



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-8481

(11)

205 069

Int.Cl.³

3(51)

A 61 K 9/00

A 61 K 31/71

C 10 G 35/64

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 61 K / 238 971 0

(22) 14.04.82

(44) 21.12.83

(71) ERNST-MORITZ-ARNDT-UNIVERSITÄT GREIFSWALD; DD;
(72) DITTGEN, MICHAEL, DR. SC. NAT.; STAHLKOPF, WINFRIED, DR. RER. NAT.; FEISTKORN, LUTZ, DR. MED.; DD;
(73) siehe (72)
(74) ERNST-MORITZ-ARNDT-UNIVERSITÄT, BFN/S 2200 GREIFSWALD R.-PETERSHAGEN-ALLEE

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES THERAPEUTISCHEN MITTELS

(57) Das Verfahren zur Herstellung eines therapeutischen, vorzugsweise antibiotikahaltigen Mittels beruht erfindungsgemäß auf einer Herstellungstechnologie, durch die das Mittel in einer bestimmten geometrischen Form hergestellt werden kann. Weiterhin sind für das Verfahren der Einsatz eines Bindemittels, vorzugsweise während des Herstellungsvorganges erhärtender Kunststoffe sowie eines Füllstoffes, vorzugsweise Titandioxid, charakteristisch. Durch eine Modifizierung der Herstellungstechnologie sowie der Art und der Menge der eingesetzten Füllstoffe sind erfindungsgemäße Mittel mit Liberationseigenschaften nach Maß herstellbar. Die Rolle des Bindemittels ist in entsprechenden Grenzen von untergeordneter Bedeutung, so daß im Prinzip alle geeigneten Kunststoffe, in besonderem Maße Knochenzemente oder Gewebekleber, für das erfindungsgemäße Verfahren geeignet sind. Das Verfahren ist vorzugsweise zur Herstellung antibiotikahaltiger Implantate geeignet, die zur Behandlung der Osteomyelitis oder in der Knochenchirurgie eingesetzt werden.

Verfahren zur Herstellung eines therapeutischen Mittels

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines therapeutischen Mittels, das auf dem Gebiet der Human- und Veterinärmedizin zur Anwendung gelangt. Ein vorzugsweises Einsatzgebiet ist die Knochenchirurgie. So eignet es sich für die Ausfüllung osteomyelitischer oder auf andere Weise infizierter Höhlen. Dabei wird das Mittel trotz der Infektion wie im aseptischen Milieu inkorporiert. Weiterhin eignet sich das Mittel zur Schaffung eines aseptischen Transplantatlagers für eine eventuell spätere Einbringung körpereigener Spongiosa.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind verschiedene Verfahren zur Herstellung therapeutischer insbesondere antibiotikahaltiger Mittel bekannt, wobei man durch die Inkorporierung des Antibiotikums in Kunststoffe auf Basis von Polymethacrylaten und/oder Polyacrylaten zu Produkten gelangt, welche das enthaltene Antibiotikum protrahiert freisetzen. Dabei wird das Antibiotikum dem Kunststoff vor dem Auspolymerisieren zugesetzt. Anschließend werden Kunststoffpartikeln mit einem Teilchendurchmesser von 1 bis 20 mm ausgeformt, wobei nach einer als besonders vorteilhaft bezeichneten Ausführungsform die einzelnen Partikeln mindestens teilweise durch Fäden oder Drähte miteinander verbunden sind. Die Arzneistoffliberation aus diesen Produkten ist durch einen anfänglichen steilen initialen Konzentrationsabfall als Aus-

druck der Freisetzung aus den äußeren Schichten sowie eine sich anschließende fast konstante, über lange Zeiträume langsam abnehmende Liberation gekennzeichnet. So werden beispielsweise in der Deutschen Offenlegungsschrift 2 320 373 von 1974 sowie in dem DDR-Ausschließungspatent 112 352 von 1975 die Herstellung eines antibiotikahaltigen Mittels und seine Verwendung als chirurgisches Material beschrieben, das aus Kunststoffpartikeln auf der Basis von Polymethacrylaten und/oder Polyacrylaten besteht. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die Freisetzung der Antibiotika aus den Kunststoffpartikeln nicht optimal erfolgt und insbesondere von Charge zu Charge erheblich schwanken kann.

