

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

Internationale Patentklassifikation⁶ :

A61L 25/00, 27/00

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 98/07456**

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

26. Februar 1998 (26.02.98)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/04434

(22) Internationales Anmeldedatum: 13. August 1997 (13.08.97)

(30) Prioritätsdaten:
196 41 775.9 22. August 1996 (22.08.96) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK
PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-
64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NIES, Berthold [DE/DE];
Bahnhofstrasse 27, D-64407 Fränkisch-Crumbach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frank-
furter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB,
GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR,
TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, KE,
LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT,
BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

*Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.*

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING BONE CEMENT CONTAINING ACTIVE SUBSTANCES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON WIRKSTOFFHALTIGEN KNOCHENZEMENTEN

(57) Abstract

A process is disclosed for producing bone cements which contain active substances, as well as thus produced bone substitution materials or implantable depots of pharmacological substances. The bone cement is composed of a solid component and of a liquid component. The liquid component is dissolved in an organic solvent whose proportion does not exceed 50 wt % relative to the liquid component, and this solution is mixed with the solid component.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Knochenzementen, sowie daraus hergestellter Knochenersatzmaterialien oder implantierbarer Pharmakadepots. Der Knochenzement setzt sich aus einer Feststoffkomponente und einer flüssigen Komponente zusammen. Die flüssige Komponente wird in einem organischen Lösungsmittel, dessen Anteil 50 Gew.-%, bezogen auf die flüssige Komponente, nicht übersteigt, aufgelöst und diese Lösung mit der Feststoffkomponente vermischt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Knochenzementen

5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Knochenzementen, sowie daraus herstellbarer Knochenersatzmaterialien oder implantierbarer Pharmakadepots.

10 Knochenzemente, Knochenersatzmaterialien und implantierbare Pharmakadepots, die auf Acrylatkunststoffen basieren, sind seit langem bekannt. Polymermaterialien auf Basis von Acryl- und/oder Methacrylsäureestern haben sich hier aufgrund ihrer Biokompatibilität, ihrer vorzüglichen Festigkeitseigenschaften, ihrer günstigen Eigenschaften bei der Freisetzung eingelagerter pharmazeutischer Wirkstoffe und nicht zuletzt aufgrund ihrer anwendungsgerechten Verarbeitbarkeit bewährt.

15 Gängige Knochenzemente setzen sich aus etwa 50 bis 75 Gew.% einer Feststoffkomponente, die aus einem feinteiligen Polymerisat von Acryl- und/oder Methacrylsäureestern sowie gegebenenfalls weiteren Zusätzen wie Polymerisationskatalysatoren, Röntgenkontrastmitteln, Füllstoffen und
20 Farbstoffen besteht, und aus etwa 25 bis 50 Gew.% einer flüssigen Komponente, die aus einem Acryl- und/oder Methacrylsäureestermonomeren, sowie gegebenenfalls weiteren Zusätzen wie Polymerisationsbeschleunigern und Stabilisatoren besteht, zusammen. Zum Gebrauch werden Feststoffkomponente und flüssige Komponente zu einer flüssigen bis halbfe-
25 sten Paste vermengt, diese gegebenenfalls in eine gewünschte Form gebracht oder zur Einzementierung einer Prothese an dem Implantationsort appliziert. Die Aushärtung der Masse erfolgt durch die mit dem Vermischen der Komponenten induzierte Polymerisationsreaktion.

30 Sehr gebräuchlich ist zum Beispiel ein Knochenzement, der in einer Normalpackung 2 Beutel mit je etwa 40 g Polymerpulver und 2 Ampullen mit je 20 ml Monomerflüssigkeit enthält. Das Pulver ist ein feines Perlpolymerisat aus Methacrylsäuremethylester mit einem Copolymeranteil von Acrylsäuremethylester. Als Katalysator sind dem Pulver etwa 0,5 % Dibenzoylper-
35 oxid zugesetzt. Zur Kennzeichnung des Materials sind bei der Herstellung geringe Mengen von Chlorophyll miteinpolymerisiert. Das Pulver enthält

