, как, например, от примерно 5 до примерно 20 минут, как, например, от примерно 5 до примерно 25 минут, как, например, от примерно 5 до примерно 30 минут, как, например, от примерно 5 до примерно 35 минут, как, например, от примерно 5 до примерно 40 минут, как, например, от примерно 5 до примерно 45 минут, как, например, от примерно 5 до примерно 50 минут или от примерно 5 минут до примерно 1 часа.

Степень дисперсности/смешиваемость

В настоящем контексте термины "степень дисперсности", "дисперсность" или "смешиваемость" означают способность двух или более компонентов быть диспергируемыми с другим для образования дисперсии или суспензии. В настоящем изобретении сульфат кальция применяется обычно в порошковой форме перед смешиванием с водным раствором Na-CMC. Высокая степень дисперсности приводит к хорошему смешиванию/контакту между двумя компонентами с небольшим количеством или без комков, образующихся в финальном растворе, и, таким образом, означает отсутствие или низкий уровень агломерации. Также это означает, что после смешивания водного раствора Na-CMC и сульфата кальция будет очень низкий уровень осаждения каких-либо частиц, и, таким образом, полученная смесь остается гомогенной от момента смешивания ингредиентов до того, как полученная смесь затвердеет. При применении в медицине, когда смесь вводится через шприц, является важным то, что

высокая дисперсность будет приводить к отсутствию затвердевания на дне шприца, что приводит к закупориванию смеси. Более того, один эффект высокой дисперсности в этом случае проявляется в том, что количество воды может быть снижено, тогда как вместе с этим будет приводить к податливой/выдавливаемой гомогенной суспензии.

Соответственно, здесь описано смешивание количества водного раствора Na-CMC с сухим сульфатом кальция (гемигидратом, возможно содержащим дигидрат сульфата кальция, как в виде порошка, так и в виде частиц) в пределах от примерно 0,1 мг до 8 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, таких как, например, 0,1-6 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, 0,1-4 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, 0,1-3 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, 0,1-2 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, 0,1-1 мг Na-CMC/г $CaSO_4$ или 0,1-0,5 мг Na-CMC/г $CaSO_4$ или в R_{opt}, как описано ниже, после этого возможны энергичное перемешивание шпателем и дополнительная обработка смеси ультразвуком на водяной бане при температуре примерно 40°C в течение менее 1 минуты. Если в получившейся смеси не наблюдалось видимого осаждения, смесь считалась имеющей подходящую дисперсность по изобретению.

Отверждение и затвердевание

В контексте данного описания термины ”время затвердевания”, "время схватывания", "продолжительность твердения” или "время отверждения" означают период времени от того момента, как композиции по изобретению первоначально получены, до того, как они полностью гидратировались или затвердели. В настоящем контексте время затвердевания подразумевается как время, начинающееся со смешивания ингредиентов композиции, до того, как названная смесь образует практически недеформируемое твердое тело.

Соответственно, при смешивании водного раствора Na-CMC с сухим сульфатом кальция (гемигидратом, возможно содержащим дигидрат сульфата кальция как в виде порошка, так и в виде частиц) в пределах от примерно 0,1 мг до 8 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, таких как, например, 0,1-6 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, 0,1-4 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, 0,1-3 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, 0,1-2 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, 0,1-1 мг Na-CMC/г $CaSO_4$ или 0,1-0,5 мг Na-CMC/г $CaSO_4$ или в R_{opt}, как описано ниже, возможны энергичное перемешивание шпателем и дополнительная обработка смеси ультразвуком на водяной бане при температуре примерно 40°C в течение менее 1 минуты, время на протяжении интервала смешивания вышеуказанных ингредиентов до того, как полученная смесь формирует практически недеформируемое тело, считается временем затвердевания.

Вязкость

Под термином "вязкость" подразумевается обозначение динамической или абсолютной вязкости (при 20°C и нормальном давлении), которая является мерой сопротивляемости жидкости, которая подвергается деформации либо сдвиговым напряжением, либо напряжением растяжения. Так, "вязкость" описывает внутреннюю сопротивляемость жидкости потоку и может считаться мерой гидродинамического трения. Таким образом, чем менее вязкой является субстанция, тем выше легкость ее движения (текучесть). В настоящем контексте достаточные пределы вязкости составляют примерно 10-10000 mPas, такие как, например, 20-9000 mPas, например, такие как примерно 30-8000 mPas, например, такие как примерно 40-7000 mPas, например, такие как примерно 50-6000 mPas, например, такие как примерно 70-5000 mPas, например, такие как примерно 90-4000 mPas, например, такие как примерно 100-3000 mPas или примерно 10 mPas, или примерно 20 mPas, или примерно 30 mPas, или примерно 40 mPas, или примерно 50 mPas, или в пределах между вязкостью чистой деионизированной воды и вязкостью конкретной использованной партии/типа Na-CMC, такие как, например,

от примерно 1 mPas до примерно 20 mPas, такие как примерно 2 mPas, такие как примерно 3 mPas, такие как примерно 4 mPas, такие как примерно 5 mPas, такие как примерно 6 mPas, такие как примерно 7 mPas, такие как примерно 10 mPas, примерно 13 mPas, примерно 15 mPas, примерно 20 mPas.

Соответственно, при смешивании водного раствора Na-CMC с сухим сульфатом кальция (гемигидратом, возможно содержащим дигидрат сульфата кальция, как в виде порошка, так и в виде частиц) в пределах от примерно 0,1 мг до 8 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, таких как, например, 0,1-6 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, 0,1-4 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, 0,1-3 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, 0,1-2 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, 0,1-1 мг Na-CMC/г $CaSO_4$ или 0,1-0,5 мг Na-CMC/г $CaSO_4$ или в R_{opt}, как описано ниже, возможны энергичное перемешивании шпателем и дополнительная обработка смеси ультразвуком на водяной бане при температуре примерно 40°C в течение менее 1 минуты, вязкость смеси составляет, например, примерно 10-10000 mPas, как, например, 20-9000 mPas, как, например, примерно 30-8000 mPas, как, например, примерно 40-7000 mPas, как, например, примерно 50-6000 mPas, как, например, примерно 70-5000 mPas, как, например, примерно 90-4000 mPas, как, например, примерно 100-3000 mPas или примерно 10 mPas, или примерно 20 mPas, или примерно 30 mPas, или примерно 40 mPas, или примерно 50 mPas, или в пределах между вязкостью чистой деионизированной воды и вязкостью конкретной использованной партии/типа Na-CMC.

В настоящем контексте термин "биорассасываемый" обозначает материал, который может быть растворен и/или разрушен в жидкостях тела или органах или каким-либо другим образом выведен из человеческого тела. Представляется, что имплантированные/инъецированные композиции разрушаются с момента введения в течение до примерно 2-3 дней, или до примерно 1 недели, или до примерно 2 недель, до примерно 3 недель, до примерно 1 месяца, до примерно 3 месяцев, до примерно 6 месяцев, до примерно 1 года. Процесс/прогресс разрушения может наблюдаться стандартными способами, такими, например, как ультразвук, пальпация, рентгеновское исследование или магнитно-резонансные техники.

В настоящем контексте термин "карбоксиметилцеллюлоза" охватывает соли карбоксиметилцеллюлозы, включая соли щелочных и щелочноземельных металлов, а именно такие соли, которые одобрены или могут быть одобрены для внутреннего применения у млекопитающих, включая человека. Натрий-карбоксиметилцеллюлоза, также обозначаемая здесь Na-CMC, была найдена как подходящая соль, но предполагается, что другие соли карбоксиметилцеллюлозы могут иметь сходные эффекты. Более того, карбоксиметилцеллюлозы могут быть получены в различных градациях вязкости (низкая, средняя, высокая). Как становится понятно из приведенных здесь примеров, оптимальное соотношение, R_{opt}, слегка отличается в зависимости от используемой градации вязкости. Достаточные пределы вязкости Na-CMC (динамическая или абсолютная вязкость (при 20°C и нормальном давлении)) составляют примерно 10-10000 mPas, например, такие как 20-9000 mPas, например, такие как примерно 30-8000 mPas, например, такие как примерно 40-7000 mPas, например, такие как примерно 50-6000 mPas, например, такие как примерно 70-5000 mPas, например, такие как примерно 90-4000 mPas, например, такие как примерно 100-3000 mPas или примерно 10 mPas, или примерно 20 mPas, или примерно 30 mPas, или примерно 40 mPas, или примерно 50 mPas или в пределах между вязкостью чистой деионизированной воды и вязкостью конкретной использованной партии Na-CMC, такие как, например, от примерно 1 mPas до примерно 20 mPas, такие как примерно 2 mPas, такие как примерно 3 mPas, такие как примерно

4 mPas, такие как примерно 5 mPas, такие как примерно 6 mPas, такие как примерно 7 mPas, такие как примерно 10 mPas, примерно 13 mPas, примерно 15 mPas, примерно 20 mPas.

Оптимальное соотношение, R_{opt}, составляет от примерно 0,1 мг до примерно 15 мг, как, например, от примерно 0,1 мг до примерно 10 мг, как, например, от примерно 0,1 мг до примерно 7 мг, как, например, от примерно 0,1 мг до примерно 5 мг, как, например, от примерно 0,1 мг до примерно 3 мг, где R_{opt} определено как соотношение между количеством карбоксиметилцеллюлозы (рассчитанной как Na-CMC) в водном растворе и общим количеством сульфата кальция (гемигидрата возможно с дигидратом сульфата кальция), присутствующим в готовой к применению композиции.

