



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 26 451 T2** 2005.09.29

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 973 558 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 26 451.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/CA98/00060**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 901 899.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/034653**

(86) PCT-Anmeldetag: **02.02.1998**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **13.08.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.01.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **22.09.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.09.2005**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61L 24/04**

**A61P 23/00, A61K 6/08, A61K 31/167**

(30) Unionspriorität:

**799007**                      **07.02.1997**                      **US**

**825943**                      **01.04.1997**                      **US**

(73) Patentinhaber:

**Queen's University at Kingston, Kingston,  
Ontario, CA**

(74) Vertreter:

**Hansmann & Vogeser, 81369 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**DE, FR, GB, IE, IT**

(72) Erfinder:

**BOND, M., David, Kingston, CA; RUDAN, F., John,  
Kingston, CA; ADAMS, A., Michael, Kingston, CA**

(54) Bezeichnung: **Anästhetischer Knochenzement**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****QUERVERWEIS AUF VERWANDTE ANMELDUNGEN**

**[0001]** Diese Anmeldung ist eine Teilfortführungsanmeldung der am 2. Februar 1997 eingereichten U.S. Patentanmeldung Nr. 08/799,007 und der am 1. April 1997 eingereichten U.S. Patentanmeldung Nr. 08/825,943.

**GEBIET DER ERFINDUNG**

**[0002]** Diese Erfindung betrifft chirurgische Knochenzementzusammensetzungen und insbesondere Knochenzementzusammensetzungen, die anästhetische Eigenschaften zur Erzeugung von Schmerzunempfindlichkeit aufweisen.

**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

**[0003]** Polymerbasierte chirurgische Knochenzemente wurden während vielen Jahren verwendet, um Hohlräume in Knochen aufzufüllen und implantierte orthopädische Prothesen besser zu fixieren. Üblicherweise enthalten solche Zemente Polymere oder Copolymere aus Alkylmethacrylat und/oder Copolymere aus Methylmethacrylat mit Methacrylat oder Styrol. Die aus Estern von Acryl- oder Methacrylsäure (üblicherweise Methylmethacrylat) bestehende flüssige Verbindung ist in einer Ampulle abgepackt, möglicherweise mit Zusatzstoffen, wie beispielsweise Stoffen zur Verhinderung einer vorzeitigen Polymerisation, wie Hydrochinon, und Aushärtungsbeschleunigern, wie N,N-Dimethyl-p-toluidin. Ein Polymerisationsstarter, üblicherweise eine organische Peroxyverbindung, wie pulverförmiges Benzoylperoxid, ist mit dem Polymerbestandteil und einem Kontrastmittel (wie Bariumsulfat oder Zirkoniumdioxid), um den Knochenzement für Röntgenstrahlung undurchlässig zu machen, vermischt. Die Polymermaterialien werden im Allgemeinen entweder durch Bestrahlung oder durch Gassterilisation sterilisiert. Bei der Anwendung wird üblicherweise ein Knochen zurechtgeschnitten und zur Aufnahme eines chirurgischen Implantats vorbereitet und dann die Flüssig- und Trockenbestandteile des Zements, die in der Ampulle und dem Pulverbeutel enthalten sind, zusammen gemischt, um eine Paste zu bilden, die dann durch den Chirurgen auf den zurechtgeschnittenen Knochen aufgetragen werden kann. Das Implantat kann dann in die Paste eingesetzt werden, die bei vollständiger Polymerisation eine kontinuierliche, feste Grenzfläche zwischen dem Implantat und dem Knochen bildet.

**[0004]** Es ist auch bekannt, dem Knochenzement therapeutische oder diagnostische Substanzen für verschiedene Zwecke beizumengen. Beispielsweise ist der Lehre des am 13. Februar 1990 für Poseyn Dowty et al. erteilten U.S. Patents Nr. 4,900,546 die Beimengung von Antibiotika, wie Gentamycin, Penicillin und Tetracyclin; krebshemmenden Arzneimitteln; entzündungshemmenden Arzneimitteln; Immunostimulantien; Immunosuppressiva; Aktivatoren für die Knochenbildung und diagnostischen Substanzen, wie radioaktiven Markierungssubstanzen, zu entnehmen. Obwohl einige entzündungshemmende Arzneimittel analgetische Eigenschaften aufweisen können, sind solche Verbindungen keine Anästhetika.

**[0005]** Obwohl es bekannt ist, dass Lokalanästhetika, wie Lidocain und Prilocain, eine wirksame antimikrobielle Aktivität (gegen Bakterien und Pilze) aufweisen, wenn diese in verhältnismäßig hohen Dosierungen (0,5-2%-Lösung) verwendet werden (J. Infect. Diseases 121:597-607, 1970), wurden solche anästhetische Verbindungen bislang nicht in Knochenzemente zur Erhöhung der Schmerzunempfindlichkeit beigemischt. Es wurde nun gefunden, dass eine deutliche Schmerzlinderung erzielt werden kann, indem ein Lokalanästhetikum einer bekannten Knochenzementzusammensetzung in einer Dosierungsmenge beigemischt wird, die mehrere Größenordnungen geringer ist als diejenige, die erforderlich wäre, um mit einem solchen Anästhetikum eine antimikrobielle Wirkung zu erzielen.