- zusätzlich ein übliches Röntgenkontrastmittel wie zum Beispiel Zirkondioxid. Die zugehörige Flüssigkeit besteht aus monomerem Methacrylsäuremethylester, dem als Polymerisationsbeschleuniger etwa 0,7 % Dimethyl-p-toluidin sowie als Stabilisator geringe Mengen Hydrochinon zugesetzt sind. Auch diese Flüssigkeit ist in der Regel zur Kennzeichnung mit einer geringen Menge Chlorophyll eingefärbt. Das in Polyethylenbeutel abgepackte Pulver ist mit Ethylenoxid sterilisiert. Die Flüssigkeit ist sterilfiltriert und in Glasampullen abgefüllt.
- 5
- 10 Beim Zusammenmischen von 2 Gewichtsteilen Pulver mit einem Gewichtsteil Flüssigkeit reagiert das Dibenzoylperoxid mit dem Dimethyl-p-toluidin in der Flüssigkeit, wodurch die radikalische Polymerisation angeregt wird. Die Mischung ist so abgestimmt, daß sie schon nach etwa einer Minute als teigige Paste verwendet werden kann. Diese Paste bleibt für mehrere Minuten
- 15
- 20 Nach etwa 5 bis 10 Minuten ist die Polymerisation im wesentlichen abgeschlossen. Während der Polymerisationsphase, solange die Paste noch formbar ist, kann diese in jede gewünschte Form gebracht werden, also zum Beispiel zum Ausfüllen von Knochenhöhlen oder zum Einzementieren von Prothesen direkt in den Körper gebracht oder zur Herstellung von Formkörpern verwendet werden, die extrakorporal aushärten und danach an beliebigen Körperstellen eingesetzt werden können.
- 25
- 30 Bei zahlreichen Indikationen ist es wünschenswert, daß der Knochenzement pharmazeutische Wirkstoffe enthält. So können cytostatikahaltige Knochenzemente bei der Sanierung von Knochendefekten nach Entfernung von Knochentumoren eingesetzt werden. Bei der Einzementierung von Prothesen und bei der Osteosynthese sind Knochenzemente, die Antibiotika, Antiseptika sowie gegebenenfalls knochenwachstumsfördernde Substanzen enthalten, vorteilhaft. Formkörper aus wirkstoffhaltigen Knochenzementen können in Weichteilgewebe als lokale Wirkstoffdepots mit verzögerter Wirkstofffreisetzung implantiert werden.
- 35
- Handelsübliche Knochenzemente mit Antibiotikazusatz (z.B. Septopal®) werden gelegentlich auch als Wirkstoffträger zur Behandlung lokaler Infektionen genutzt. Zusätzlich werden solchen Zementen weitere Antibiotika zugesetzt, um die Wirksamkeit zu erhöhen.

5 In EP 0 202 445 A1 ist beispielsweise ein derartiger cytostatikahaltiger Knochenzement sowie ein daraus hergestelltes Pharmakadepot mit besonders günstigen Freisetzungseigenschaften beschrieben. Aus dieser Druckschrift geht hervor, daß der jeweilige Wirkstoff dem Basismaterial des Knochenzementes, also dem Präpolymeren und/oder dem Monomeren als feinteiliges Pulver, zugemischt wird, so daß es dann in dem entstehenden Polymerisat homogen verteilt vorliegt.

10 In EP 0 701 824 A2 wird ein Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Knochenzementen beschrieben, wobei der Wirkstoff in einem organischen Lösungsmittel aufgelöst wird, und diese Lösung mit der flüssigen Komponente oder mit der Feststoffkomponente vermischt wird. Auf diese Weise können alle drei Komponenten des Knochenzementes in steriler
15 Form zur Verfügung gestellt werden.

Die Beimischung freisetzungsfördernder Substanzen als Pulver zum Zement ist an sich bekannt. So wird z.B. in DE 26 51 441 C2 der Zusatz von Aminosäuren beschrieben.
20

Die Knochenzementkomponenten in vorkonfektionierter Form, die in erster Linie auf ihre mechanischen Eigenschaften oder auf eine einfache Weise der Sterilisierung der Komponenten hin optimiert sind, entsprechen jedoch nicht den Anforderungen, die an ein für die Implantation in den Körper vorgesehenes medizinisches Produkt gestellt werden müssen, da sie für die
25 Verwendung als Wirkstoffträger nur suboptimale Eigenschaften aufweisen.