В настоящем контексте узкое окно концентраций для содержания карбоксиметилцеллюлозы в готовой к применению композиции, которое обеспечивает подходящие свойства по отношению к выдавливаемости, дисперсности, вязкости и затвердеванию, выражается как соотношение, R, между количеством карбоксиметилцеллюлозы (рассчитанной как Na-CMC) и количеством гемигидрата сульфата кальция, содержащегося в готовой к применению композиции.

В соответствии с вышесказанным, настоящее изобретение предоставляет новое применение карбоксиметилцеллюлозы, а именно Na-CMC, для контроля времени затвердевания композиций, содержащих гидратируемые керамические материалы, а именно гемигидрат сульфата кальция.

Настоящее изобретение также предоставляет способы и композиции, не включающие поверхностно-активных веществ (катионных, анионных или неионогенных) или детергентподобных соединений, таких как соли аммония, сульфонаты, жирные кислоты и их соли, длинноцепочечные алкиламиновые соли, производные акриловых кислот, полоксамеры, такие как pluronic и его производные и т.д. Согласно настоящему изобретению является нежелательным/ненужным свойство образования пузырей в готовых к применению композициях, и пенообразование, как известно, стабилизируется добавлением детергентподобных соединений, как упомянуто выше.

Более того, настоящее изобретение предоставляет готовую к применению композицию, содержащую гидратируемый керамический материал, а именно гемигидрат сульфата кальция, и карбоксиметилцеллюлозу, а именно Na-CMC, где весовое соотношение, R, между карбоксиметилцеллюлозой (а именно Na-CMC) и гидратируемым керамическим материалом (а именно гемигидратом сульфата кальция) составляет от примерно 0,1 мг карбоксиметилцеллюлозы (рассчитанной как Na-CMC)/г дигидрата сульфата кальция до примерно 5 мг карбоксиметилцеллюлозы (рассчитанной как Na-CMC)/г дигидрата сульфата кальция.

Готовую к применению композицию получают путем смешивания водной среды, содержащей карбоксиметилцеллюлозу, с композицией, содержащей или состоящей из гемигидрата сульфата кальция, где паста получена таким образом, что пребывает в жидкой форме в течение 5-15 минут и затем затвердевает. Водная среда обычно является водой, и доля карбоксиметилцеллюлозы подбирается таким образом, что количество карбоксиметилцеллюлозы в окончательной готовой к применению композиции находится в пределах, заявленных здесь (т.е. соотношение между карбоксиметилцеллюлозой и гемигидратом сульфата кальция соответствует от 0,1 мг Na-CMC/г гемигидрата сульфата кальция до 5 мг Na-CMC/г гемигидрата сульфата кальция), и количество воды должно по меньшей мере соответствовать количеству воды, необходимому для превращения гемигидрата сульфата кальция в дигидрат сульфата кальция.

Стехиометрически 1,000 г $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ (0,007 моль) требует 0,186 г воды (1,5·0,007 моль), чтобы быть полностью превращенным в $CaSO_4 \cdot 2H_2O$, т.е. 1,186 г (0,007 моль). Для того чтобы получить приемлемую консистенцию конечной пасты, количество воды на грамм гемигидрата сульфата кальция не должно превышать 1,0 г, т.е. 1,0 мл. Подходящий диапазон концентраций Na-CMC в воде составляет 0,05-1,0% масс./масс., более предпочтительно 0,2-0,4% масс./масс. Фактическая концентрация Na-CMC зависит от конкретной композиции порошковой смеси сульфата кальция, а также и от молекулярной массы используемого Na-CMC.

Согласно изобретению один или более биорассасываемых гидратируемых керамических материалов могут быть выбраны из нескольких биорассасываемых и биосовместимых гидратируемых керамических материалов, керамический материал может быть негидратированным или полугидратированным или частично гидратированным. Подходящие гидратируемые керамические материалы для применения в композиции по изобретению могут быть выбраны из группы, состоящей из сульфата кальция, такого как, например, α-сульфат кальция, β-сульфат кальция; гемигидрат сульфата кальция; дигидрат сульфата кальция (т.е. в полугидратированной форме или частично гидратированной форме), или любых их комбинаций.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения один или более биорассасываемых и гидратируемых керамических материалов является гемигидратом сульфата кальция.

Гемигидрат сульфата кальция является предпочтительным в форме порошка, например, со средним размером частиц самое большее примерно 75 мкм, например самое большее примерно 50 мкм, самое большее примерно 25 мкм или самое большее примерно 10 мкм. Альтернативно, порошок может слагаться из двух (или более) фракций по размеру гранулы; например, одна с гранулами <10 мкм и одна со средним размером частиц самое большее примерно 75 мкм, например самое большее примерно 50 мкм, самое большее примерно 25 мкм или самое большее примерно 10 мкм.

Однако в предпочтительном варианте осуществления кальцийсульфатная часть композиции может в дополнение к вышеуказанным одной или более фракциям гранул гемигидрата сульфата кальция содержать неспрессованные и/или спрессованные частицы дигидрата сульфата кальция. Так, композиция может содержать одну часть неспрессованных и/или спрессованных частиц дигидрата сульфата кальция и одну часть гемигидрат сульфата кальция. Альтернативно, композиция может включать одну часть спрессованных частиц дигидрата сульфата кальция и по меньшей мере две части гемигидрата сульфата кальция, например три части, четыре части или пять частей гемигидрата сульфата кальция.

Наличие неспрессованных и/или спрессованных частиц дигидрата сульфата кальция в композиции с гемигидратом сульфата кальция приводит к инициированию (ускорению) процессов затвердевания, поскольку кристаллы дигидрата сульфата кальция действуют как центр зародышеобразования при преобразовании гемигидрата в дигидрат. Так, наличие дигидрата сульфата кальция в начальной композиции задает даже более короткое время затвердевания.

Спрессованные частицы дигидрата сульфата кальция могут быть получены, когда гемигидрат сульфата кальция подвергается действию внешнего приложенного давления в течение процесса гидратации. Внешнее давление прилагается любым подходящим способом, например, с помощью механических или гидравлических средств. Принципы получения очень плотных керамических материалов путем гидратации под давлением могут быть использованы для любого гидратируемого керамического материала. Этот

способ не требует повышенной температуры для получения плотной структуры, как в нормальных процессах спекания.

Альтернативно частицы могут представлять собой высокоуплотненные частицы керамического материала, как описано в международной публикации WO 2007/104549, в которой гемигидрат сульфата кальция был подвергнут действию внешнего приложенного давления, например компрессии, в комбинации с гидратацией под избыточным давлением. Этим способом уплотнение проводится в то же время, когда происходит гидратация керамического материала, с целью получения высокоуплотненной структуры. Спрессованные частицы дигидрата сульфата кальция получают при внешнем приложенном давлении, например компрессии, в комбинации с по меньшей мере частично гидратированным керамическим материалом, в результате чего размер пор и пористость по меньшей мере частично гидратированного керамического материала снижается, что приводит к высоко уплотненной структуре частиц. Таким образом, уплотнение/компрессия проводится в то же время, что и гидратация гемигидрата сульфата кальция, с целью получения высокоуплотненной структуры. Полученная высокоуплотненная структура (служащая примером сульфата кальция) характеризуется типичным размером пор, как, например, самое большее примерно 100 нм, как, например, самое большее примерно 75 нм, самое большее примерно 50 нм или самое большее примерно 10 нм; и пористостью, как, например, самое большее примерно 10%, как, например, самое большее примерно 5%, самое большее примерно 3%, самое большее примерно 2% или самое большее примерно 1%. Например, гидратация при приложенном давлении по меньшей мере 100 MPa и, предпочтительно, 200 MPa или более снижает пористость ниже 10% и уменьшает размер пор до размера ниже 100 нм.

Соответственно, разные методики могут быть использованы для приложения внешнего давления, например однонаправленное прессование и изостатическое прессование (горячее или холодное). Холодное изостатическое прессование (Cold Isostatic Pressing, CIP), приложенное к предформированным частицам сульфата кальция, содержащим выбранные активные вещества, было найдено как эффективный способ получения высокоуплотненных и гомогенных частиц. Для оптимального уплотнения частицы сульфата кальция могут быть покрыта, например, капсулой (например, эластичным баллоном) в течение прессования. В норме приложенное давление должно составлять по меньшей мере 50 MPa, например по меньшей мере примерно 100 MPa, по меньшей мере примерно 200 MPa, предпочтительно 300 MPa или выше. Однако требующееся давление зависит от используемого прессующего аппарата. Так, вышеупомянутые давления являются подходящими для применения в CIP, поскольку в случае, например, постоянного однонаправленного прессования обычно применяется более высокое давление, как, например, примерно 200 MPa, предпочтительно примерно 300 MPa или более, примерно 400 MPa или более, или примерно 500 MPa или более. Способ, описанный подробно в WO 2007/104549, включен в эту заявку посредством ссылки.

Спрессованные частицы дигидрата сульфата кальция могут иметь размер частиц от примерно 50-600 мкм, как, например, примерно от 100-500, примерно от 100-400 или примерно от 125-300 мкм. Дополнительно предполагается, что композиция может содержать одну или более фракций по размеру спрессованных частиц дигидрата сульфата кальция.