**AUFGABE DER ERFINDUNG**

**[0006]** Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neuartige Knochenzementzusammensetzungen, die ein Anästhetikum enthalten und analgetische Eigenschaften aufweisen, bereitzustellen. Eine andere Aufgabe der vorliegenden Erfindung betrifft die Bereitstellung einer Zusammensetzung, die für die Erzeugung von Schmerzunempfindlichkeit in der unmittelbaren Nähe einer Knochenoperationsstelle verwendet wird.

**ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG**

**[0007]** Unter einem allgemeinen Gesichtspunkt stellt diese Erfindung einen anästhetischen Knochenzement bereit, umfassend eine Knochenzementzusammensetzung, die eine wirksame Menge von bis zu etwa 5

Gew.-% eines Anästhetikums, insbesondere eines Lokalanästhetikums, beinhaltet.

**[0008]** Unter einem bevorzugten Gesichtspunkt stellt diese Erfindung eine anästhetische Knochenzementzusammensetzung bereit, umfassend: (a) eine flüssige monomere (Meth)acrylat-Zusammensetzung; (b) ein Pulver umfassend wenigstens ein Homopolymer und/oder Copolymer aus Methylmethacrylat, das eine wirksame Menge eines Polymerisationsstarters und eines Kontrastmittels enthält, und (c) eine wirksame Menge eines Lokalanästhetikums von bis zu etwa 5 Gew.-%, bezogen auf die Knochenzementzusammensetzung.

**[0009]** Eine erfindungsgemäße anästhetische Knochenzementzusammensetzung beinhaltet ein Lokalanästhetikum in einer physikalischen Form, wie beispielsweise in Form von Flüssigkeiten und Feststoffen, und einer chemischen Form, wie beispielsweise in Form von Säuren und Basen. Ein Lokalanästhetikum wird mit einem vorgewählten charakteristischen Freisetzungsprofil aus dem Knochenzement freigesetzt, das durch die chemische Form und/oder physikalische Form des Anästhetikums bestimmt ist. Eine erfindungsgemäße anästhetische Knochenzementzusammensetzung umfasst ein Anästhetikum in einer Menge zwischen etwa 0,007 Gew.-% und etwa 5 Gew.-% der Zementzusammensetzung. Eine erfindungsgemäße anästhetische Knochenzementzusammensetzung kann ein in wenigstens zwei unterschiedlichen Formen bereitgestelltes Lokalanästhetikum umfassen, wobei die Formen beispielsweise Säuren, Basen, Feststoffe und Flüssigkeiten sind. Eine anästhetische Knochenzementzusammensetzung gemäß der Erfindung kann auch eine Kombination von wenigstens zwei Anästhetika umfassen, die aus der Gruppe bestehend aus Lidocain, Bupivacain, Prilocain und Tetracain ausgewählt sind. Wenn eine Kombination von zwei oder mehreren unterschiedlichen Anästhetika in der erfindungsgemäßen Knochenzementzusammensetzung enthalten ist, können diese in zwei unterschiedlichen Formen, wobei die Formen aus der Gruppe bestehend aus Säuren, Basen, Feststoffen und Flüssigkeiten ausgewählt sind, oder in derselben Form vorliegen.

**[0010]** Ein anderer Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung betrifft die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung einer anästhetischen Knochenzementzusammensetzung, umfassend das Kombinieren: (a) eines flüssigen monomeren (Meth)acrylats; (b) einer pulverförmigen Komponente, die wenigstens ein Homopolymer und/oder Copolymer von Methylmethacrylat, eine wirksame Menge eines Polymerisationsstarters und eines Kontrastmittels enthält; und (c) einer wirksamen Menge von bis zu 5 Gew.-% eines Lokalanästhetikums.

**[0011]** Ein weiterer Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung betrifft die Bereitstellung der anästhetischen Knochenzementzusammensetzung zur Erzeugung von Schmerzunempfindlichkeit an einer orthopädischen Implantationsstelle in einem Patienten, umfassend das Zurechtschneiden und Vorbereiten eines Knochens an der besagten Implantataufnahmestelle und das Auftragen einer Knochenzementzusammensetzung auf den vorbereiteten Knochen, umfassend: (a) eine flüssige monomere (Meth)-acrylat-Zusammensetzung; (b) ein Pulver umfassend wenigstens ein Homopolymer und/oder Copolymer aus Methylmethacrylat, das eine wirksame Menge eines Polymerisationsstarters und eines Kontrastmittels enthält; und (c) eine wirksame Menge eines Lokalanästhetikums von bis zu etwa 5 Gew.-%, bezogen auf die Knochenzementzusammensetzung.