Aus der Deutschen Offenlegungsschrift 2 511 122 von 1976 ist eine Herstellungsvariante für einen antibiotikahaltigen Knochenzement bekannt, wobei eine Verbesserung der Arzneistoffliberation durch die zusätzlich Inkorporierung von Natriumchlorid bzw. -bromid und/oder Kaliumchlorid bzw. -bromid erreicht werden soll. Die Anwendung dieser Zusatzstoffe ist allerdings problematisch, da sie eine zellschädigende Wirkung haben können und deshalb in der Chirurgie nicht angewendet werden sollten.

In der Deutschen Offenlegungsschrift 2 651 441 von 1978 wurde eine Beseitigung dieser Nachteile dadurch vorgeschlagen, daß als löslicher Hilfsstoff nicht die genannten Salze, sondern eine Aminosäure, vorzugsweise Glycin, zusätzlich in den Polymerisaten enthalten ist.

Ein Zusatz wasserlöslicher Hilfstoffe zu der Kunststoffmatrix hat jedoch in jedem Falle eine vermehrte Porenbildung im Präparat zur Folge und wird so zu einer unerwünscht raschen Freigabe des Antibiotikums führen. Dies ist insbesondere bei Anwendung gut wasserlöslicher Antibiotika, z.B. Gentamycinsulfat der Fall. Alle genannten technischen Lösungen weisen den Mangel auf, daß unerwünschte Unregelmäßigkeiten der Arzneistoffliberation auftreten und daß die Verfahren von Charge zu Charge in ihrem Liberationsverhalten verschieden wirksame Mittel ergeben.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat ein Verfahren zur Herstellung eines thera-

peutischen, vorzugsweise antibiotikahaltigen Mittels zum Ziel, welches die dargelegten Nachteile der bekannten Verfahren nicht aufweist. Insbesondere soll es die Herstellung von Charge zu Charge gleichbleibender Mittel gewährleisten, die das enthaltene Wirkprinzip, vorzugsweise ein Antibiotikum, in der gewünschten Weise verzögert freisetzen. Ein weiteres Ziel der Erfindung besteht darin, nur solche Hilfstoffe einzusetzen, die keine Gewebeschädigungen oder sonstige Irritationen in vivo erwarten lassen und andererseits nicht dazu führen, daß gut wasserlösliche Arzneimittel aus dem Mittel zu rasch und in Wasser schwer lösliche Arzneimittel aus dem Mittel zu langsam liberiert werden.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Das Wesen der Erfindung besteht in der Anwendung einer mechanisierten reproduzierbaren Herstellungstechnologie zur Fertigung der therapeutischen, vorzugsweise antibiotikahaltigen Mittel, wobei ein Bindemittel, im Prinzip die bekannten aber auch andere Kunststoffe sowie zusätzlich ein Füllstoff, vorzugsweise ein praktisch wasserunlöslicher Hilfstoff, benutzt werden. In einer Vielzahl systematischer Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß für die Freisetzung von Arzneistoffen, vorzugsweise von Antibiotika, aus Partikeln aus Kunststoffmaterialien, insbesondere solchen auf der Basis von Polymethacrylaten und/oder Polyacrylaten, der Zustand der Partikeloberfläche von ausschlaggebender Bedeutung ist. So ist es beispielsweise keinesfalls gleichgültig, ob die Partikeloberfläche durch mechanische Einflüsse geglättet oder durch Bruch des auspolymerisierten Materials entstanden ist. Eine Veränderung der Partikeloberfläche durch mechanische Einflüsse erfolgt vielfach unbewußt bei den verschiedenen beschriebenen Herstellungstechnologien, wodurch es im Endeffekt zu von Charge zu Charge unterschiedlichen Freisetzungsprofilen kommen kann.