Оба порошка гемигидрата сульфата кальция и дигидрата сульфата кальция, также как и спрессованные частицы дигидрата сульфата кальция или водный раствор Na-CMC,

могут содержать одно или более терапевтически, профилактически и/или диагностически активное вещество. Активные вещества могут содержать, но не ограничиваться ими, андрогены или их производные (например, тестостерон), антиандрогены (ципротерон, флутамид, 2-гидроксифлутамид, бикалутамид, нилутамид) или их производные, эстрогены или их производные, антиэстрогены (например, тамоксифен, торемифен) или их производные, гестагены или их производные, антигестагены или их производные, олигонуклеотиды, прогестагены или их производные, гонадотропин-релизинг гормон или его аналоги и производные, ингибиторы синтеза ферментов надпочечников и предстательной железы (такие, как ингибиторы α-редуктазы), белки мембранного выброса и мембранного транспорта (таких, как PSC 833, верапамил), и другие цитостатические средства, модуляторы иммунной системы и ингибиторы ангиогенеза сами по себе или в комбинациях.

Предпочтительно, активные вещества выбраны из флутамида, 2-гидроксифлутамида и/или бикалутамида, включая любые их комбинации, и любого другого антиандрогена.

Загрузка лекарственного средства в композиции, т.е. количество активного вещества в композиции, может варьировать в широких пределах. Активное вещество может быть представлено в водном растворе, который добавляют к сульфату кальция, или в компактизированном или некомпактизированном порошке сульфата кальция, как гемигидрата, так и дигидрата. Концентрация активного вещества в готовой к применению композиции по настоящему изобретению может быть в пределах от примерно 0,01% масс./масс. до примерно 75% масс./масс., например от примерно 0,01% масс./масс. до примерно 50% масс./масс., от примерно 0,01% масс./масс. до примерно 40% масс./масс., от примерно 0,05% масс./масс. до примерно 30% масс./масс., от примерно 0,05% масс./масс. до примерно 20% масс./масс. или от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 10% масс./масс. Так, некоторые активные вещества могут быть представлены в количестве до 75% масс./масс. в порошке гемигидрата сульфата кальция и/или частиц дигидрата сульфата кальция или водного раствора, между тем как активное вещество может также, в зависимости от природы и мощности активного вещества, представляющего интерес, быть представлено в композиции в гораздо меньших количествах.

Путем смешивания гемигидрата сульфата кальция и/или спрессованных частиц дигидрата сульфата кальция с Na-CMC получается паста, которая предпочтительно имеет пролонгированное время затвердевания, подходящую выдавливаемость и хорошую дисперсность.

Na-CMC является анионным водорастворимым полимером, получаемым при реакции целлюлозы с монохлорацетатом натрия. Полимер характеризуется его молекулярным весом, который влияет на вязкость при растворении в воде, и степенью замещенности, которая влияет на тиксотропные и адсорбирующие свойства получающегося раствора. Степень замещенности, или DS, является средней мерой количества натрий-карбоксиметильных групп (-CH_2-COONa), связанных с гидроксильными группами ангидроглюкозных единиц, которые образуют целлюлозную цепь. Na-CMC является растворимой в холодной и горячей воде при pH примерно выше 4. Na-CMC может быть получена от нескольких коммерческих производителей, включая неограничивающие примеры C9481 от Sigma-Aldrich и Blanose 7LF PH, Blanose 7M1F PH, Blanose 7MF PH, Blanose 7M8SF, Blanose 9M31F, Blanose 9M31CF, Blanose 9M31XF PH, Blanose 7M31C, Blanose 7HF и Blanose 7H4F, все от Hercules.

Авторы данного изобретения обнаружили, что при добавлении водного раствора Na-CMC к вышеописанной композиции сульфата кальция, содержащей гемигидрат с

или без спрессованных и/или неспрессованных дигидратных частиц, становится возможным изменение времени затвердевания полученной таким образом пасты путем небольшого варьирования концентрации Na-CMC, тогда как в то же время сохраняется приемлемая смешиваемость полученной пасты, также как и приемлемая выдавливаемость через шприц с канюлей малого размера.

Более того, авторы данного изобретения неожиданно обнаружили, что при добавлении Na-CMC в пределах, определенных здесь, паста для выдавливания остается повторяемо (достоверно) выдавливаемой на протяжении всей процедуры инъецирования в течение 5-15 минут, что является особенно важным ближе к концу процедуры инъекции. Другие композиции, в которых не используется Na-CMC, будут более чувствительными к затвердеванию, происходящему ближе к концу процедуры инъекции, что будет приводить к ненадежному введению, далее приводящему к неуверенности в точной дозе фармацевтически активного ингредиента, поскольку только часть всей композиции была введена. Авторы данного изобретения обнаружили, что путем добавления Na-CMC эта трудность преодолевается, и это обеспечивает более безопасное введение/инъецирование всей приготовленной композиции, и, таким образом, предоставляется надежная, проверенная композиция, позволяющая точное дозирование фармацевтически активного ингредиента(ов).

Таким образом, при применении Na-CMC в композициях по настоящему изобретению время затвердевания, вязкость и дисперсность могут быть слегка откорректированы для соответствия конкретному применению композиции. Как ранее отмечено, одной из важных задач изобретения является снижение смешиваемого количества воды в готовой к применению композиции, поскольку это влияет на конечный объем композиции, подлежащей введению. Для некоторых применений является желательным иметь небольшой объем композиции, подлежащей введению, поскольку это снижает нагрузку на орган, в который вводится композиция. Однако без применения диспергирующего средства (такого, как, например, Na-CMC) время затвердевания становится слишком коротким для задач изобретения и получаемая композиция содержит части с очень неоднородной структурой.

Растворы на основе Na-CMC, таким образом, способствуют совместным эффектам пролонгированного времени затвердевания, увеличенной вязкости и улучшенной дисперсности порошка в растворе. Все эти эффекты достигаются с Na-CMC в качестве единственной добавки к составу. Эти эффекты являются чрезвычайно полезными для составов на основе порошков, представляющих собой смесь гемигидратов сульфата кальция и дигидратов. Дигидраты ускоряют гидратирование (затвердевание), т.е. превращение гемигидрата в дигидрат.

Важно, что Na-CMC нуждается в полном растворении в водном растворе для получения этого эффекта. Один путь достижения полного растворения Na-CMC представляет собой смешивание сухого порошкового полимера с водой (например, свежеотфильтрованной через мембрану водой, такой как вода Milli-Q). Эта смесь затем перемешивается в течение нескольких часов при комнатной температуре и затем помещается в холодильник на ночь для полного растворения полимерного материала (вследствие чего любые комки, сформированные во время перемешивания, растворяются во время инкубации). Также можно закупить Na-CMC в сухой форме, предпочтительно с большой площадью поверхности, так чтобы полимер набух и растворился мгновенно и полностью *in situ*. Примерами предпочтительных сухих форм являются тонкие пленки и лиофилизированные мелкие порошки.

Как обсуждается выше, количество Na-CMC, добавленное в фармацевтическую

композицию по изобретению, дано как масса Na-CMC в мг по отношению к гемигидрату сульфата кальция ($CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$), компоненту композиции в граммах. Количество Na-CMC в готовой к применению композиции, содержащей гемигидрат сульфата кальция, составляет от примерно 0,1 до 8 мг Na-CMC/г гемигидрата $CaSO_4$, как, например, 0,1-6 мг Na-CMC/г гемигидрата $CaSO_4$, 0,1-4 мг Na-CMC/г гемигидрата $CaSO_4$, 0,1-3 мг Na-CMC/г гемигидрата $CaSO_4$, 0,1-2 мг Na-CMC/г гемигидрата $CaSO_4$, 0,1-1 мг Na-CMC/г гемигидрата $CaSO_4$ или 0,1-0,5 мг Na-CMC/г гемигидрата $CaSO_4$.

Если дигидрат сульфата кальция также присутствует в композиции, соответствующий параметр может также быть соотношением между массой Na-CMC в мг к общей массе сульфата кальция в граммах, т.е. компонент сульфата кальция включает массу в граммах сульфата кальция, как гемигидрата, так и дигидрата. Следовательно, количество Na-CMC дано как мг Na-CMC/г $CaSO_4$, где $CaSO_4$ = граммы $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ (например, в виде порошка) + граммы $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ (например, в виде спрессованных частиц). Однако предпочтительное соотношение является относительным к гемигидрату сульфата кальция, поскольку именно он является компонентом, который забирает воду. В некоторых таблицах, представленных здесь, также подсчитано другое соотношение, поскольку подходящие соотношения являются следующими: количество Na-CMC в готовой к применению композиции, содержащей гемигидрат сульфата кальция и другой сульфат кальция, а именно дигидрат сульфата кальция, составляет от примерно 0,1 до 8 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, например 0,1-6 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, 0,1-4 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, 0,1-3 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, 0,1-2 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, 0,1-1 мг Na-CMC/г $CaSO_4$ или 0,1-0,5 мг Na-CMC/г $CaSO_4$, где $CaSO_4$ является общей массой сульфата кальция (т.е. суммой масс всех сульфатов кальция в композиции), где $CaSO_4$ обозначает общее количество сульфата кальция, т.е. сумму гемигидрата сульфата кальция и дигидрата сульфата кальция.

Дальнейшие варианты осуществления композиции являются следующими, где массовое соотношение Na-CMC и гемигидрата сульфата кальция находится в диапазоне от 0,25 мг/г до 0,75 мг/г и весовое соотношение Na-CMC и общего содержания сульфата кальция находится в диапазоне от 0,2 мг/г до 0,5 мг/г. Также в изобретении уместны варианты осуществления с равными количествами $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ и $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$.