**[0012]** Bei der erfindungsgemäßen Verwendung kann ein in einer Knochenzementzusammensetzung enthaltenes Lokalanästhetikum in einer physikalischen Form, wie beispielsweise als Flüssigkeiten und Feststoffe, und einer chemischen Form, wie beispielsweise als Säuren und Basen, vorliegen. Ein Lokalanästhetikum wird mit einem vorgewählten charakteristischen Freisetzungsprofil, das durch die chemische Form und/oder physikalische Form des Anästhetikums bestimmt ist, aus dem Knochenzement freigesetzt. Eine anästhetische Knochenzementzusammensetzung nach dem erfindungsgemäßen Verfahren umfasst ein Anästhetikum in einer Menge zwischen etwa 0,007 Gew.-% und etwa 5 Gew.-% in der Zementzusammensetzung. Eine anästhetische Knochenzementzusammensetzung nach der erfindungsgemäßen Verwendung kann ein Lokalanästhetikum umfassen, das in wenigstens zwei unterschiedlichen Formen bereitgestellt ist, wobei die Formen beispielsweise Säuren, Basen, Feststoffe und Flüssigkeiten sind. Gemäß der erfindungsgemäßen Verwendung kann eine anästhetische Knochenzementzusammensetzung auch eine Kombination von wenigstens zwei aus der Gruppe bestehend aus Lidocain, Bupivacain, Prilocain und Tetracain ausgewählten Anästhetika umfassen. Wenn die erfindungsgemäße Verwendung die Verwendung einer Kombination von zwei oder mehreren unterschiedlichen Anästhetika betrifft, können diese in zwei unterschiedlichen Formen, wobei die Formen aus der Gruppe bestehend aus Säuren, Basen, Feststoffen und Flüssigkeiten ausgewählt sind, oder in derselben Form vorliegen.

#### KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

**[0013]** **Fig. 1** ist eine graphische Darstellung, welche die Freisetzung von Lidocain aus Howmedica-Knochenzement zeigt;

[0014] [Fig. 2](#) ist eine graphische Darstellung, welche die Freisetzung von Lidocain aus Zimmer-Knochenzement zeigt;

[0015] [Fig. 3](#) ist eine graphische Darstellung, welche die Freisetzung von Lidocain aus DePuy CMW3-Knochenzement zeigt;

[0016] [Fig. 4](#) ist eine graphische Darstellung, welche die Freisetzungsprofile von kristallinem und flüssigem Lidocain und kristalliner und flüssiger Prilocainbase aus DePuy CMV3-Knochenzement zeigt;

[0017] [Fig. 5](#) ist eine graphische Darstellung, welche die Freisetzungsprofile von kristallinem und flüssigem Lidocain HCl aus DePuy CMV3-Knochenzement zeigt; und

[0018] [Fig. 6](#) ist eine graphische Darstellung, welche die Freisetzungsprofile von kristalliner Lidocainbase und kristallinem Lidocain HCl aus DePuy CMV3-Knochenzement zeigt.

#### AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0019] Ein Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung betrifft Zusammensetzungen, die Knochenzement und ein Anästhetikum, vorzugsweise ein Lokalanästhetikum, umfassen. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen stellen ein Mittel dar, durch welches das Anästhetikum gleichzeitig mit dem Auftragen des Knochenzements genau der Stelle zugeführt wird, an der es benötigt wird, um Schmerzen zu lindern oder zu beseitigen. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind nützlich bei chirurgischen Verfahren, die beispielsweise die Bearbeitung, die Ausbesserung und den Ersatz von Knochen und zwischen Knochen befindlichen Gelenken umfassen, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Ein typisches Beispiel für ein Verfahren, bei dem die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen verwendet werden können, ist die Hüftprothesenchirurgie. Erfindungsgemäße Zusammensetzungen sind demnach auch nützlich bei Verfahren, bei denen Prothesen oder orthopädische Implantate mit Knochen verbunden werden. Im Allgemeinen können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen daher bei jedem chirurgischen Eingriff verwendet werden, bei dem Knochenzement eingesetzt wird und Schmerzunempfindlichkeit erwünscht ist.

[0020] Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen besteht darin, dass die Kombination eines Knochenzements und eines Anästhetikums zu keiner Verringerung der Wirksamkeit des Anästhetikums oder des Knochenzements führt. Überdies stellt die Kombination des Knochenzements und des Anästhetikums gemäß der vorliegenden Erfindung eine dauerhafte Freisetzung des Anästhetikums über eine längere Zeitdauer, wie beispielsweise mehrere Tage, bereit, wodurch die Notwendigkeit der wiederholten Verabreichung eines Anästhetikums entfällt. Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen liegt darin, dass das genaue Zuführen des Anästhetikums an die Schmerzquelle verglichen mit herkömmlichen Verabreichungsarten, wie die intramuskuläre Injektion, die Verwendung von geringeren Dosen an Anästhetika ermöglicht. Des Weiteren kann die lokale Zuführung des Anästhetikums an die Stelle, an der es benötigt wird, zu einer erhöhten Wirksamkeit führen.

[0021] Zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen geeignete Knochenzemente beinhalten alle handelsüblich erhältlichen Knochenzemente, die allgemein eine flüssige monomere (Meth)acrylat-Zusammensetzung und ein Pulver, umfassend wenigstens ein Homopolymer und/oder Copolymer von Methylmethacrylat, das eine wirksame Menge eines Polymerisationsstarters und eines Kontrastmittels enthält, umfasst. Geeignete Knochenzemente sind beispielsweise Howmedica Simplex® (Limerick, Ireland), Zimmer Osteobond™ (Warsaw, Indiana) sowie DePuy® CMW3™ und CMW Endurance™ (Warsaw, Indiana). DePuy CMW3 ist ein bevorzugter Knochenzement. Die Erfindung ist jedoch nicht auf diese Knochenzemente beschränkt und andere können gleich gut geeignet sein.