Weiterhin wurde gefunden, daß insbesondere bei solchen Arzneiformen, die in eine bestimmte Form gebracht werden, wie beispielsweise bei zylinderförmigen oder kugelförmigen Implantaten, die Arzneistoffliberation aus den Flächen, die bei der

Ausformung mit den Formwerkzeugen in Berührung kommen, anders erfolgt als aus denen, die nach der Ausformung durch Bruch entstehen bzw. bei der Ausformung nicht mit den Formwerkzeugen in Berührung kommen. Einerseits wird aus ersteren pro Flächeneinheit wesentlich weniger Arzneistoff als aus letzteren freigesetzt. Andererseits erfolgt die Arzneistoffliberation aus letzteren gleichmäßiger und länger anhaltend. Binnen einer Woche werden z.B. bezogen pro Flächeneinheit aus einem Gentamycinsulfat enthaltenden zylinderförmigen Implantat auf Palacos^R-Basis 3,6 mal mehr Arzneistoff aus den Querschnittsflächen als aus der Mantelfläche liberiert.

Es gehört zum Wesen der Erfindung, daß die Arzneistoffliberation gesteuert und für den jeweiligen therapeutischen Zweck genau programmiert werden kann. Diese Steuerung und Programmierung ist möglich durch Variation der Herstellungstechnologie, so daß eine bestimmte geometrische Form des Mittels resultiert. Sie erfolgt weiterhin dadurch, daß durch Variation des Bindemittel- und/oder Füllstoffanteiles die genannten Flächen in ihrer Porosität in der erforderlichen Weise verändert werden.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel wird ein erhärtendes Bindemittel, vorzugsweise ein durch Polymerisation erhärtender Kunststoff, mit einem Füllstoff und einem Arzneistoff gemischt. Als Bindemittel kommen grundsätzlich alle physiologisch unbedenkliche Polymerisate liefernde Monomeren in Betracht, die bei der Aushärtung nur solche Temperaturen entwickeln, durch die der enthaltene Arzneistoff nicht geschädigt wird. In besonderem Maße geeignet sind Kunststoffe, die ohnehin in der medizinischen Praxis eingesetzt werden, wie Knochenzemente oder Gewebekleber. Dabei haben sich besonders Kunststoffe auf Polyacrylatbasis bewährt, weil sie mit dem Gewebe verträgliche bzw. im Idealfall sogar biologisch abbaubar oder zumindest einbaubare Produkte darstellen. Der Füllstoff hat die Aufgabe, die arzneistoffliberierenden Flächen in vorherbestimmter Weise porös zu gestalten. Dazu sind je nach den physikalisch chemischen Parametern der Arzneistoffe entsprechende in Wasser schwer oder leicht lösliche Hilfsstoffe auszuwählen. Besonders bewährt haben sich Schwermetalloxide, wie Titandioxid, das einerseits genügend schwer löslich, anderer-

seits jedoch für den Anwendungszweck durch eine gewisse Hydrophilie geeignet ist. Als besonders günstig hat sich ein Titan-dioxidzusatz zwischen 3 und 23 Gew.% bezogen auf die Gesamtmasse erwiesen.

Als Arzneistoffe kommen vorwiegend Antibiotika oder Chemotherapeutika in Betracht, die durch die bei der Aushärtung des Bindemittels auftretenden Temperaturen nicht geschädigt werden. Vorzugweise werden Gentamycin, Erythromycin und Tetracycline eingesetzt. Auch Penicilline, Cephalosporine und Chloramphenicol sind geeignet. Die Antibiotika werden vorzugweise in einer ihrer antimikrobiellen Aktivität adäquater Menge eingesetzt. Vorzugweise wird Gentamycin zu 2 bis 8 Gew.% bezogen auf die Gesamtmasse verwendet.

Die Herstellungstechnologie muß so gewählt werden, daß die Außenflächen des Mittels in definierter und reproduzierbarer Weise gestaltet werden. Als allseitig günstig haben sich Strangpressen und Extruder erwiesen, mit denen das Mittel bei noch nicht erhärtetem Bindemittel ausgeformt werden kann. Vorzugweise wird die Kunststoff-Füllstoff-Arzneistoffmischung im plastischen Zustand mit einer Strangpresse zu einem zylinderförmigen Strang ausgeformt und dieser mit einem Schlagmesser in die gewünschten Abschnitte aufgeteilt. Das Abteilen erfolgt zweckmäßig so, daß Zylinder resultieren, deren beide Kreisflächen etwa $1/4$ bis $1/2$ des Flächeninhaltes der Mantelfläche aufweisen. Für ein gegebenenfalls erwünschtes anderes Freigabeverhalten sind diese Verhältnisse veränderbar, wobei jedoch aus anwendungstechnischer Hinsicht Grenzen bestehen. Diese lassen sich dadurch überschreiten, daß der Füllstoff bezüglich Art und/oder Konzentration variiert wird.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird nachfolgend an Ausführungsbeispielen näher erläutert. Dazu werden folgende zwei Herstellungstechnologien herangezogen:

A. Die plastische Masse wird in eine Strangpresse gefüllt und der herausgepreßte Strang wird sogleich durch ein periodisch schneidendes Schlagmesser in zylinderförmige Abschnitte abgeteilt, die bis zum Erhärten bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.