Na-CMC (мг)/дигидрат сульфата кальция (г)	Вариант осуществления 1[1]	Вариант осуществления 2[1]	Вариант осуществления 3[1]
5.5	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 2 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,0055 частей Na-CMC (водн.)[3] R=2,8	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 3 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,0055 частей Na-CMC (водн.)[3] R=1,8	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 4 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,0055 частей Na-CMC (водн.)[3] R=1,4
4.5	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 2 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,0045 частей Na-CMC (водн.)[3] R=2,3	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 3 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,0045 частей Na-CMC (водн.)[3] R=1,5	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 4 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,0045 частей Na-CMC (водн.)[3] R=1,2
4.0	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 2 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,004 частей Na-CMC (водн.)[3] R=2	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 3 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,004 частей Na-CMC (водн.)[3] R=1,3	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 4 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,004 частей Na-CMC (водн.)[3] R=1
3.5	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 2 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,0035 частей Na-CMC (водн.)[3] R=1,8	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 3 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,0035 частей Na-CMC (водн.)[3] R=1,2	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 4 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,0035 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,9

3.0	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 2 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,003 частей Na-CMC (водн.)[3] R=1,5	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 3 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,003 частей Na-CMC (водн.)[3] R=1	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 4 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,003 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,8
2.5	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 2 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,0025 частей Na-CMC (водн.)[3] R=1,3	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 3 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,0025 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,83	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 4 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,0025 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,63
2.0	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 2 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,002 частей Na-CMC (водн.)[3] R=1	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 3 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,002 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,67	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 4 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,002 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,5
1.5	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 2 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,0015 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,75	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 3 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,0015 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,5	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 4 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,0015 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,38
1	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 2 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,001 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,5	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 3 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,001 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,33	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 4 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,001 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,25
0.95	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 2 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,00095 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,48	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 3 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,00095 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,32	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 4 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,00095 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,24
0.85	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 2 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,00085 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,43	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 3 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,00085 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,28	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 4 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,00085 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,21
0.75	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 2 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,00075 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,38	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 3 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,00075 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,25	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 4 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,00075 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,19
0.65	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 2 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,00065 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,33	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 3 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,00065 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,22	1 часть $CaSO_4 \cdot 2H_2O$[2], 4 части $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, и 0,00065 частей Na-CMC (водн.)[3] R=0,17

[1] Все части являются частями по массе.

[2] $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ = гемигидрат сульфата кальция; $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ = частицы дигидрата сульфата кальция .

[3] Na-CMC (растворенный в водной среде) дан как часть Na-CMC.
R = мг Na-CMC/г $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$.

Каждый из вышеописанных вариантов осуществления может дополнительно содержать активное вещество, такое как, например, флутамид, 2-гидроксифлутамид и/или бикалутамид, включая любые их комбинации. Концентрация активного вещества обычно находится в диапазоне от примерно 0,01% масс./масс. до примерно 75% масс./масс. от порошка гемигидрат сульфата кальция и/или частиц дигидрат сульфата кальция, таком как, например, от примерно 0,01% масс./масс. до примерно 50% масс./масс., от примерно 0,01% масс./масс. до примерно 40% масс./масс. от примерно 0,05% масс./масс. до примерно 30% масс./масс., от примерно 0,05% масс./масс. до примерно 20% масс./масс. или от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 10% масс./масс.

Конкретные готовые к применению композиции по изобретению содержат

1 часть (например, 0,33 г) $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ с активным веществом,

1 часть (например, 0,33 г) $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ с активным веществом,

1 часть (например, 0,33 г) $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ без активного вещества и

от примерно 0,0015-0,0027, предпочтительно 0,0022-0,0025, частей Na-CMC, а именно Blanose 9M31XF (водн.) (например, 0,6-0,9, предпочтительно 0,7-0,8, г 0,30%-ного водного раствора). Альтернативно, например, 0,7-1,0, предпочтительно 0,8-0,9, г 0,25%-ного водного раствора может быть использовано.

Готовая к применению композиция по настоящему изобретению имеет хорошую смешиваемость и будет выдавливаемой из шприца в течение 10-15 минут или более через иглу размером 15-17G или меньше.

Другие готовые к применению композиции могут содержать

2 части (например, 0,50 г) $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ с активным веществом,

1 часть (например, 0,25 г) $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ с активным веществом,

1 часть (например, 0,25 г) $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ без активного вещества и

от примерно 0,0015-0,0027, предпочтительно 0,0018-0,0023, частей Na-CMC, а именно Blanose 9M31XF (водн.) (например, 0,6-0,8, предпочтительно 0,6-0,7, г 0,30%-ного водного раствора).

Каждая из вышеописанных композиций может дополнительно содержать активное вещество, такое как, например, флутамид, 2-гидроксифлутамид и/или бикалутамид, включая любые их комбинации, в диапазоне от примерно 0,01% масс./масс. до примерно 75% масс./масс., таком как, например, от примерно 0,01% масс./масс. до примерно 50% масс./масс., от примерно 0,01% масс./масс. до примерно 40% масс./масс. от примерно 0,05% масс./масс. до примерно 30% масс./масс., от примерно 0,05% масс./масс. до примерно 20% масс./масс. или от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 10% масс./масс.

Полученная паста (например, готовая к применению композиция) имеет хорошую смешиваемость в шприце и будет выдавливаемой в течение 10-15 минут или более через иглу размером 15-17G или больше, как, например, 6G, 8G, 9G, 10G, 11G 12G, 13G, 14G, 16G. Альтернативно, игла меньшего размера может быть использована, такая как 18G или 19G, или 20G, или еще более мелкие размеры игл, такие как 21G, 22G, 23G, 24G и 26G.

В настоящем изобретении также предусмотрен набор для применения в способе лечения, композициях и применении по изобретению, с соответствующими пределами, количествами и соотношениями всех компонентов, как раскрыто здесь.

Набор может содержать

i) первый компонент, содержащий

(a) гемигидрат сульфата кальция ($CaSO_4$),

(b) возможно дигидрат сульфата кальция в твердой или полутвердой форме, и

ii) второй компонент, содержащий

(c) карбоксиметилцеллюлозу, а именно натрий-карбоксиметилцеллюлозу (Na-CMC),

где соотношение R карбоксиметилцеллюлозы и сульфата кальция в наборе составляет от примерно 0,1 мг карбоксиметилцеллюлозы (рассчитанной как Na-CMC)/г сульфата кальция до примерно 8 мг карбоксиметилцеллюлозы (рассчитанной как Na-CMC)/г сульфата кальция.

Соотношение составляет от примерно 0,5 мг карбоксиметилцеллюлозы (рассчитанной как Na-CMC)/г гемигидрата сульфата кальция до примерно 3 мг карбоксиметилцеллюлозы (рассчитанной как Na-CMC)/г гемигидрата сульфата кальция или соотношение R составляет от примерно 1 мг карбоксиметилцеллюлозы (рассчитанной как Na-CMC)/г сульфата кальция до примерно 3 мг карбоксиметилцеллюлозы (рассчитанной как Na-CMC)/г сульфата кальция.

Кроме того, предполагается, что второй компонент дополнительно содержит водную среду, включая воду, где карбоксиметилцеллюлоза во втором компоненте растворена в воде, где концентрация карбоксиметилцеллюлозы в воде составляет от примерно 0,05% масс./масс. до примерно 1% масс./масс.

Набор также может содержать активное вещество в компоненте i) и/или компоненте ii), где активное вещество является антиандрогеном или его производными, таким как, например, ципротерон, флутамид, 2-гидроксифлутамид или т.п.

Набор также может содержать дигидрат сульфата кальция, присутствующий в компоненте ii) в спрессованной форме, или частицы, как обсуждается здесь, где названные частицы могут дополнительно содержать активное вещество. Набор, в котором гемигидрат сульфата кальция компонента i) представлен в смеси с активным веществом. Возможно, набор не содержит уксусную кислоту в компоненте ii).

Композиция по настоящему изобретению может быть применена для местного или системного лечения различных заболеваний, включая, но без ограничения, например, боль, неврологические заболевания (болезнь Альцгеймера, Паркинсона), аутоиммунные заболевания, иммунологические заболевания, и заболевания, отвечающие на иммунологическую и иммуномодулирующую терапию (гепатит, MS, опухоли), инфекции, воспаления, нарушения обмена веществ, ожирение, болезни мочеполового трактата, сердечно-сосудистые заболевания (включая кровяное давление), гематологические, антикоагулянтные, тромболитические и антиагрегантные заболевания, химиотерапию паразитарных инфекций, микробные заболевания и относящиеся к новообразованиям заболевания, гиперхолестеринемию, дислипидемию, гематологические болезни, респираторные заболевания (астма, хроническая обструкция легких), болезни почек, желудочно-кишечные заболевания, заболевания печени, гормональные нарушения, замены и замещения, замены и замещения витаминов.

Однако конкретным вариантом осуществления изобретения является лечение заболеваний, связанных с предстательной железой, таких как, например, рак предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы или острое или хроническое воспаление предстательной железы.

Так, вариант осуществления изобретения относится к способу лечения вышеописанных заболеваний и, особенно, заболеваний, связанных с предстательной железой, таких как, например, рак предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы или острое и хроническое воспаление предстательной железы, путем применения композиции по настоящему изобретению. Другой аспект изобретения относится к применению названной композиции для приготовления лекарственного средства для лечения вышеописанных заболеваний и, особенно, заболеваний, связанных с предстательной железой, таких как, например, рак предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы или острое и хроническое воспаление предстательной железы.

Предполагается, что композиции по настоящему изобретению могут вводиться путем инъекции в ткань для местного лечения вышеописанных заболеваний/состояний. Инъекция может быть, например, парентеральной, внутрикожной, подкожной, внутримышечной, внутривенной, внутрикостной и интраперитонеальной или прямой инъекцией в определенный орган/ткань, например предстательную железу. Другие способы введения представляют собой, например, интратекальное, интраартериальное, интракраниальное, внутриглазное, пероральное, ректальное или вагинальное введения.