[0022] Zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen geeignete Anästhetika sind beispielsweise Lidocain, Bupivacain, Prilocain (Amidfamilie) und Tetracain (Esterfamilie). Die Erfindung ist jedoch nicht auf diese Anästhetika beschränkt und andere können gleich gut geeignet sein. Ein bevorzugtes Anästhetikum ist das unter der Marke Xylocain® (Astra Pharmaceuticals, Sodertälje, Schweden) vertriebene Lidocain. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthalten eine wirksame Menge des Anästhetikums, dessen Menge bis zu etwa 5 Gew.-% der Knochenzementzusammensetzung ausmacht. Gemäß der Erfindung kann in einigen Fällen das der Knochenzementzusammensetzung beigemengte Anästhetikum in Form einer Vorstufe (oder „Wirkstoffvorläufer“) bereitgestellt werden, die in vivo in ein Anästhetikum überführt wird, das Schmerzunempfindlichkeit erzeugt (siehe R.B. Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Kapitel 8, 1992). Wirkstoffvorläufer (beispielsweise ein Ester, der in vivo hydrolysiert wird)

werden im Stand der Technik verwendet, um die biologische Verteilung eines Wirkstoffs zu verändern oder die metabolischen oder kinetischen Eigenschaften desselben zu modifizieren.

**[0023]** Die hierin verwendete Bezeichnung „wirksame Menge“ bezeichnet eine Menge von Anästhetikum, die benötigt wird, um zu dem gewünschten Ergebnis in Form einer Schmerzlinderung oder -beseitigung zu gelangen.

**[0024]** Die hierin verwendete Bezeichnung „Anästhetikum“ bezeichnet eine Verbindung, welche die Nervenfunktion reversibel unterdrückt, wodurch das Empfindungsvermögen für Schmerzen oder andere Sinneswahrnehmungen verloren geht.

**[0025]** Die hierin verwendete Bezeichnung „Lokalanästhetikum“ bezeichnet eine Verbindung, welche die Nervenfunktion reversibel unterdrückt, wodurch das Empfindungsvermögen für Schmerzen oder andere Sinneswahrnehmungen verloren geht, wobei das Lokalanästhetikum örtlich, d.h. an der Stelle oder unmittelbaren Nähe der Anwendung, wirkt, um die Schmerzempfindung zu verhindern.

**[0026]** Anästhetika sind im Allgemeinen Amid- oder Esterverbindungen, welche die Nervenfunktion unterdrücken und dadurch den Schmerz durch Hemmung der neuronalen Leitung von Schmerzsignalen abtöten oder blockieren. Anästhetika unterscheiden sich daher von analgetischen NSAID-Verbindungen, wie Aspirin oder Acetaminophen, die auf eine gänzlich andere Art und Weise wirken und Schmerzunempfindlichkeit, nicht jedoch eine Betäubung bereitstellen.

**[0027]** Die hierin verwendete Bezeichnung „Schmerzunempfindlichkeit“ bezeichnet einen neurologischen oder pharmakologischen Zustand, der durch Abwesenheit einer normalen Schmerzempfindlichkeit ohne Einfluss auf das Bewusstsein charakterisiert ist. Folglich werden Schmerzreize entweder überhaupt nicht wahrgenommen oder sie werden so gedämpft, dass diese zwar immer noch wahrnehmbar sein können, jedoch nicht länger schmerzhaft sind.

**[0028]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Lokalanästhetika, wie Lidocain, Bupivacain, Prilocain (Amidfamilie) und Tetracain (Esterfamilie), um Schmerzunempfindlichkeit in Körpergeweben um eine Operationsstelle, bei der ein Knochenzement eingesetzt wurde, bereitzustellen.

**[0029]** Ein anderer Gesichtspunkt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer anästhetischen Knochenzementzusammensetzung, umfassend das Kombinieren eines handelsüblich erhältlichen Knochenzements, wie, jedoch nicht beschränkt auf, Howmedica Simplex, Zimmer Osteobond sowie DePuy CMW3 und CMW Endurance, mit einem Lokalanästhetikum in einer wirksamen Menge von bis zu etwa 5 Gew.-%. Zur Verwendung im erfindungsgemäßen Verfahren geeignete Knochenzemente umfassen im Allgemeinen eine flüssige monomere (Meth)acrylat-Zusammensetzung und ein Pulver, umfassend wenigstens ein Homopolymer und/oder Copolymer aus Methylmethacrylat, das eine wirksame Menge eines Polymerisationsstarters und eines Kontrastmittels enthält. Beispiele für Anästhetika, die zur Verwendung in dem erfindungsgemäßen Verfahren geeignet sind, sind Lidocain, Bupivacain, Prilocain (Amidfamilie) und Tetracain (Esterfamilie), wobei andere Anästhetika gleich gut geeignet sein können.

