



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11) **207 655**

Int.Cl.³

3(51) **A 61 F 1/00**

A 61 L 15/03

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 61 F/ 2379 411

(22) 08.03.82

(44) 14.03.84

(71) siehe (72)

(72) LOESCHE, DAGMAR, PHARMAZIERAT; FALK, MANFRED, DR. RER. NAT.;
WEICKERT, HERMANN, PROF. DR. SC. MED.; FUERST, WALTER, PROF. DR. SC. NAT. DIPL.-LEBENS.-CHEM.; DD;

(73) siehe (72)

(74) BFNS DER MARTIN-LUTHER- UNIVERSITAET HALLE-WITTENBERG 4020 HALLE DOMPLATZ 4

(54) **VORPRODUKT ZUR HERSTELLUNG EINES ARZNEISTOFFHALTIGEN KNOCHENZEMENTVORPRODUKTS**

(57) Das Verfahren für die Herstellung von arzneistoffhaltigen Knochenzementvorprodukten kann in allen Bereichen der Medizin, vorzugsweise Humanmedizin angewendet werden. Ziel der Erfindung ist ein Verfahren für die Herstellung von Knochenzementvorprodukten aus denen eine optimale Freisetzung eingearbeiteter Wirkstoffe gewährleistet ist. Das erfindungsgemäße Verfahren ist gekennzeichnet dadurch, daß eine Zumischung von Zytostatika, und/oder Detergentien und/oder aliphatischen Hydroxysäuren in solchen Konzentrationen zu den üblichen aushärtenden Bestandteilen im vorgeschriebenen Mischungsverhältnis, vorzugsweise körpervertträglichen Kunststoffen und den für Knochenzemente üblichen Hilfsstoffen wie Katalysatoren, Röntgenkontrastmitteln und Farbstoffen erfolgt, daß noch die notwendige Festigkeit des ausgehärteten Knochenzementes gewährleistet ist.

237941 1

Verfahren zur Herstellung eines arzneistoffhaltigen Knochenzementvorproduktes

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines arzneistoffhaltigen Knochenzementvorproduktes. Das erfindungsgemäße Verfahren kann in allen Bereichen der Medizin, vorzugsweise in der Humanmedizin angewendet werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Knochenzemente finden vielseitige Anwendung in der Medizin, zum Beispiel zur Versorgung von Schädeldefekten, zum Einzementieren von Implataten und zur Verankerung von Gelenkendoprothesen. Zur Prophylaxe von Infektionen an der Grenzfläche zwischen Knochen und Knochenzement, wie sie beispielsweise beim Ersatz des natürlichen durch ein künstliches Hüftgelenk auftreten können, werden dem Knochenzement Antibiotika zugesetzt. Ein solcher Knochenzement ist aus der DE-OS 2 022 117 bekannt geworden. Hierin wurden als Beispiele für geeignete Antibiotika Penicillin, Gentamycin und Tetracyclin angegeben. In der DE-OS 2 511 122 ist ein Knochenzementvorprodukt mit Gentamycin beschrieben worden. Die bisher bekannten Möglichkeiten einer Verarbeitung von Knochenzement mit ausgewählten Arzneistoffen aus der Gruppe der Antibiotika und Tuberkulostatika lassen sich nicht auf die Verarbeitung anderer Wirkstoffe mit Knochenzement übertragen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist ein Verfahren für die Herstellung von Knochenzementvorprodukten, mit dem eine optimale Freisetzung eingearbeiteter Wirkstoffe gewährleistet ist.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren für die Herstellung eines Knochenzementvorproduktes, das übliche aushärtende Bestandteile vorzugsweise organischen Ursprungs, wie beispielsweise polymerisationsfähige körperverträgliche Kunststoffe und Zytostatika sowie Hilfsstoffe enthält, die eine optimale Freisetzung der Zytostatika ermöglichen, zu entwickeln.

Das erfindungsgemäße Verfahren für die Herstellung eines Knochenzementvorproduktes ist gekennzeichnet durch die Zumischung von Zytostatika und/oder Detergentien und/oder aliphatischen Hydroxysäuren in solchen Konzentrationen zu den üblichen aushärtenden Bestandteilen im vorgeschriebenen Mischungsverhältnis, vorzugsweise körperverträglichen Kunststoffen und den für Knochenzemente üblichen Hilfsstoffen wie Katalysatoren, Röntgenkontrastmitteln und Farbstoffen, daß noch die notwendige Festigkeit des ausgehärteten Knochenzements gewährleistet ist. Die Zumischung der Zytostatika und Hilfsstoffe erfolgt in Konzentrationen von 5 bis 30 Massenprozent. Es werden solche Zytostatika eingearbeitet, die in der Therapie von Knochentumoren angewendet werden. Weiterhin besteht die Möglichkeit, neben Zytostatika gleichfalls Antibiotika einzuarbeiten, um eventuell bestehende Infektionen zu beherrschen.. Die Möglichkeit einer industriemäßigen Vorfertigung ist gegeben. Ebenso die Vorfertigung von Formkörpern, die außerhalb des Organismus aushärten und als Implantate in den Körper eingebracht werden. Durch das beschriebene Verfahren ist ein weiteres Anwendungsgebiet des Knochenzementes in der adjuvanten Chemotherapie gegeben. Die anzuwendenden Zytostatika können lokale Wirkung erzielen und Reststellen des Tumorherdes im Knochen beseitigen.