Die Handzumischung, wie auch die Beimischung freisetzungsfördernder Substanzen als Pulver zum Zement (z.B. Salz, Zucker, Aminosäuren) hat den Nachteil, daß eine homogene und reproduzierbare Mischung praktisch nicht zu erreichen ist. Eine inhomogene Mischung erfordert notwendigerweise große Zuschlagmengen an Wirk- und Hilfsstoffen, um die gewünschten Freisetzungen zu erreichen. Bei der Verwendung handelsüblicher wirkstoffhaltiger Knochenzemente bleibt die Freisetzung meist deutlich
30 unterhalb therapeutisch wünschenswerter Spiegel. Insbesondere gilt dies
35

bei Implantaten mit ungünstigen geometrischen Verhältnissen (z.B. Zementplomben).

5 Es bestand daher die Aufgabe ein Verfahren zu entwickeln, mit dem wirkstoffhaltige Knochenzemente bzw. deren Vor- sowie auch ihre Folgeprodukte auf einfache Weise bereitgestellt werden können, bei denen die Kinetik der Wirkstofffreigabe im Vordergrund steht, d.h. eine verbesserte Freisetzung des Wirkstoffs erreicht wird.

10 Es wurde nun gefunden, daß durch Zumischung von geeigneten Lösungsmitteln zur Monomerkomponente von Knochenzementen die geschilderten Nachteile vermieden werden und sich aus wirkstoffbeladenen Zementen sehr effektive implantierbare Wirkstoffträger herstellen lassen. Es wird eine signifikant höhere Freisetzung des Wirkstoffs erreicht, die
15 Präparation des Knochenzements ist einfach und es werden geringe Wirkstoffmengen benötigt.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von einem einen oder mehrere Wirkstoffe enthaltenden Knochenzement, Knochenersatzmaterial oder entsprechenden implantierbaren Pharmakadepot auf Basis von Acryl- und/oder Methacrylsäureesterpolymerisaten durch Vermischung einer

20 festen Komponente (i), im wesentlichen bestehend aus polymerem Acryl- und/oder Methacrylsäureester in einem bezogen zum Knochenzement vorliegenden Anteil von 50 bis 75 Gew.% und einem oder mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen mit einer

30 flüssigen Komponente (ii), im wesentlichen bestehend aus monomerem Acryl- und/oder Methacrylsäureester in einem Anteil von 25 bis 50 Gew.%,

zu einer flüssigen bis halbfesten polymerisierbaren Paste, sowie gegebenenfalls Formgebung und Aushärtung derselben, dadurch gekennzeichnet,
35 daß man die flüssige Komponente (ii) mit einem organischen Lösungsmittel

tel, dessen Anteil 50 Gew.%, bezogen auf (ii), nicht übersteigt, auflöst und diese Lösung mit der festen Komponente (i) vermischt.

5 Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren lassen sich alle üblichen Knochenzemente auf Acrylat-/Methacrylat-Basis bzw. die hierfür gebräuchlichen Ausgangsprodukte verwenden. Knochenzemente dieser Art sind im Handel erhältlich. Ihre Zusammensetzung und die Art ihrer Verarbeitung sind dem Fachmann geläufig.

10 Zur Herstellung eines wirkstoffhaltigen Knochenzementes ist es erfindungsgemäß vorgesehen, die Monomerkomponente in einem organischen Lösungsmittel aufzulösen und dann diese Monomerlösung mit der feinteiligen polymeren Feststoffkomponente des Knochenzementes, die den Wirkstoff enthält, zu vermischen.

15 Bei der Zementanmischung ist das Lösungsmittel nicht an der Reaktion beteiligt oder nimmt als Polymerisationspartner teil, wie im Fall von Vinylpyrrolidon.

Die Monomerlösung wird zuvor sterilfiltriert, die Feststoffkomponente wird einer Endsterilisation mittels Strahlung und/oder Ethylenoxid unterzogen.

20 Für die Bereitstellung der Monomerlösung sind im wesentlichen alle üblichen organischen Lösungsmittel geeignet.

Bevorzugte Lösungsmittel sind z.B. 2-Pyrrolidon, N-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid (DMSO), Tetrahydrofuran (THF), Dioxan, Ethylenglycol, Propandiol, Vinylpyrrolidon oder Mischungen der genannten Lösungsmittel.

30 Zweckmäßigerweise werden solche Lösungsmittel ausgewählt, in denen sich das vorgesehene Monomer gut löst. Die Menge an Lösungsmittel wird so gewählt, daß sie 50 Gew.%, bezogen auf das flüssige Monomer, nicht übersteigt. Hierdurch ist gewährleistet, daß sich bei der Mischung der Komponenten zum gebrauchsfertigen Knochenzement die Verarbeitungseigenschaften, die Aushärtungscharakteristik und die mechanische Festigkeit des ausgehärteten Knochenzementes nicht zu stark verändern.