**[0030]** Ein anderer Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung betrifft eine Zusammensetzung für die Verwendung, zur Erzeugung von Schmerzunempfindlichkeit in einem Patienten an der Stelle eines chirurgischen Eingriffs, welcher das Bearbeiten, Ausbessern und/oder Ersetzen von Knochen und zwischen Knochen befindlichen Gelenken, einschließlich beispielsweise der Implantation von Prothesen oder orthopädischen Vorrichtungen, umfasst. Das erfindungsgemäße Verfahren umfasst das Vorbereiten von Knochen an Ort und Stelle und das Aufbringen einer Knochenzementzusammensetzung auf die vorbereiteten Knochen, die eine flüssige monomere (Meth)acrylat-Zusammensetzung, ein Pulver umfassend wenigstens ein Homopolymer und/oder Copolymer aus Methylmethacrylat, das eine wirksame Menge eines Polymerisationsstarters und eines Kontrastmittels enthält, und eine wirksame Menge eines Anästhetikums von bis zu etwa 5 Gew.-%, bezogen auf die Knochenzementzusammensetzung, umfasst. Zur Verwendung in dem erfindungsgemäßen Verfahren geeignete Knochenzemente beinhalten handelsüblich erhältliche Knochenzemente, wie Howmedica Simplex, Zimmer Osteobond sowie DePuy CMW3 und CMW Endurance, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Zur Verwendung in dem erfindungsgemäßen Verfahren geeignete Anästhetika beinhalten Lidocain, Bupivacain, Prilocain (Amidfamilie) und Tetracain (Esterfamilie), wobei andere Anästhetika gleich gut geeignet sein können.

**[0031]** Um zu bestimmen, ob sich Lokalanästhetika aus einem Knochenzement, der von etwa 2,0 Gew.-% bis etwa 5,0 Gew.-% eines Anästhetikums enthält, herauslösen, wurden eine Reihe von Elutionsstudien durchge-

führt, bei denen Lidocain (Xylocain, Astra Pharmaceuticals) mit Howmedica-, Zimmer- und DePuy-Knochenzementen kombiniert wurde (siehe Beispiel 1). Die in den [Fig. 1](#), [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) gezeigten Elutionsprofile zeigen, dass diese Form von Lidocain in einer Menge aus der Knochenzementmischung freigesetzt wird, die proportional zu der Menge von Lidocain in der Mischung ist. Die Elutionsprofile zeigen weiter, dass ausreichende Mengen von Lidocain aus dem Knochenzement freigesetzt werden, um die gewünschte Wirksamkeit bereitzustellen und demnach auch Konzentrationen des Anästhetikums von weniger als 2 Gew.-% in dem Knochenzement die gewünschte Wirksamkeit bereitstellen würden.

**[0032]** Anästhetika, die zur erfindungsgemäßen Verwendung geeignet sind, sind als Flüssigkeiten und Feststoffe erhältlich, wobei die feste Form ein kristallines Pulver ist. Zusätzlich sind Anästhetika, wie Lidocain, auch in der Basen- oder Säure(HCl)-form erhältlich. Das in den Untersuchungen von Beispiel 1 verwendete Lidocain war kristalline Lidocainbase, während die in Beispiel 2 beschriebenen Untersuchungen die Freisetzungseigenschaften von unterschiedlichen Formen von Anästhetika in Kombination mit Knochenzement betreffen.

**[0033]** Bei den Untersuchungen des Beispiels 2 wurde kristalline Lidocainbase von drei Herstellern (Sigma, St. Louis, MO; Spectrum, Gardena, CA; und Wyckoff, South Haven, MI) sowie Depuy CMW3- und CMW Endurance-Knochenzement benutzt. Die Untersuchungen betrafen den Einfluss des Herstellers des Anästhetikums, der Art des Anästhetikums (d.h. Lidocain vs. Prilocain), der physikalischen Form (d.h. kristallin vs. flüssig), der Teilchengröße des kristallinen Anästhetikums, der Art des Knochenzements (CMW3 vs. CMW Endurance), der Konzentration des Anästhetikums (etwa 0,008 Gew.-% bis etwa 3,5 Gew.-% des Knochenzements) und der chemischen Form (Base vs. HCl) auf die Freisetzungsprofile (d.h. die nach einer gegebenen Zeitdauer freigesetzte Menge an Anästhetikum und die Veränderung der Elutionsgeschwindigkeit des Anästhetikums in Abhängigkeit der Zeit).

**[0034]** Die Untersuchungen des Beispiels 2 zeigen, dass die gegenwärtig von drei verschiedenen Herstellern erhältlichen Lidocaine in Verbindung mit dem erfindungsgemäßen Knochenzement die gleichen Freisetzungseigenschaften aufweisen. Zusätzlich beeinflusst die Teilchengröße die Gesamtfreisetzung des Anästhetikums nach einer Zeitdauer von 72 h nicht, obwohl die kristallinen Formen eines Anästhetikums von unterschiedlichen Herstellern hinsichtlich der Proportionen der vorhandenen unterschiedlich großen Teilchen variieren können. Da kleinere Teilchen des Anästhetikums sich schneller herauslösen als größere Teilchen, sollte die Teilchengröße jedoch insbesondere im Falle von Lidocain HCl bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen beachtet werden, wenn bestimmte Elutionsprofile erwünscht sind. Durch das Beimengen von hauptsächlich kleineren Teilchen (z.B. 75 bis 150 µm, siehe Beispiel 2) kann beispielsweise eine Knochenzementzusammensetzung hergestellt werden, die eine schnellere Anfangsfreisetzung des Anästhetikums und eine im Verhältnis kürzere Gesamtfreisetzungsdauer aufweist. Umgekehrt kann durch das Beimengen von hauptsächlich größeren Teilchen (z.B. > 250 µm) eine Knochenzementzusammensetzung hergestellt werden, die eine langsamere Anfangsfreisetzung des Anästhetikums und eine im Verhältnis längere Gesamtfreisetzungsdauer aufweist. Damit ist ersichtlich, wie die erfindungsgemäßen anästhetischen Knochenzementzusammensetzungen auf verschiedenen Arten hergestellt werden können, um bestimmten Anwendungen zu genügen.