Нижеследующие примеры приведены с целью дальнейшего иллюстрирования изобретения. Примеры не должны пониматься как ограничивающие изобретение.

Аббревиатуры, используемые здесь, являются следующими:

Na-CMC	Натрий-карбоксиметилцеллюлоза
2-HOF	2-Гидроксифлутамид
MC	Метицеллюлоза
HAc	Уксусная кислота

Примеры

Пример 1

Материалы и методы

В Таблице 1 дан обзор всех образцов, использованных в приведенных здесь примерах. Образцы были либо закуплены в Sigma-Aldrich (Образец 1), Apoteket AB (один образец Blanose®, Образец 8), либо получены в дар от Hercules Inc. через Broste AB (девять образцов Blanose®). В общей сложности десять образцов Blanose были использованы; образцы, обозначенные в Таблице 1 «PH», являются соответствующими требованиям монографии Ph. Eur. и USP/NF. В числе образцов, предоставленных Broste, четыре образца были использованы в примерах, приведенных здесь.

Таблица 1

Данные различных образцов Na-CMC, использованных в примерах. Данные вязкости и степени замещенности взяты из сертификатов об анализе

№	Производитель	Тип	Название продукта	Номер партии	Вязкость[1] (mPas)	Степень замещенности[2]
1	Sigma-Aldrich	Средняя вязкость	C9481[3]	065K0174	Номинальная: 400-800 mPas (2%)	Не определена
2	Hercules	Низкая вязкость	Blanose 7LF PH	71044	42 (2%; 1; 60 об/мин)	0,78
3	Hercules	Средняя вязкость	Blanose 7M1F PH	72329	53 (2%; 1; 60 об/мин)	0,81
4	Hercules	Средняя вязкость	Blanose 7MF PH	71042	468 (2%; 2; 30 об/мин)	0,86
5	Hercules	Средняя вязкость	Blanose 7M8SF	70425	508 (2%; 2; 30 об/мин)	0,91
6	Hercules	Средняя вязкость	Blanose 9M31F	70142	1680 (2%; 3; 30 об/мин)	0,95
7	Hercules	Средняя вязкость	Blanose 9M31CF	71261	2170 (2%; 3; 30 об/мин)	0,73
8	Hercules (через Apoteket)	Средняя вязкость	Blanose 9M31XF PH	60472	2620 (2%; 3; 30 об/мин)	0,92
9	Hercules	Средняя вязкость	Blanose 7M31C	62667	Не определена	0,70
10	Hercules	Высокая вязкость	Blanose 7HF	71241	1780 (1%; 3; 30 об/мин)	0,72
11	Hercules	Высокая вязкость	Blanose 7H4F	92344	5940 (1%; 3; 30 об/мин)	0,85

[1]Вязкость (1 mPas = 1 cP) водного раствора измерена при указанных параметрах (концентрация в процентах по массе; Brookfield spindle number; и установки в об/мин).

[2]Среднее количество карбоксиметильных групп на ангидроглюкозное звено целлюлозной цепи.

[3]Соответствует USP техническим условиям на испытания в соответствии с данными производителя. Не определена = данные не предоставлены.

Особенно важным в данном изобретении является то, что используемый Na-CMC используется в виде водного раствора. Водные растворы Na-CMC были подготовлены путем смешивания сухого полимерного порошка со свежеотфильтрованной через мембрану водой (вода Milli-Q). Смеси размешивали в течение нескольких часов при комнатной температуре и затем помещали в холодильник на ночь для полного растворения полимерного материала (при этом растворялись любые комки, сформировавшиеся во время перемешивания). Полученные прозрачные более или менее вязкие растворы хранили в холодильнике до использования, обычно в течение недели.

Все концентрации, приведенные здесь в примерах, являются процентными по массе (масс./масс.).

В соответствии со спецификациями от Hercules водные растворы Na-CMC имеют pH в диапазоне от 6,5 до 8,0. В приведенных примерах pH не доводили.

В качестве контроля для Na-CMC использовали смесь 1,0% метилцеллюлозы (MC) и 1,0% уксусной кислоты (HAc) в воде, приготовленную Apoteket AB.

Различные партии гемигидрата сульфата кальция ($CaSO_4 \bullet 1/2\ H_2O$) как коммерчески доступные партии от Sigma-Aldrich (№ по каталогу 30,766-1, партия 06106JD-046), так и партии, приготовленные для внутреннего использования LIDDS (обозначенные CRVM), были использованы. Последние были основаны на дегидрате сульфата кальция ($CaSO_4 \bullet 2H_2O$) от Carl Roth GmbH, Germany, который прогрели на воздухе при 200°C в течение 4 часов.

Кроме того, различные партии спрессованных частиц, содержащих $CaSO_4 \bullet 2H_2O$ и 2-гидроксифлутамид (2-HOF), использовались в тесте. Уплотненные гранулы были произведены изостатическим сжатием. Для получения уплотненных гранул для каждой панели использовали порошок сухого гемигидрата сульфата кальция/2-HOF в количестве 10 г. Порошок помещали в двухсторонний моноосевой штамп для сжатия из нержавеющей стали. Пунш, соответствующий штампу, был помещен сверху вручную распределенного порошкового слоя. При давлении при помощи осевого механического пресса приблизительно 2 тонны порошок был предварительно уплотнен в сухие бруски. На каждый из четырех длинных краев бруска пролили определенное количество стерильной воды и подождали пропитывания. Увлажненный брусок закрывали презервативом, который завязывали узлом, стараясь захватить как можно меньше воздуха. Закрытый таким образом брусок помещали в приемник для образцов холодного изостатического пресса и прилагали давление 4000 бар на 60 минут. После изостатического сжатия бруски дробили и перемалывали до размера гранул 125-500 микрометров.

Одна из коммерчески доступных партий $CaSO_4 \bullet 2H_2O$ была использована в Примере 3 (Compactrol; партия 06021C).

В Примерах 2 и 3 были тестированы образцы только с $CaSO_4 \bullet 1/2H_2O$, далее следуют Примеры, где были использованы образцы со спрессованными частицами, содержащими 2-HOF плюс $CaSO_4 \bullet 1/2H_2O$, тогда как образцы с 2-HOF в спрессованных частицах (для продолжительного высвобождения) и в матриксе (для немедленного высвобождения или «бустер-доза», booster) были использованы в Примерах 6-8.

Обычно от примерно 0,1 мг до 8 мг Na-CMC/г $CaSO_4$ (т.е. общего количества сульфата кальция по массе (включая как гемигидрат, так и дигидрат), к которому Na-CMC был добавлен) смешивали для получения пасты. Кальциевая часть композиции может содержать различные соотношения гемигидрата сульфата кальция и дигидрата, например одна часть спрессованных частиц $CaSO_4 \bullet 2H_2O$ и две части $CaSO_4 \bullet 1/2H_2O$, как дополнительно проиллюстрировано в Примере 8.

Для определения свойств полученной пасты использовали как пластиковые стаканы (используя шпатель для перемешивания), так и приспособления на основе пластиковых шприцев, как обычные, так и модифицированные различными способами.

В момент смешивания порошка гемигидрата сульфата кальция и/или частиц дигидрата и раствора Na-CMC запускали контрольный секундомер. Получалась паста, что достигалось с помощью различных средств в зависимости от приспособления, в котором

проводился тест, т.е. сначала шпателем, если использовался открытый пластиковый стакан, или с применением шприцев обычного типа (например, от Becton, Dickinson & Co. (BD) или Qosina Corp.), соединенных друг с другом через люэровские наконечники и проталкивающих их содержимое вперед и назад несколько раз.

Для простоты первые тесты были проведены в одноразовых пластиковых стаканах с использованием обычного шпателя из нержавеющей стали. В течение перемешивания пасты шпатель использовался для отслеживания смешиваемости и, следовательно, выдавливаемости через воображаемый шприц. Позднее тесты были усовершенствованы и проводились вместо стаканов в шприцах для лучшей имитации фактического способа приготовления и смешивания готовой к применению пасты в клинике, а также для тестирования выдавливаемости более точным образом.

Оценка включала наблюдения за внешним видом, смешиваемостью, консистенцией, выдавливаемостью и временем, необходимым для загустевания и затвердевания. Все тесты выполнялись при комнатной температуре, приблизительно 20-25°C.

Один способ оценивания выдавливаемости композиции включал 5 мл Plastipak шприц (BD) с пластиковой заглушкой на стороне отверстия, содержащий 1,0 г порошковой смеси. К порошковой смеси затем добавляли тестируемый раствор Na-CMC, обычно приблизительно 0,8 мл, и получающаяся смесь размешивалась рукой с использованием пластикового шпателя до тех пор, пока не получали гомогенную пасту. Затем вставляли поршень и удаляли заглушку. Затем пасту осторожно выдавливали через отверстие шприца, прилагая рукой лишь умеренную силу. Было отмечено время, когда паста не могла более быть выдавлена через отверстие даже после применения более высоких сил. Это время было определено как время выдавливаемости. Кроме того, было отмечено время для выдавленной пасты, помещенной на подходящую плоскую поверхность и покрытой, например, алюминиевой фольгой, необходимое для затвердевания. Каждые 30 секунд отбиралась капля пасты с алюминиевой фольги. Когда «капля» разламывалась после нагрузки, например при нажатии концом пальца, это расценивалось как затвердевшая. Это время было определено как время затвердевания. Определенное таким образом время затвердевания должно составлять от приблизительно 5 до приблизительно 15 минут.