B. Die plastische Masse wird zum Strang ausgeformt, der bis zum Erhärten bei Raumtemperatur aufbewahrt wird. Vom erhärteten Strang werden zylinderförmige Abschnitte abgebrochen.

Beispiel 1

Gentamycinsulfat	5 %
Titandioxid	5 %
Kallocryl ^R	90 %

Die angegebene Menge Gentamycinsulfat (Sieb X/2. AB-DDR) wird mit dem Titandioxid und dem Kallocryl^R gemischt. Die Mischung wird nach B zu zylinderförmigen Implantaten (Durchmesser: 2 mm, Länge: 10 mm) geformt.

Beispiel 2

Gentamycinsulfat	5 %
Titandioxid	10 %
Kallocryl ^R	85 %

Verarbeitung analog Beispiel 1

Beispiel 3

Gentamycinsulfat	5 %
Titandioxid	10 %
Bernsteinsäure	5 %
Pallacos ^R	80 %

Die angegebene Menge Gentamycinsulfat (Sieb X/2. AB-DDR) wird mit dem Titandioxid, der Bernsteinsäure (Sieb VIII/2. AB-DDR) und dem Pallacos^R gemischt. Die Mischung wird nach A zu zylinderförmigen Implantaten (Durchmesser: 2 mm, Länge: 10 mm) geformt.

Beispiel 4

Gentamycinsulfat	5 %
Bernsteinsäure	5 %
Pallacos ^R	90 %

Verarbeitung wie Beispiel 3

Beispiel 5

Gentamycinsulfat	5 %
Titandioxid	10 %
Kallocryl ^R	85 %

Verarbeitung wie Beispiel 3. Dabei wird jedoch so vorgegangen, daß zylinderförmige Formlinge mit einem Flächenanteil der Mantelfläche von 90 % der Gesamtfläche resultieren.

Beispiel 6

Rezeptur wie Beispiel 5, Verarbeitung wie Beispiel 3.

Dabei wird jedoch so vorgegangen, daß flachzylindrische Formlinge mit einem Flächenanteil der Bruchflächen von 90 % der Gesamtfläche resultieren.

Zur Charakterisierung der Implantate werden Parameter herangezogen, die wie folgt ermittelt werden:

In vitro Untersuchung der Gentamycinsulfatliberation:

Zur Untersuchung der Gentamycinsulfatliberation aus den Implantaten nach Beispiel 1 bis 6 werden diese mit einem bestimmten Volumen Phosphatpuffer des pH 7,4 als Elutionsmittel in Kontakt gebracht. Die Ansätze werden dann mit der elektronischen Schüttelmaschine Thys 2 mit einer Frequenz von 150 Bewegungen pro Minute geschüttelt. In bestimmten Zeitabständen wird nach der Half-Change-Methode die Hälfte des Elutionsmittels entnommen und durch Phosphatpuffer ersetzt. In den entnommenen Fraktionen des Elutionsmittels wird nach einer geeigneten photometrischen und der mikrobiologischen Methode der Gentamycinsulfatgehalt bestimmt.

Photometrische Bestimmung des Gentamycinsulfates:

1,00 ml des gentamycinsulfathaltigen Eluates werden in einem 10 ml-Maßkolben mit 1,00 ml Ninhydrin-Reagens versetzt und 25 min bei 85°C in einem Wasserbad erwärmt. Danach wird die Probe abgekühlt und anschließend auf 10,00 ml Aqua aufgefüllt. Die auftretende Extinktion wird bei 570 nm gegen eine Blindprobe gemessen. Die Extinktionsmessung erfolgt unter Verwendung von 1 cm Glasküvetten am Spekol (VEB Carl Zeiss Jena).