**[0035]** Die Untersuchungen des Beispiels 2 zeigen eine weitere Art und Weise, auf die die erfindungsgemäßen anästhetischen Knochenzementzusammensetzungen hergestellt werden können, um bestimmten Anwendungen zu genügen. Insbesondere kann die Art des verwendeten Knochenzements verwendet werden, um die Freisetzungseigenschaften des Anästhetikums zu steuern. Die Untersuchungen zeigen beispielsweise, dass, wenn DePuy CMW3 verwendet wird, kristalline Lidocainbase, kristallines Lidocain HCl und flüssige Prilocainbase sowohl am Anfang als auch nach 72 h in größeren Mengen herausgelöst werden, als wenn der DePuy CMW Endurance-Knochenzement verwendet wird. Folglich kann, wie oben bezüglich des Einflusses der Teilchengröße auf die anästhetischen Freisetzungsprofile diskutiert, die Verwendung eines bestimmten Knochenzementmarkenprodukts in Verbindung mit einem bestimmten Anästhetikum einen anästhetischen Knochenzement mit einem gewünschten Freisetzungsprofil bereitstellen. Das Profil kann gemäß den Erfordernissen für eine bestimmte therapeutische Anwendung beispielsweise bezüglich einer schnellen oder langsamen Anfangsfreisetzung optimiert werden. Geeignete Kombinationen von Knochenzement und Anästhetikum können durch Routineexperimente unter Verwendung von Techniken, die in den nachfolgenden Beispielen beschrieben sind, bestimmt werden. Obwohl in Beispiel 2 keine Untersuchungen beschrieben sind, die einen Knochenzement von anderen Herstellern betreffen, ist zu erwarten, dass andere Kombinationen von Knochenzement und Formen des Anästhetikums auf ähnliche Art und Weise unterschiedliche Freisetzungsprofile bereitstellen würden, die für eine Reihe von Anwendungen geeignet sind.

**[0036]** Die Untersuchungen des Beispiels 2 zeigen weiter, dass die Wahl der Säuren- oder Basenform eines Anästhetikums wesentlich beeinflussen kann, wie viel des Anästhetikums aus dem Knochenzement freigesetzt



wird. Wenn beispielsweise kristallines Lidocain mit einem DePuy CMW3-Knochenzement kombiniert wird, ist die freigesetzte Gesamtmenge an Anästhetikum nach 72 h deutlich höher, falls Lidocain HCl verwendet wird. Entsprechend ist die physikalische Form des Anästhetikums eine veränderliche Größe, welche die Freisetzung von Anästhetikum wesentlich beeinflusst, wenn dieses beispielsweise mit DePuy CMW3-Knochenzement kombiniert wird. Es tritt beispielsweise, wie in [Fig. 5](#) gezeigt, eine beträchtliche Freisetzung von kristallinem Lidocain HCl und nur eine geringe Freisetzung von flüssigem Lidocain HCl auf. Anhand dieser Untersuchungen ist ersichtlich, dass für Prilocainbase das Gegenteil zutrifft, bei der die Freisetzung der flüssigen Form höher war als bei der kristallinen Form. Es ist wiederum offensichtlich, dass ein gewünschtes Freisetzungsprofil eines erfindungsgemäßen anästhetischen Knochenzements geplant werden kann, indem beispielsweise eine Base oder HCl, oder eine flüssige oder kristalline Form eines Anästhetikums in Verbindung mit einem geeigneten Knochenzement ausgewählt wird. Die Erfindung schließt auch die Beimengung einer Kombination von Anästhetika mit unterschiedlichen Eigenschaften in den Knochenzement ein. Eine solche Kombination würde beispielsweise zwei oder mehrere unterschiedliche Anästhetika (z.B. Lidocain und Prilocain) oder zwei oder mehrere unterschiedliche Formen eines Anästhetikums (z.B. HCl und Base oder kristallin und flüssig) umfassen. Die Bereitstellung einer solchen Kombination von Anästhetika in einem Knochenzement würde es ermöglichen, das Freisetzungsprofil der Anästhetika und damit das Schmerzunempfindlichkeitsprofil weiter speziell auf bestimmte therapeutische Anwendungen anzupassen. Alle derartigen Kombinationen liegen im Schutzbereich der vorliegenden Erfindung.

**[0037]** Die Untersuchungen des Beispiels 2 zeigen somit deutlich, dass bestimmte Kombinationen von Knochenzement und Anästhetikum vorteilhafterweise ausgewählt werden können, um ein gewünschtes Ergebnis zu erzielen. Der Hauptvorteil der Wahl einer Kombination mit einer überragenden Freisetzung eines Anästhetikums liegt darin, dass weniger Anästhetikum verwendet werden muss. Dies wird durch den Vergleich von weniger als 2,0 g Lidocainbase mit 0,05 g Lidocain HCl veranschaulicht, anhand dessen ersichtlich ist, dass vierzigmal weniger Lidocain HCl benötigt wird, um dasselbe Ergebnis zu erreichen, das mit Lidocainbase erreicht wird ([Fig. 6](#)). Wie in Beispiel 2 gezeigt, werden genauer gesagt wirksame Mengen von kristallinem Lidocain HCl aus Knochenzement freigesetzt, wenn 0,005 g Lidocain mit 57,9 g nassem Knochenzement (d.h. 0,0086 Gew.-% des Knochenzements) kombiniert werden. Die Erfindung schließt folglich die Verwendung von wirksamen, d.h. leicht freisetzbaren, Formen von Anästhetika in Verbindung mit Knochenzement ein. Des Weiteren schließt die Erfindung die Verwendung von Verbindungen zur Erhöhung der Wirksamkeit oder Freisetzungsfähigkeit der Anästhetika aus Knochenzement ein.