35 Vorzugsweise wird eine solche Menge an Lösungsmittel gewählt, daß deren Anteil 1 bis 25 Gew.%, insbesondere 5 bis 20 Gew.%, bezogen auf die flüssige Monomerkomponente, beträgt.

Die zum Einsatz gelangende Menge an pharmazeutischem Wirkstoff, der dem Knochenzement beigemischt ist, ist abhängig von dessen spezifischer Wirksamkeit, der medizinischen Indikation und vom jeweiligen Anforderungsprofil des Knochenzementes bzw. des daraus herzustellenden Knochenersatzmaterials oder Pharmakadepots. In aller Regel ist ein Anteil an pharmazeutischem Wirkstoff von 0,1 bis 5 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmenge an Knochenzement, ausreichend; in Einzelfällen, insbesondere bei der Herstellung von implantierbaren Pharmakadepots, kann der Wirkstoffanteil auch höher, etwa bis zu 40 Gew.% liegen.

Als Wirkstoffe kommen vorzugsweise Cytostatika wie Methotrexat, Cisplatin, Cyclophosphamid, Fluoruracil, Doxorubicin etc., Antibiotika wie Vancomycin, Netilmicin, Gentamicin, Clindamycin, Vancomycin, Teicoplanin etc., weiterhin Antiseptika sowie knochenwachstumsfördernde Substanzen in Betracht.

Überraschend hat sich gezeigt, daß das Freisetzungsverhalten von z.B. Antibiotikahaltigem Knochenzement, der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt worden ist, erheblich besser ist, als wenn die Monomerkomponente wie bisher direkt der Feststoffkomponente zugemischt wird.

Selbstverständlich kann das Freisetzungsverhalten des Wirkstoffes durch die bekannten und üblichen Zusätze noch beeinflußt und gegebenenfalls weiter verbessert werden. Als derartige Zusätze kommen Aminosäuren wie Arginin sowie Hydroxylapatit oder Natriumhydrogencarbonat, möglichst in feinteiliger Form mit Partikelgrößen unter 100 µm, in Frage. Durch solche Zusätze läßt sich insbesondere die Anfangskonzentration der Wirkstofffreisetzung regeln.

Die Feststoffkomponente, die üblicherweise als Perlpolymerisat von Methylmethacrylat-Methylacrylat-Copolymer mit Partikelgrößen zwischen 5 und 250 µm vorliegt, enthält einen Polymerisationskatalysator wie etwa Dibenzoylperoxid sowie den Pharmakawirkstoff. Weiterhin kann sie Röntgenkontrastmittel wie zum Beispiel Zirkondioxid, Farbstoffe zur Kenn-

zeichnung wie etwa Chlorophyll sowie Füllstoffe und gegebenenfalls weitere Zusätze enthalten. Gängige Füllstoffe sind beispielsweise osteoinduktiv bzw. osteokonduktiv wirkende Calciumphosphate wie insbesondere Hydroxylapatit und Tricalciumphosphat. Der Anteil aller dieser Zusätze kann in einem weiten Bereich variieren und ist abhängig vom jeweiligen Anforderungsprofil des Knochenzementes bzw. der entsprechenden Folgeprodukte. Er übersteigt in der Regel kaum 30 Gew.%, bezogen auf die Feststoffkomponente. Die flüssige Monomerkomponente Methylmethacrylat enthält in der Regel einen Polymerisationsbeschleuniger wie Dimethylp-toluidin sowie Hydrochinon als Stabilisator in den hierfür üblichen Mengen. Weiterhin können Farbstoffe und sonstige zweckmäßige Zusätze vorhanden sein. Die Feststoffkomponente läßt sich ohne weiteres mit γ -Strahlung oder mit Ethylenoxid sterilisieren; die flüssige Komponente kann einer Sterilfiltration unterzogen werden. Beide Komponenten können getrennt und steril in entsprechende Behältnisse abgefüllt werden.