Mikrobiologische Bestimmung des Gentamycinsulfates:

Je 1,00 ml einer Sporensuspension (Testkeim: *Bacillus subtilis*) wird auf eine sterile Petrischale gebracht. 40,00 ml des verflüssigten, auf ca. 50°C abgekühlten Kulturmediums 7 (AB 2-DDR) werden zu der Sporensuspension gegeben. Anschließend werden die Platten geneigt. Nach dem Erstarren des Kulturmediums werden mit einem Bohrer 4 Kreise mit 11 mm Durchmesser in den Nährboden jeder Petrischale gestanzt. In die 4 entstandenen Löcher wird je 1 Tropfen verflüssigter Nährboden zum Abdichten

des Zwischenraumes Nährboden-Plattenboden gegeben und nach dem Erstarren 0,10 ml der Prüflösung (gentamycinhaltiges Eluat) zugesetzt. Nach einer Prädiffusionszeit von 2 Std. werden die Petrischalen bei 37°C bebrütet und nach weiteren 24 Std. die entstandenen Hemmhofdurchmesser mit einer Meßlehre abgelesen. Die Auswertung erfolgt mittels einer Eichkurve. Die bei Prüfung der Implantate nach Beispiel 1 bis 6 gefundenen Freisetzungprofile sind nachfolgend in der üblichen Darstellungsweise angegeben (s. Abb. 1 bis 3).