**[0038]** Ein weiterer Vorteil betreffend die Auswahl einer bestimmten Kombination, die aus der Lehre der Erfindung hervorgeht, besteht darin, dass bei Kombinationen, bei denen die Freisetzung des Anästhetikums am Anfang höher ist, die gewünschte Wirksamkeit (d.h. die Schmerzlinderung oder -beseitigung) innerhalb einer geringeren Zeitdauer nach dem Auftragen der Kombination aus Knochenzement und Anästhetika erreicht wird. Beispielsweise wird am Anfang mehr von der flüssigen Prilocainbase als von dem kristallinen Gegenstück aus dem CMW3-Knochenzement herausgelöst und auch mehr als von jeder Form der Lidocainbase (siehe [Fig. 4](#)). Wenn andererseits eine langsamere Anfangsfreisetzung des Anästhetikums erwünscht ist, eignet sich hierfür die Verwendung von kristalliner Prilocainbase, beispielsweise in einem CMW3-Knochenzement.

**[0039]** Dass die Zusammensetzungen, das Verfahren und die Verwendung gemäß der Erfindung in klinischen Anwendungen wirksam sind, geht aus den Ergebnisse eines in Beispiel 3 beschriebenen chirurgischen Eingriffes am Knie hervor. Angesichts dieses Beispiels ist es offensichtlich, dass sich Lidocain aus Howmedica-Knochenzement herauslöst und sich innerhalb 6 h nach dem Auftragen des Knochenzements genügend Lidocain herauslöst hat, um eine analgetische Wirkung bereitzustellen, die für wenigstens 24 h und vermutlich für wenigstens mehrere Tage anhält, bevor das Anästhetikum im Körper abgebaut wird.

**[0040]** Eine Zusatzuntersuchung wurde durchgeführt, um die Frage anzugehen, ob das erfindungsgemäße Beimengen eines Anästhetikums in einen Knochenzement irgendwelche unerwünschte Wirkungen auf die mechanischen Eigenschaften des Knochenzements hervorruft (siehe Beispiel 4). Lidocain (Xylocain, Astra Pharmaceuticals) wurde wie in Beispiel 1 beschrieben mit DePuy CMW3-Knochenzement kombiniert und die mechanischen Eigenschaften, einschließlich die Einteigzeit, die Erstarrungszeit, die Exothermie, die Druckfestigkeit, die Biegefestigkeit, der Biegemodul und die Schlagfestigkeit, analysiert.

**[0041]** Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, hatte die Beimengung von Lidocain in Knochenzement keine negativen Auswirkungen auf die mechanischen Eigenschaften des Knochenzements. Genauer gesagt trat eine geringe Erhöhung der Schlagfestigkeit und eine Erhöhung der Einteigzeit und der Erstarrungszeit auf, was unter bestimmten Umständen vorteilhaft ist.

**[0042]** Es ist natürlich klar, dass andere proprietäre Knochenzemente, wie beispielsweise Palacos®R, der in Europa durch Schering Plough und in Nordamerika durch Richards vertrieben wird, genau so gut verwendet werden können. Die Erfindung schließt auch die Beimengung von Lokalanästhetika in proprietäre Knochenwachszusammensetzungen, wie Ethicon®-Knochenwachs, ein, das eine sterile Mischung aus Bienenwachs und Isopropylpalmitat ist, ein zur Steuerung der Blutung von Knochenoberflächen verwendetes Wachs. Die Erfindung schließt weiter die Beimengung von Lokalanästhetika in injizierbare Knochenersatzstoffen oder Knochenpasten, wie das durch die Norian Corporation of Cupertino, CA, entwickelte Norian Skeletal Repair System (Norian SRS™), welches ein Calciumphosphat basierter Zement ist, der nach der Injektion einen Carbonatapatit bildet.

#### Beispiel 1

#### Verfahren

**[0043]** 40 g Knochenzementpulver von jedem der drei Hersteller: Howmedica (Simplex), Zimmer (Osteobond) und DePuy (CMW3) wurden mit 0,5, 1,0 und 2,0 g gassterilisierter kristalliner Lidocainbase (Xylocain, Astra Pharmaceuticals) gemischt. Die Mischungen wurden nach dem Starten der Polymerisation in Scheiben von 50 mm × 1 mm geformt und ausgehärtet. Die ausgehärteten Scheiben wurden dann in eine gerührte Lösung (100 ml) bei 37°C, die 2% Salze enthielt, gegeben. Aliquots von 100 µl wurden nach 1, 2, 3, 4, 6, 24, 48 und 72 h entnommen und einer HPLC mit einer elektrochemischen Nachweisanalyse unterzogen, um den Gehalt an Lidocain in jeder Probe zu bestimmen.