Der wirkstoffhaltige Knochenzement wird zweckmäßigerweise in Form eines Sets bereitgestellt, das sich aus getrennten Packungen der zwei Hauptkomponenten zusammensetzt. Komponente (a) beinhaltet die Feststoffkomponente, bestehend aus einem feinteiligen Polymerisat von Acryl- und/oder Methacrylsäureestern, einem pharmazeutischen Wirkstoff, sowie gegebenenfalls weiteren Zusätzen wie Polymerisationskatalysatoren, Röntgenkontrastmitteln, Füllstoffen und Farbstoffen, deren Anteil etwa 50 bis 75 Gew.% des Knochenzementes beträgt. Komponente (b) beinhaltet die flüssige Komponente, bestehend aus einem Acryl- und/oder Methacrylsäuremonomeren sowie gegebenenfalls weiteren Zusätzen wie Polymerisationsbeschleunigern, Stabilisatoren und freisetzungsfördernden Substanzen, deren Anteil etwa 25 bis 50 Gew.% des Knochenzementes beträgt, in einem organischen Lösungsmittel, dessen Anteil 50 Gew.%, bezogen auf die flüssige Komponente, nicht übersteigt,

Vorzugsweise sind die Mengen der Komponenten so aufeinander abgestimmt, daß die gesamten zwei Packungsinhalte miteinander vereinigt werden. Die Mengenabstimmung erfolgt nach Maßgabe des vorgesehenen Anwendungszweckes und je nach dem, ob ein niedrigviskoser, ein mittelviskoser oder ein hochviskoser Zement erwünscht ist. Die Fest-

stoffkomponente ist dabei einer Endsterilisation mittels Strahlung oder Ethylenoxid, die flüssige Monomerlösung einer Sterilfiltration unterzogen worden und steril in geeignete Packmittel abgefüllt.

- 5 Zweckmäßig ist die Ergänzung dieses Sets mit einer Vorrichtung zum Anmischen und/oder Ausbringen des Knochenzementes. Entsprechende Vorrichtungen sind bekannt und gebräuchlich. Vorzugsweise ermöglichen entsprechende Vorrichtungen das Anmischen des Knochenzementes unter Vakuum sowie das kombinierte Ausbringen des Zementes mittels einer
10 Knochenzementspritze.

Die Herstellung des gebrauchsfertigen wirkstoffhaltigen Knochenzementes und seine weitere Verarbeitung erfolgen in völliger Analogie zu bisherigen Knochenzementssystemen.

- 15 Der wirkstoffhaltige Knochenzement kann in üblicher Weise während des flüssigen bzw. plastischen Stadiums für die Implantation von Knochenprothesen verwendet werden. Der Chirurg kann auch die Masse zu Formkörpern beliebiger Form und Größe verarbeiten und diese nach der Aushärtung als lokale Wirkstoffdepots in die zu behandelnden Körperbereiche
20 implantieren. Derartige implantierbare Pharmakadepots können auch bereits vorgefertigt angeboten werden.

Beispiel 1

- 25 Ein Knochenzement, der in 40 g Osteopal®-Zementpulver (bestehend aus Polymethylmethacrylat, Chlorophyll, Benzoylperoxid und Zirkondioxid) 2 g Vancomycin als Pulver enthält, wird mit 20 ml Methylmethacrylat-Monomer angerührt.

- 30 Entsprechend werden 3 weitere Proben mit Methylmethacrylat-Monomer hergestellt, dem 0,2, 1,0 bzw. 4 ml (1, 5 bzw. 20 Gew.%) Propandiol zugesetzt wurden.

- Der dünnflüssige Zementteig wird in eine zweiteilige Metallform gegeben, die kugelförmige Ausnehmungen mit 7 mm Durchmesser aufweist. Nach Aushärtung des Zements werden die Kugeln entnommen und in vitro die
35 Freisetzung des Wirkstoffs nach einem standardisierten Verfahren bestimmt.

5 Tabelle 1 zeigt die tägliche Vancomycin-Freisetzung in $\mu\text{g/ml}$ aus den jeweiligen Knochenzementkugeln. Diese steigt bei Zusatz von 1 ml (5 Gew.%) Propandiol zum Monomer um den Faktor 5 in der Spitze (1.Tag) an. Auch zu späteren Zeitpunkten bleibt die Freisetzung ca. 3 bis 5mal so hoch wie mit dem Ausgangszement.