Durch Verwendung des nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Knochenzementvorproduktes wird ohne Vergrößerung der eingearbeiteten Wirkstoffmenge und unter Beibehaltung der mechanischen Eigenschaften des erhärteten Knochenzementes eine ausreichend hohe und lange Freigabe des Wirkstoffes erreicht, um am Applikationsort eine zytostatische Wirkung erzielen zu können, die ohne Einsatz der Hilfsstoffe bzw. unter Einsatz der bisher bekannten Hilfsstoffe nicht erreichbar wäre.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an drei Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

1. Beispiel

Verfahren zur Herstellung eines polymerisationsfähigen, körperverträgliche Kunststoffe, Oxytetracyclin und aliphatische Hydroxysäuren enthaltenen Knochenzementvorproduktes.

4,0g eines körperverträglichen polymerisationsfähigen Kunststoffes, 0,05g Oxytetracyclin und 0,4 bis 1,2g aliphatische Hydroxysäure werden innig verrieben und mit 2 ml des Vernetzers vermischt. Der erhaltene Teig wird zur Herstellung von ausgehärteten Formkörpern verwendet.

2. Beispiel

Verfahren zur Herstellung eines polymerisationsfähigen, körperverträgliche Kunststoffe, Adriblastin und aliphatische Hydroxysäuren enthaltenen Knochenzementvorproduktes

4,0g eines körperverträglichen polymerisationsfähigen Kunststoffes, 0,05g Adriblastin und 0,4 bis 1,2g aliphatische Hydroxysäure werden innig vermischt und 2 ml Vernetzer versetzt. Der erhaltene Teig wird zur Herstellung ausgehärteter Formkörper verwendet.

3. Beispiel

Verfahren zur Herstellung eines polymerisationsfähigen, körperverträgliche Kunststoffe, Methotrexat und Detergentien enthaltenen Knochenzementvorproduktes

4,0g eines körperverträglichen Kunststoffes (polymerisationsfähig), 0,05g Methotrexat und 0,4 bis 1,2g Deter-

gentien werden innig verrieben und mit 2 ml des Vernetzers vermischt. Der erhaltene Teig wird zur Herstellung von ausgehärteten Formkörpern verwendet.

Um die Freisetzung der Zytostatika und Antibiotika aus den beschriebenen Formkörpern zu bestimmen und zu vergleichen, wurden Prüfkörper hergestellt, die die angegebenen Mengen der Beispiele 1 bis 3 enthielten und mit Prüfkörpern verglichen, die die gleichen Mengen bis auf die jeweiligen Zusätze enthielten. Die Prüfkörper wurden im Reagenzglas mit 10 ml Pufferlösung p_H 7,4 gelagert und jeweils nach 1 Stunde, 2 Stunden, 24 Stunden, 1 Woche, 2 Wochen, 3 Wochen und 4 Wochen durch frische Pufferlösung ersetzt. Die aus den Prüfkörpern freigesetzten Mengen der Stoffe wurden spektrometrisch bestimmt. Die Auswertung erfolgte an Hand von Eichkurven.

Erfindungsansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines arzneistoffhaltigen Knochenzementvorproduktes gekennzeichnet dadurch, daß eine Zumischung von Zytostatika und /oder Detergentien und/oder aliphatischen Hydroxysäuren in solchen Konzentrationen zu den üblichen aushärtenden Bestandteilen im vorgeschriebenen Mischungsverhältnis, vorzugsweise körperverträglichen Kunststoffen und den für Knochenzemente üblichen Hilfsstoffen wie Katalysatoren, Röntgenkontrastmitteln und Farbstoffen erfolgt, daß noch die notwendige Festigkeit des ausgehärteten Knochenzementes gewährleistet ist.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Zumischung der Zytostatika, vorzugsweise Adriblastin und Methotrexat, in Konzentrationen von 5 bis 30 Massenprozent erfolgt.
3. Verfahren nach den Punkten 1 bis 2, gekennzeichnet dadurch, daß als Detergentien anionische oberflächenaktive Stoffe, vorzugsweise Fettalkoholsulfate, Fettalkoholsulfonsäuren bzw. deren Salze, verwendet werden.
4. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3 gekennzeichnet dadurch, daß als Detergentien nichionogene oberflächenaktive Stoffe, vorzugsweise Sorbitanfettsäureester und Polyäthylenglykolsorbitanfettsäureester, verwendet werden.
5. Verfahren nach den Punkten 1 bis 4 gekennzeichnet dadurch, daß als organische Säuren vorzugsweise Zitronensäuren verwendet werden.
6. Verfahren nach den Punkten 1 bis 5 gekennzeichnet dadurch, daß auch Antibiotika zugemischt oder bereits antibiotikahaltige Knochenzementvorprodukte verwendet werden können.