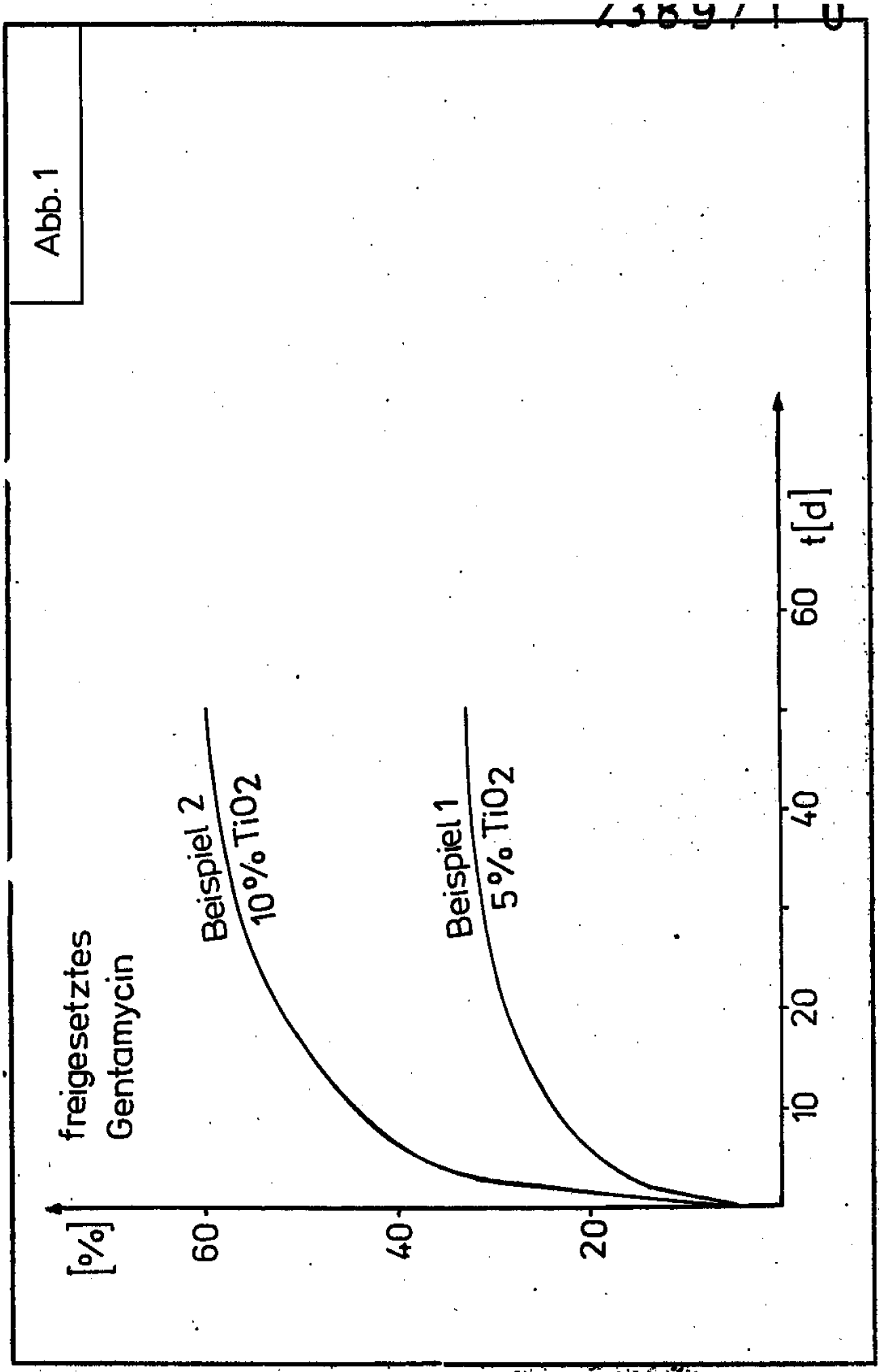
Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung eines therapeutischen, vorzugsweise antibiotikahaltigen Mittels, das vorzugsweise zur Implantation und/oder zur Ausfüllung von Körper-, osteomyelitischen oder ähnlichen Höhlen verwendet werden kann und das ein enthaltenes therapeutisches Prinzip programmiert freisetzt, gekennzeichnet dadurch, daß neben dem therapeutischen Prinzip ein Bindemittel und ein Füllstoff verwendet werden und daß Teilchen mit einer definierten geometrischen Form ausgebildet werden.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß als Bindemittel Kunststoffe, vorzugsweise Copolymerisate aus einem oder mehreren Acryl- und/oder Methacrylethern mit einem Fremdstoffgehalt von maximal 0,6 Gew.-% verwendet werden, denen vorzugsweise vor der Aushärtung das Arzneimittel und der Füllstoff zugefügt werden.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß als Füllstoff anorganische und/oder organische in Wasser schwer lösliche und/oder leicht lösliche Stoffe, vorzugsweise Metalloxide, wie Titandioxid, Salze, wie Bariumsulfat, organische Säuren, wie Bernsteinsäure, oder Kunststoffpartikeln, wie Polystyrolgranula, Polymethylmethacrylatsplitter o.ä., verwendet werden, die vorzugsweise vor der Aushärtung des Bindemittels nach Punkt 2 zugefügt werden.
4. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß eine Steuerung der Arzneistofffreisetzung dadurch möglich ist, daß Teilchen mit einer geometrischen Form ausgebildet werden, die durch ein bekanntes, eingestelltes Verhältnis einer Mantel- und einer Bruchfläche definiert ist, wobei dieses Verhältnis zwischen der Mantel- und der Bruchfläche zwischen 1 zu 10 und 10 zu 1, vorzugsweise zwischen 1 zu 3 und 3 zu 1 eingestellt wird.
5. Verfahren nach Punkt 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß die Ausbildung der Teilchen durch einen Form- und Abteilprozeß, vorzugsweise durch Anwendung einer Strangpresse oder eines Extruders mit nachgeordneter Abteilverrichtung in Form eines Schlagmessers erfolgt.

6. Verfahren nach Punkt 1 bis 5, gekennzeichnet dadurch, daß als therapeutisches Prinzip einzelne oder mehrere der bekannten therapeutisch wirksamen Stoffe in Konzentrationen bis maximal 70 Gew.%, vorzugsweise Antibiotika in Konzentrationen zwischen 1 bis 6 Gew.% verwendet werden.

7. Verfahren nach Punkt 1 bis 6, gekennzeichnet dadurch, daß der Füllstoffanteil 1 bis 70 Gew.%, vorzugsweise 5 bis 15 Gew.%, und der Bindemittelanteil 1 bis 98 Gew.%, vorzugsweise 60 bis 90 Gew.%, betragen.

Hierzu 3 Seiten Zeichnungen



4389 / 1 U

freigesetztes
Gentamycin

[%]

Beispiel 3

10% TiO₂, 5% Berns.

Beispiel 4

5% Berns.

t[d]

0,5

1

1,5

2

Abb. 2

0 1 1,5 2 3 4 5 6 7 8 9 10

17.08.97 11:05

Abb. 3