Tabelle 1

Freisetzung von Vancomycin [$\mu\text{g/ml}$]

Tag	0 Gew.% Propandiol	1 Gew.% Propandiol	5 Gew.% Propandiol	20 Gew.% Propandiol
0,1	25,88	34,69	74,70	70,20
1	47,06	74,17	233,61	238,63
2	25,75	35,45	86,03	129,44
3	18,49	24,84	59,11	100,47
4	14,49	26,30	51,24	86,21
5	14,87	29,68	47,00	79,06
6	17,33	28,25	57,27	80,59
7	11,78	21,53	48,86	56,06
8	9,78	20,50	37,78	47,01
9	10,41	17,30	23,89	41,64
10	8,86	12,97	23,76	33,54
14	5,19	9,71	15,13	23,89
28	2,26	3,36	5,46	21,42
84	0,79	1,09	2,78	4,31

Beispiel 2

- 30 Ein Knochenzement, der in 40 g Osteopal-Zementpulver 2 g Netilmicin als Pulver enthält, wird mit 20 ml Methylmethacrylat-Monomer angerührt. Entsprechend werden 3 weitere Proben mit Methylmethacrylat-Monomer hergestellt, dem 0,2, 1,0 bzw. 4 ml (1, 5 bzw. 20 Gew.%) Propandiol zugesetzt wurden.
- 35 Der dünnflüssige Zementteig wird in eine zweiteilige Metallform gegeben, die kugelförmige Ausnehmungen mit 7 mm Durchmesser aufweist. Nach

Aushärtung des Zements werden die Kugeln entnommen und in vitro die Freisetzung des Wirkstoffs nach einem standardisierten Verfahren bestimmt.

Tabelle 2 zeigt die tägliche Netilmicin-Freisetzung in $\mu\text{g/ml}$ aus den jeweiligen Knochenzementkugeln. Die Netilmicin-Freisetzung ist schon im Ausgangszement in der Spitze relativ hoch, fällt dann aber schnell ab. Ein Zusatz von 1 ml Propandiol (5 Gew.%) verdoppelt den Spitzenwert (1.Tag). In den nachfolgenden Tagen, bis zum 9. Tag, vergrößert sich der Unterschied bis auf einen Faktor von ca. 10 und bleibt dann nahezu konstant.

Tabelle 2

Freisetzung von Netilmicin [$\mu\text{g/ml}$]

Tag	0 Gew.% Propandiol	1 Gew.% Propandiol	5 Gew.% Propandiol	20 Gew.% Propandiol
0,1	100,99	285,95	282,95	308,77
1	335,62	498,29	634,96	783,22
2	52,05	60,06	142,97	248,30
3	34,96	32,55	82,82	170,64
4	23,16	21,00	96,48	150,83
5	29,16	22,62	64,50	125,63
6	15,83	26,94	121,44	113,52
7	17,64	10,53	125,40	114,85
8	9,45	5,06	88,14	92,98
9	5,53	4,59	58,96	50,36
10	4,45	3,30	50,91	42,47
14	3,24	1,74	35,09	23,04
28	1,69	1,05	15,97	5,42
84	0,43	0,23	3,76	1,14
168	0,22	0,20	2,36	0,47

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von einem einen oder mehrere Wirkstoffe
5 enthaltenden Knochenzement, Knochenersatzmaterial oder entsprechenden implantierbaren Pharmakadepot auf Basis von Acryl- und/-oder Methacrylsäureesterpolymerisaten durch Vermischung einer
festen Komponente (i), im wesentlichen bestehend aus polymerem Acryl- und/oder Methacrylsäureester in einem bezogen zum
10 Knochenzement vorliegenden Anteil von 50 bis 75 Gew.% und einem oder mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen mit einer
flüssigen Komponente (ii), im wesentlichen bestehend aus
monomerem Acryl- und/oder Methacrylsäureester in einem Anteil von
15 25 bis 50 Gew.%,
zu einer flüssigen bis halbfesten polymerisierbaren Paste, sowie gegebenenfalls Formgebung und Aushärtung derselben, dadurch gekennzeichnet, daß man die flüssige Komponente (ii) mit einem organischen Lösungsmittel, dessen Anteil 50 Gew.%, bezogen auf (ii),
20 nicht übersteigt, auflöst und diese Lösung mit der festen Komponente (i) vermischt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil
25 an Lösungsmittel 1 bis 25 Gew. %, vorzugsweise 5 bis 20 Gew.%, bezogen auf die flüssige Komponente, beträgt.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Feststoffkomponente einer Endsterilisation mittels Strahlung
30 und/oder Ethylenoxid unterzogen und die flüssige Komponente sterilfiltriert werden.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel 2-Pyrrolidon, N-Methylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon,
35 Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ethylenglycol, Propandiol oder Kombinationen hiervon verwendet werden.