Пример 2

Тест с разведениями для гемигидрата сульфата кальция

В Таблицах 2 и 3 представлены данные, показывающие, что Na-CMC (водн.) в качестве растворителя приводит к пролонгированному времени затвердевания $CaSO_4 \bullet 1/2H_2O$. Также очевидно, что малые изменения в концентрации Na-CMC делают легко возможным регулирование времени затвердевания. Использованный в этом Примере Na-CMC является C9481 от Sigma-Aldrich (обозначенный № 1 в Таблице 1).

Таблица 2

Справочные примеры

№	Порошок	Растворитель	Приспособление для смешивания	Наблюдения	Na-CMC (мг)/общий сульфат кальция (г)	Na-CMC (мг)/ гемигидрат сульфата кальция (г)
1	10,0 г $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ (Sigma-Aldrich)	5,2 г 1,0% Na-CMC (водн.)	Пластиковый стакан	Все еще возможно перемешивать пасту после примерно 45 минут	5,2	5,2
2	См. выше	5,0 г 1,0% Na-CMC (водн.)	См. выше	Начала загустевать после 1,5 часов	5,0	5,0

Таблица 3

Композиции, содержащие 2,5 и 0,5 Na-CMC (мг)/сульфат кальция (г)

№	Порошок	Растворитель	Приспособление для смешивания	Наблюдения	Na-CMC (мг)/общий сульфат кальция (г)	Na-CMC (мг)/ гемигидрат сульфата кальция (г)
1	10,0 г $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ (Sigma-Aldrich)	5,0 г 0,5% Na-CMC (водн.)	Пластиковый стакан	Все еще возможно перемешивать пасту после примерно 18 минут, увеличивается вязкость после 38 минут	2,5	2,5
2	См. выше	5,0 г 0,1% Na-CMC (водн.)	См. выше	Загустевала в течение 10 мин, гранулярная консистенция	0,5	0,5

Пример 3

Тест с разведениями для гемигидрата сульфата кальция и дигидрата сульфата кальция

Данные в Таблицах 4 и 5 ниже показывают значительный эффект Na-CMC (водн.) на степень затвердевания смесей $CaSO_4 \bullet 1/2H_2O$ и $CaSO_4 \bullet 2H_2O$ и корреляцию между временем затвердевания и концентрацией Na-CMC. По сравнению с образцами (№ 1 и 2 в Таблице 4), где в качестве растворителя использованы MC + HAc или вода, время затвердевания значительно увеличилось.

Из результатов, приведенных в Таблице 4, также следует, что когда в порошковую смесь добавлен $CaSO_4 \bullet 2H_2O$, время затвердевания становится более коротким по сравнению со смесями, где сульфат кальция находится только в форме гемигидрата (см. Таблицу 2). Причиной этого является то, что $CaSO_4 \bullet 2H_2O$ служит центром кристалла, что увеличивает скорость затвердевания.

Na-CMC, использованный в этом примере, является C9481 от Sigma-Aldrich (обозначенный № 1 в Таблице 1).

Таблица 4

Справочные примеры

№	Порошок	Растворитель	Приспособление для смешивания	Наблюдения	Na-CMC (мг)/общий сульфат кальция (г)	Na-CMC (мг)/гемигидрат сульфата кальция (г)
1	3,33 г $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ (Compactrol) + 6,68 г	5,1 г H_2O	Пластиковый стакан	Начала загустевать в течение 1 минуты,	-	-
	$CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ (Sigma-Aldrich)			невозможно выдавить после 1,5 минут		
2	См. выше	5,0 г 1,0% MC + 1,0% HAc (водн.)	См. выше	Начала загустевать в течение 1 минуты, признано невозможным выдавить после 2 минут	-	-
3	См. выше	6,1 г 1,0% Na-CMC (водн.)	См. выше	Начала загустевать и становиться гранулированной после 20 мин. Не течет после 29 мин	6,1	9,1
4	См. выше	5,0 г 1,0% Na-CMC (водн.)	См. выше	Начала становиться гранулированной после 11 мин, но признана все еще выдавливаемой, загустела после 22 мин	5,0	7,5

Таблица 5

Композиции, содержащие 2,5 Na-CMC (мг)/сульфат кальция (г)

№	Порошок	Растворитель	Приспособление для смешивания	Наблюдения	Na-CMC (мг)/общий сульфат кальция (г)	Na-CMC (мг)/гемигидрат сульфата кальция (г)
1	3,33 г $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ (Compactrol) + 6,68 г $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ (Sigma-Aldrich)	5,0 г 0,5% Na-CMC (водн.)	Пластиковый стакан	Начала загустевать и становиться гранулированной после 10 мин	2,5	3,7

Пример 4

Тест с разведениями для гемигидрата сульфата кальция и дигидрата сульфата кальция с фармакологически активным веществом

Результаты, представленные ниже в Таблице 6, демонстрируют зависящий от концентрации эффект Na-CMC (водн.) на процесс затвердевания порошкового состава, содержащего как $CaSO_4 \bullet 2H_2O$, так и фармакологически активное вещество, 2-гидроксифлутамид (2-HOF), и $CaSO_4 \bullet 1/2H_2O$. Для сравнения, вода и смеси с HAc и MC приводят к более короткому времени затвердевания.

Na-CMC, использованный в этом примере, является C9481 от Sigma-Aldrich (обозначенный № 1 в Таблице 1).

Таблица 6

Композиции, содержащие 0,63-0,3 Na-CMC (мг)/Сульфат кальция (г)

№	Порошок	Растворитель	Приспособление для смешивания	Наблюдения	Na-CMC (мг)/общий сульфат кальция (г)	Na-CMC (мг)/ гемигидрат сульфата кальция (г)
1	1,33 г $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ с 2-HOF[1] + 2,67 г $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ (Sigma Aldrich)	2,5 мл 0,1% Na-CMC (водн.)	Стеклянная пробирка	Начала загустевать после 6 мин, затвердела после примерно 12 мин	0,63	0,94
2	См. выше	2,5 мл 0,10% Na-CMC (водн.)	См. выше	Начала загустевать после 6 мин, гранулированная после 10 мин, твердая после примерно 12 мин	0,63	0,94
3	См. выше	2,5 мл 0,05% Na-CMC (водн.)	См. выше	Начала загустевать после 3 мин, затвердела после примерно 6 мин	60,3	0,47

[1]Концентрация лекарственного средства была примерно 10 частей 2-HOF на 100 частей $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ (~10/100). Порошки были взвешены и смешаны в пробирках из желтого стекла.

Пример 5

Тест на затвердевание для Na-CMC с высокой вязкостью

В Таблице 7 представлены данные для образца Na-CMC от Hercules (Blanose® 7H4F - № 11 из Таблицы 1). Этот образец имел наибольшую вязкость среди всех использованных образцов. Blanose 7H4F имеет вязкость 5940 mPas и была добавлена в композицию в количестве примерно 0,63 мг/г сульфата кальция, композиция была все еще текучей после 15 минут. Применение такой же концентрации C9481 (имеющей вязкость 400-800 mPas) привело к тому, что композиция затвердела после примерно 12 минут (см. Таблицу 5).

Таблица 7

Композиции, содержащие 0,63 Na-CMC (мг)/Сульфат кальция (г)

№	Порошок	Растворитель	Приспособление для смешивания	Наблюдения	Na-CMC (мг)/общий сульфат кальция (г)	Na-CMC (мг)/ гемигидрат сульфата кальция (г)
1	1,33 г $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ с 2-HOF[1] + 2,67 г $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ (Sigma Aldrich)	2,5 мл 0,10% Blanose 7H4F (водн.)	Стеклянная пробирка	Еще текучая после 15 мин, стала гранулированной после 22 мин и твердой после 30 мин	0,63	0,94

[1)] Смесь спрессованных материалов осталась после предшествующего предклинического тестирования; концентрация лекарственного средства была примерно 10 частей 2-HOF на 100 частей $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ (~10/100). Порошки были взвешены и смешаны в пробирках из желтого стекла в BMC, Uppsala.

Пример 6

Выдавливаемость композиции, содержащей гемигидрат сульфата кальция и дигидрат сульфата кальция и фармакологически активное вещество

Результаты, представленные ниже в Таблицах 8 и 9, показывают, что является возможным выдавливать пасту через тонкую иглу размером 17G, когда концентрация лекарственного средства достигает 75/100 как в спрессованных частицах, так и в использованном матриксе.

Была использована Na-CMC Blanose 7LF (№ 2 в Таблице 1).

Гемигидрат сульфата кальция, помеченный "CRVM", обозначает порошок, полученный в лаборатории путем термической обработки дигидрата сульфата кальция. Дигидрат сульфата кальция от Carl Roth (>98%, Ph. Eur. reinst Carl Roth, Germany) был использован как сырьевой материал. Для приготовления порошков 250 г дигидрата сульфата кальция поместили в 2000 мл кристаллизационную ванну. Кристаллизационную ванну инкубировали в печи при 200°C в течение 4 часов. После охлаждения вне печи до комнатной температуры порошок был перемещен в 1000 мл колбу с широким горлом и ресуспендирован в 200 г изопропанола. Были добавлены мелющие шары (64 штуки, диаметр 10 мм). Turbula шейкер-миксер использовали для встряхивания колбы с широким горлом в течение 24 часов при 46 мин$^{-1}$. После перемалывания мелющие шары убрали и взвесь поместили в 2000 мл кристаллизационную ванну. Кристаллизационную ванну инкубировали в вытяжном шкафу при комнатной температуре до тех пор, пока изопропанол не испарился полностью. Оставшийся порошок был осторожно продавлен через 450 мкм сито (для дезагломерации).