5. Set zur Herstellung eines wirkstofffreisetzungsfördernden Knochenzementes, bestehend aus getrennten Packungen von
- 5 (a) einer Feststoffkomponente, deren Anteil etwa 50 bis 75 Gew.% des Knochenzementes beträgt, bestehend im wesentlichen aus einem feinteiligen Polymerisat von Acryl- und/oder Methacrylsäureestern und einem pharmazeutischen Wirkstoff, und
- 10 (b) einer Lösung einer flüssigen Komponente, deren Anteil etwa 25 bis 50 Gew.% des Knochenzementes beträgt, bestehend im wesentlichen aus einem Acryl- und/oder Methacrylsäuremonomeren, in einem organischen Lösungsmittel, dessen Anteil 50 Gew.%, bezogen auf die flüssige Komponente, nicht übersteigt.
- 15 6. Set nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Vorrichtung zum Anmischen und/oder Ausbringen des Knochenzementes enthält.
- 20 7. Set nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Packungseinheit (a) einer Endsterilisation mittels Strahlung und/oder Ethylenoxid und der Inhalt der Packungseinheit (b) einer Sterilfiltration unterzogen worden ist.

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. National Application No

PCT/EP 97/04434

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61L25/00 A61L27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61L C08F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 701 824 A (MERCK PATENT GMBH) 20 March 1996 cited in the application see abstract see column 5, line 13 - line 19 see column 6, line 14 - line 59 see example 1 see claims 1-3,6-8 ---	1-7
A	EP 0 705 609 A (MERCK PATENT GMBH) 10 April 1996 see abstract see column 6, line 28 - column 7, line 29 see claims 1,7,8 -----	1,3,5,6

☐

Further documents are listed in the continuation of box C.

☒

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 December 1997

Date of mailing of the international search report

05/01/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heck, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/04434

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0701824 A	20-03-96	DE 4433201 A	21-03-96
		AU 3053195 A	04-04-96
		CA 2158402 A	18-03-96
		CN 1126618 A	17-07-96
		CZ 9502390 A	17-04-96
		HU 75249 A	28-05-97
		JP 8103491 A	23-04-96
		NO 953651 A	18-03-96
		PL 310492 A	18-03-96
		SK 114495 A	03-04-96
		ZA 9507807 A	07-05-96
EP 0705609 A	10-04-96	DE 4435680 A	11-04-96
		AU 3300595 A	18-04-96
		BR 9504293 A	01-10-96
		CA 2159871 A	07-04-96
		CN 1127700 A	31-07-96
		CZ 9502574 A	17-04-96
		JP 8117322 A	14-05-96
		PL 310793 A	15-04-96
		US 5650108 A	22-07-97
		ZA 9508407 A	08-05-96

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In .ationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04434

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61L25/00 A61L27/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61L C08F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 701 824 A (MERCK PATENT GMBH) 20. März 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung siehe Spalte 5, Zeile 13 - Zeile 19 siehe Spalte 6, Zeile 14 - Zeile 59 siehe Beispiel 1 siehe Ansprüche 1-3, 6-8 -----	1-7
A	EP 0 705 609 A (MERCK PATENT GMBH) 10. April 1996 siehe Zusammenfassung siehe Spalte 6, Zeile 28 - Spalte 7, Zeile 29 siehe Ansprüche 1, 7, 8 -----	1, 3, 5, 6



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Dezember 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/01/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Heck, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04434

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0701824 A	20-03-96	DE 4433201 A	21-03-96
		AU 3053195 A	04-04-96
		CA 2158402 A	18-03-96
		CN 1126618 A	17-07-96
		CZ 9502390 A	17-04-96
		HU 75249 A	28-05-97
		JP 8103491 A	23-04-96
		NO 953651 A	18-03-96
		PL 310492 A	18-03-96
		SK 114495 A	03-04-96
		ZA 9507807 A	07-05-96
EP 0705609 A	10-04-96	DE 4435680 A	11-04-96
		AU 3300595 A	18-04-96
		BR 9504293 A	01-10-96
		CA 2159871 A	07-04-96
		CN 1127700 A	31-07-96
		CZ 9502574 A	17-04-96
		JP 8117322 A	14-05-96
		PL 310793 A	15-04-96
		US 5650108 A	22-07-97
		ZA 9508407 A	08-05-96