Таблица 8

Композиции, содержащие 0,63 Na-CMC (мг)/Сульфат кальция (г)

№	Порошок	Растворитель	Приспособление для смешивания	Наблюдения	Na-CMC (мг)/общий сульфат кальция (г)	Na-CMC (мг)/ гемигидрат сульфата кальция (г)
1 (контроль)	0,17 г $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ с 2-HOF[1] + 0,34 г $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ («CRVM») с 2-HOF[2]	0,31 мл воды	3 мл Plastipak шприц (BD)	Хорошая смешиваемость в шприце. Паста, выдавливаемая в течение 3 мин, затвердевает после 4,5 мин	-	
2	См. выше	1,14 мл 0,15% Blanose 7LF + 1,0% MC[3] (водн.)	См. выше	Хорошая смешиваемость в шприце. Паста, выдавливаемая через иглу 17G × 17 см, затвердевает после 5 мин	3,4	5,03
3	См. выше	0,31 мл 0,15% Blanose 7LF + 1,0% MC[3] (водн.)	См. выше	Хорошая смешиваемость в шприце. Паста, выдавливаемая через иглу 17G × 17 см, затвердевает после 5 мин	0,9	1,4

[1]Концентрация лекарственного средства была 75 частей 2-HOF на 100 частей $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ (75/100); 125 - 300 мкм; на основе CRVM.
[2]Собственного производства. Концентрация лекарственного средства: 75 частей 2-HOF на 100 частей $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ (75/100).
[3]MC = метицеллюлоза (приготовленная Apoteket AB).

Таблица 9

Композиции, содержащие 0,63 Na-CMC (мг)/Сульфат кальция (г)

№	Порошок	Растворитель	Приспособление для смешивания	Наблюдения	Na-CMC (мг)/общий сульфат кальция (г)	Na-CMC (мг)/ гемигидрат сульфата кальция (г)
1	0,17 г $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ с 2-HOF[1] + 0,34 г $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ («CRVM») с 2-HOF[2]	0,31 мл 0,30% Blanose 7LF (водн.)	3 мл Plastipak шприц (BD)	Хорошая смешиваемость в шприце. Паста, выдавливаемая в течение по меньшей мере 20 мин, также через иглу 17G × 17 см	1,8	2,7

[1)] Концентрация лекарственного средства была 75 частей 2-HOF на 100 частей $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ (75/100); 125 - 300 мкм; на основе CRVM.
[2)] Собственного производства. Концентрация лекарственного средства: 75 частей 2-HOF на 100 частей $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ (75/100).

Пример 7

Свойства различных соотношений дигидрата сульфата кальция и гемигидрата сульфата кальция

Результаты, представленные ниже в Таблице 10, указывают, что высокое соотношение спрессованных частиц $CaSO_4 \bullet 2H_2O$ к $CaSO_4 \bullet 1/2H_2O$ (1:2 → 1:1) может быть использовано при смешивании с Na-CMC и выдавливании получающейся пасты через отверстие шприца. Эти тесты также указывают, что растворитель № 8 в Таблице 1 на основе Na-CMC средней вязкости (Blanose 9M31XF) приводит к улучшенной консистенции результирующей пасты по сравнению с низковязким растворителем № 2 из Таблицы 1 (Blanose 7LF). Данные также показывают, что время затвердевания было снижено в присутствии $CaSO_4 \bullet 1/2H_2O$ без 2-HOF с по меньшей мере 20 минут до менее 4 минут.

Таблица 10

№	Порошок	Растворитель	Приспособление для смешивания	Наблюдения	Na-CMC (мг)/общий сульфат кальция (г)	Na-CMC (мг)/ гемигидрат сульфата кальция (г)
1	0,17 г $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ с 2-HOF[1] + 0,34 г $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ («CRVM») с 2-HOF[2]	310 мкл 0,30% Blanose 7LF (водн.)	3 мл Plastipak шприц (BD)	Хорошая смешиваемость в шприце. Паста, выдавливаемая в течение по меньшей мере 11 минут	1,8	2,7
2	0,25 г $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ с 2-HOF[1] + 0,25 г $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ («CRVM») с 2-HOF[2]	310 мкл 0,30% Blanose 7LF (водн.)	См. выше	Хорошая смешиваемость в шприце	1,9	3,7
3	См. выше	310 мкл 0,30% Blanose 9M31 XF (водн.)	См. выше	Хорошая смешиваемость в шприце. Паста, выдавливаемая в течение по меньшей мере 10 минут	1,9	3,7
4	0,25 г $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ с 2-HOF[1] + 0,25 г $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ («CRVM») без 2-HOF[3]	310 мкл 0,30% Blanose 9M31 XF (водн.)	См. выше	Хорошая смешиваемость в шприце	1,9	3,7

[1]Концентрация лекарственного средства была 75 частей 2-HOF на 100 частей $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ (75/100); 125 - 300 мкм; на основе CRVM.
[2]Собственного производства. Концентрация лекарственного средства: 75 частей 2-HOF на 100 частей $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ (75/100).
[3]Собственного производства.

Пример 8

Свойства различных соотношений дигидрата сульфата кальция и гемигидрата сульфата кальция

Представленные ниже в Таблице 11 результаты подтверждают, что более высокое соотношение спрессованных частиц $CaSO_4 \bullet 2H_2O$ к $CaSO_4 \bullet 1/2H_2O$ 1:2 → 1:1 может быть применено при смешивании с Na-CMC и выдавливании получающейся пасты через отверстие используемого шприца, а также и через иглу. Эти тесты также подтверждают, что растворитель № 8 из Таблицы 1, на основе Na-CMC средней вязкости, дает в результате приемлемую консистенцию получающейся пасты. Данные также показывают,

что снижение в концентрации от 0,30% до 0,25% приводит к более быстрому затвердеванию, поскольку пасту было невозможно выдавить через иглу после примерно 7 минут.

Таблица 11

№	Порошок	Растворитель	Приспособление для смешивания	Наблюдения	Na-CMC (мг)/общий сульфат кальция (г)	Na-CMC (мг)/ гемигидрат сульфата кальция (г)
1	0,51 г $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ с 2-HOF[1] + 0,26 г $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ («CRVM») с 2-HOF[2] + 0,27 г $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ (CRVM) без 2-HOF[3]	625 мкл 0,30% Blanose 9M31XF (водн.)	5 мл Plastipak шприц (BD)	Хорошая смешиваемость в шприце. Паста легко выдавливаемая	1,8	3,5
2	0,33 г $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ с 2-HOF[1] + 0,33 г $CaSO_4 \cdot 1.2H_2O$ («CRVM») с 2-HOF[2] + 0,33 г $CaSO_4 \cdot 1.2H_2O$ («CRVM») без 2-HOF[3]	625 мкл 0,30% Blanose 9M31XF (водн.)	См. выше	Хорошая смешиваемость в шприце	1,9	2,8
3	См. выше	0.78 г 0,30% Blanose 9M31 XF (водн.)	См. выше	Хорошая смешиваемость в шприце. Паста, выдавливаемая в течение по меньшей мере 15 минут через 17G × 17 см иглу	2,3	3,5
4	0,50 г $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ с 2-HOF[1] + 0,25 г $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ («CRVM») с 2-HOF[2] + 0,25 г $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ («CRVM») без 2-HOF[3]	0.71 г 0,30% Blanose 9M31 XF (водн.)	См. выше	Хорошая смешиваемость в шприце. Паста, выдавливаемая до 30 минут через 17G × 17 см иглу	2,1	4,3
5	См. выше	0.70 г 0,25% Blanose 9M31 XF (водн.)	См. выше	Хорошая смешиваемость в шприце. Паста, выдавливаемая до 7 минут через 17G × 17 см иглу	1,75	3,5

[1]Концентрация лекарственного средства была 75 частей 2-HOF на 100 частей $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ (75/100); 125 - 300 мкм; на основе CRVM.
[2]Собственного производства. Концентрация лекарственного средства: 75 частей 2-HOF на 100 частей $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ (75/100).
[3]Собственного производства.

Пример 9

Свойства различных соотношений дигидрата сульфата кальция и гемигидрата сульфата кальция и Na-CMC по отношению к выдавливаемости

Для изучения эффектов Na-CMC на реологические свойства пасты, без разупорядочивания пасты гидратацией (постепенное загустевание), проводили эксперимент со смешиванием и изучением выдавливаемости с незатвердевающими сульфатами кальция. Такое свойство имеют как дигидрат сульфата кальция, так и безводный сульфат кальция. Было явно видно, что имеется дисперсионный эффект Na-CMC, который проявляется в том, что для сравниваемых паст, приготовленных с CMC или MC, CMC-пасты являются более текучими (менее вязкими.). Эта увеличенная текучесть возникает после некоторого перемешивания пасты. Тест включал выдавливание из шприца, в некоторых случаях с иглой. Наиболее трудным при выдавливании является момент, когда паста полностью выходит их шприца, и момент перехода их широкого тела шприца в гораздо более узкий носик.

Были проведены тесты для определения пригодности различных растворителей для приготовления инъецируемых паст сульфата кальция. Негидратирующиеся порошки сульфата кальция применяли для исключения эффектов отвердевания, как произошло с гемигидратом сульфата кальция при исследовании свойств паст.

В тестах использовали три материала сульфата кальция:

1. Дигидрат сульфата кальция: Fluka, Продукт № 21 246;
2. Дигидрат сульфата кальция: Compactrol, партия 06021 C;
3. Сульфат кальция (безводный): Sigma-Aldrich, Продукт № 237132.

Должно быть отмечено, что безводный сульфат кальция не может быть гидратирован, и, таким образом, ведет себя аналогично дигидрату, в том смысле, что смесь, содержащая безводный сульфат кальция, не затвердевает.

Были протестированы и сравнены с деионизированной водой два водных растворителя:

1. 0,25% масс./масс. Na-CMC;
2. 0,44% масс./масс. метилцеллюлоза (MC).

Воду или водный раствор эфира целлюлозы добавляли к сухому порошку сульфата

кальция, и смесь энергично перемешивали шпателем. Некоторые взвеси были также обработаны в ультразвуковой ванне при повышенной температуре (около 40°C) в течение менее 1 минуты, после чего оценивался внешний вид взвеси.

Некоторые из получающихся взвесей были перемещены в 10 мл шприц, в некоторых случаях с иглой (1,65/1,40×149 мм).

Результаты подытожены ниже в Таблице 12.

Таблица 12

№	Порошок	Растворитель	Результат
18	4,01 г безводного $CaSO_4$ + 3,02 г гранулированного материала*	3,99 г деионизированной H_2O	Вязкая взвесь; трудно выдавить через Луэровское отверстие 10 мл шприца
19	4,00 г безводного $CaSO_4$ + 3,01 г гранулированного материала*	4,01 г 0,25 % Na-CMC (водн.)	Менее вязкая, более текучая взвесь, чем в 18; выдавливаемая через Луэровское отверстие 10 мл шприца, также и с иглой
20	4,01 г безводного $CaSO_4$ + 3,02 г гранулированного материала*	4,00 г 0,44 % MC (водн.)	Вязкая взвесь, которая стабилизирует пузырьки воздуха; трудно выдавить через Луэровское отверстие 10 мл шприца
21	7,00 г $CaSO_4 \bullet 2H_2O$ (Fluka)	4,35 г деионизированной H_2O	Вязкая взвесь. Обычно выдавливаемая через Луэровское отверстие 10 мл шприца
22	7,00 г $CaSO_4 \bullet 2H_2O$ (Fluka)	4,35 г 0,25 % Na-CMC (водн.)	Менее вязкая, более текучая взвесь, чем в 21. Выдавливаемость как в 21
23	7,01 г $CaSO_4 \bullet 2H_2O$ (Fluka)	4,35 г 0,44 % MC (водн.)	Более густая, чем в 21. Стабилизирует пузырьки воздуха. Выдавливаемость, как в 21
24	7,01 г $CaSO_4$ безводного	4,37 г деионизированной H_2O	Вязкая взвесь, выдавливаемая через Луэровское отверстие 10 мл шприца, также и с иглой
25	7,01 г $CaSO_4$ безводного	4,34 г 0,25 % Na-CMC (водн.)	Менее вязкая, более текучая взвесь, чем в 24. Выдавливаемость, как в 24
26	7,01 г $CaSO_4$ безводного	4,35 г 0,44 % MC (водн.)	Вязкая взвесь. Более густая, чем в 24. Взвесь содержит пузырьки воздуха. Выдавливаемость, как в 24.
A	7,00 г $CaSO_4 \bullet 2H_2O$ (Compactrol)	4,35 г деионизированной H_2O	Вязкая взвесь, выдавливаемая через Луэровское отверстие 10 мл шприца
B	7,00 г $CaSO_4 \bullet 2H_2O$ (Compactrol)	4,36 г 0,25 % Na-CMC (водн.)	Менее вязкая, более текучая взвесь. Выдавливаемая через Луэровское отверстие 10 мл шприца
C	7,00 г $CaSO_4 \bullet 2H_2O$ (Compactrol)	4,37 г 0,44 % MC (водн.)	Вязкая взвесь, выдавливаемая через Луэровское отверстие 10 мл шприца. Содержит пузырьки воздуха
D	7,00 г $CaSO_4 \bullet 2H_2O$ (Compactrol)	3,95 г деионизированной H_2O	Подобная зубной пасте взвесь. Трудно выдавить через Луэровское отверстие 10 мл шприца. Часто блокируется
E	7,00 г $CaSO_4 \bullet 2H_2O$ (Compactrol)	3,95 г 0,25 % Na-CMC (водн.)	Менее густая взвесь, чем в D. Выдавливаемая через Луэровское отверстие 10 мл шприца. Редко блокируется
F	7,00 г $CaSO_4 \bullet 2H_2O$ (Compactrol)	3,95 г 0,44 % MC (водн.)	Густая взвесь. Трудно выдавить через Луэровское отверстие 10 мл шприца. Сильно стабилизирует пузырьки воздуха

*Уплотненные гранулы, 125-300 мкм, $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ и 2-HOF.

Таким образом, некоторые из этих экспериментов (D, E, F) воспроизводят условия, возникающие в готовой к применению композиции, когда она достигает точки затвердевания или частично затвердевает во время окончания процедуры инъекции.

В более ранних экспериментах показано, что водные Na-CMC растворы очень эффективно замедляют гидратирование гемигидратов сульфата кальция. Растворы MC не имеют такого свойства.

Удивительно, как показано в этих экспериментах, помимо того, что он является очень эффективным замедляющим средством при застывании гемигидрата сульфата кальция, водный раствор Na-CMC является также очень эффективным диспергирующим средством. Путем добавления Na-CMC (водн.) улучшается превращение порошка во взвесь и ее дальнейшее введение. Неионный эфир целлюлозы MC является худшим по

сравнению с Na-CMC во всех отношениях; он является плохим диспергирующим средством, он стабилизирует пузырьки воздуха и не замедляет затвердевание (гемигидрат сульфата кальция; здесь не показано).

Как видно здесь, Na-CMC придает подходящие реологические свойства водной суспензии пасты $CaSO_4$ и ингибирует процесс осаждения и затвердевания.

Формула изобретения

1. Набор, содержащий два компонента

i) первый компонент, содержащий

(a) гемигидрат сульфата кальция,

(b) спрессованные частицы дигидрата сульфата кальция, дополнительно содержащие одно или более терапевтически, профилактически и/или диагностически активных веществ, и

ii) второй компонент, содержащий

(c) натрий-карбоксиметилцеллюлозу (Na-CMC) и водную среду, включая воду, где соотношение R натрий-карбоксиметилцеллюлозы и сульфата кальция в наборе составляет от 0,1 мг натрий-карбоксиметилцеллюлозы (рассчитанной как Na-CMC)/г сульфата кальция до 8 мг натрий-карбоксиметилцеллюлозы (рассчитанной как Na-CMC) /г сульфата кальция,

причем указанные два компонента образуют при смешивании биорассасывающуюся керамическую композицию.

2. Набор по п.1, где соотношение R составляет от 1 мг натрий-карбоксиметилцеллюлозы (рассчитанной как Na-CMC)/г сульфата кальция до 3 мг натрий-карбоксиметилцеллюлозы (рассчитанной как Na-CMC)/г сульфата кальция.

3. Набор по любому из пп.1-2, где натрий-карбоксиметилцеллюлоза во втором компоненте растворена в воде в концентрации от 0,05% масс./масс. до 1% масс./масс.

4. Набор по п.1, где активное вещество является антиандрогеном.

5. Набор по п.4, где активное вещество является ципротероном, флутамидом, 2-гидроксифлутамидом.

6. Применение набора по любому из пп.1-5 для лечения заболевания или состояния, связанного с предстательной железой.

7. Готовая к применению композиция в форме пасты, для введения пациенту в течение периода от 5 минут до 1 часа до затвердевания, полученная путем смешивания компонентов i) и ii), как определено в любом из пп.1-5.

8. Отвержденная композиция, содержащая

(a) дигидрат сульфата кальция и спрессованные частицы дигидрата сульфата кальция,

(b) натрий-карбоксиметилцеллюлозу (Na-CMC),

где соотношение R натрий-карбоксиметилцеллюлозы к общей массе сульфата кальция (масса гемигидрата сульфата кальция, если таковой присутствует, плюс масса дигидрата сульфата кальция) в композиции составляет от 0,1 мг натрий-карбоксиметилцеллюлозы (рассчитанной как Na-CMC)/г общего сульфата кальция до 8 мг натрий-карбоксиметилцеллюлозы (рассчитанной как Na-CMC)/г общего сульфата кальция/ и

(c) терапевтически, профилактически и/или диагностически активное вещество, такое как антиандроген, ципротерон, флубтамид или 2-гидроксифлутамид.

9. Композиция по п.8, где соотношение R составляет от 1 мг натрий-карбоксиметилцеллюлозы (рассчитанной как Na-CMC)/г общего сульфата кальция до 3 мг натрий-карбоксиметилцеллюлозы (рассчитанной как Na-CMC)/г общего сульфата

кальция.

10. Набор по любому из пп.1-5, дополнительно включающий канюлю или иглу.

11. Способ приготовления готовой к применению композиции, которая определена в п.7, или приготовления композиции, которая определена в любом из пп.8-9, где способ включает смешивание компонентов i), ii) и iii) в дисперсию:

i) одной или более фракций по размеру гранул гемигидрата сульфата кальция,

ii) одной или более фракций по размеру спрессованных частиц дигидрата сульфата кальция, дополнительно содержащих одно или более терапевтически, профилактически и/или диагностически активных веществ, в

iii) водном растворе, содержащем натрий-карбоксиметилцеллюлозу.

12. Композиция по любому из пп.7 или 8 для использования при лечении заболевания или состояния, которое относится к предстательной железе.

13. Композиция по п.12, где заболевание является доброкачественной гиперплазией предстательной железы, раком предстательной железы или воспалением предстательной железы.