#### Ergebnisse

**[0044]** Typische Elutionsprofile sind in den [Fig. 1](#) (Howmedica), 2 (Zimmer) und 3 (DePuy) gezeigt. Diese Profile zeigen, dass sich Lidocain in einer Menge aus der Knochenzementmischung herauslöst, die proportional zu der Menge von Lidocain in der Mischung ist. Die Elutionsgeschwindigkeit ist während den ersten 24 h maximal und läuft dann aus. Die Kurven zeigen auch, dass ungefähr im Zeitpunkt nach 6 h eine Höchstdosis auftritt. Die Höchstdosis stellt dann eine anhaltende Freisetzung während einer 72-stündigen Versuchsdauer bereit. Es scheint auch so zu sein, dass sich das Herauslösen hauptsächlich auf der Oberfläche der Scheibe abspielt und in Zusammenhang mit dem Porositätsgrad und anderen Oberflächeneigenschaften der Scheibe steht.

#### Beispiel 2

#### Verfahren

**[0045]** In diesen Untersuchungen wurde kristalline Lidocainbase von drei Herstellern (Sigma, Spectrum und Wyckoff) verwendet. Es wurde festgestellt, dass die relativen Proportionen von Kristallen mit unterschiedlicher Größe unter den drei Marken beträchtlich variierte. Folglich wurde in einer ersten Untersuchung die Wirkung der Kristallgröße auf die Elutions- und Freisetzungseigenschaften unter Verwendung von Lidocainbase von Spectrum verglichen. Die Kristalle wurden unter Verwendung einer Reihe von Molekularsieben in drei Gruppen (klein, 75 bis 150 µm; mittel, 150 bis 250 µm; und groß, >250 µm) sortiert und Proben zu 2,0 g von jeder Gruppe dem Knochenzement beigemischt und wie nachfolgend angegeben untersucht.

**[0046]** Alle Untersuchungen folgten dem folgenden Verfahren: 40 g Knochenzement (DePuy CMW3, wenn nichts anderes angegeben ist) wurden mit 2,0, 0,5, 0,05 oder 0,005 g flüssigem oder kristallinem Anästhetikum (Lidocain: Sigma, Spectrum, Wyckoff; Prilocain: Colour Your Enzyme, Queen's University, Kingston, Ontario, Kanada) gemischt. Die Mischungen nach dem Starten der Polymerisation wurden in Scheiben von 50 mm × 1 mm geformt und ausgehärtet. Die ausgehärteten Scheiben wurden dann in eine Lösung (100 ml), die 2% Salzlösung enthielt, gegeben und bei 37°C in einem Schüttelwasserbad gehalten. Nach 0, 1, 2, 3, 4, 6, 24, 48 und 72 h wurden Aliquots von 1 ml entnommen und jeweils mit 1 µg/ml Bupivacain als interner Standard versetzt. Aliquots von 50 µl wurden einer HPLC unter Verwendung einer Beckman-Umkehrphasensäule mit einer mobilen Phase von 40 mM Ammoniumphosphat:Acetonitril (60:40) und einer Fließrate von 1 ml/min unterzogen, gefolgt von einer elektrochemischen Nachweisanalyse, um den Gehalt an Anästhetikum in jeder Probe zu bestimmen.

**[0047]** Der Prozentanteil des freigesetzten Anästhetikums wurde anhand der Masse der Knochenzement/Anästhetikum-Mischung bestimmt: Anästhetikum (z.B. 0,05 g) + Knochenzementpulver (40 g) + Knochenzementflüssigkeit (17,9 g) = 57,95 g. Die durchschnittliche Masse der Knochenzementscheiben in einem einzelnen



Experiment betrug beispielsweise 3,75 g, was 15,45 Scheiben pro Mischung entspricht. Bei der Elution von beispielsweise 1000 µg nach 72 h wurden  $1000 \mu\text{g} \times 15,45 \text{ Scheiben} = 0,015 \text{ g}$  Anästhetikum freigesetzt. Da 0,05 g Anästhetikum verwendet wurden, wurden 30,9% freigesetzt.

**[0048]** Die Untersuchungen betrafen den Einfluss des Herstellers des Anästhetikums, der Art des Anästhetikums (d.h. Lidocain vs. Prilocain), der physikalischen Form (d.h. kristallin vs. flüssig), der Teilchengröße, der Art des Knochenzements, der Konzentration des Anästhetikums und der chemische Form (d.h. Base vs. HCl) auf die Freisetzungsprofile (d.h. die Menge an Anästhetikum, die nach einer bestimmten Zeitdauer freigesetzt worden war und die Veränderung der Elutionsgeschwindigkeit des Anästhetikums in Abhängigkeit der Zeit).

### Ergebnisse

#### Hersteller der Lidocainbase:

**[0049]** Von drei Herstellern erzeugte kristalline Lidocainbasen wiesen ähnliche Elutionsprofile auf. In jedem Fall wurden während 72 h etwa 1 % der 2,0 g Lidocain freigesetzt.

#### Prilocainbase vs. Lidocainbase:

**[0050]** Wie in [Fig. 4](#) gezeigt, waren die Elution und die Freisetzung der kristallinen Formen von beiden Anästhetika gleich, wobei etwa 0,4% und 1 % der 2,0 g Prilocain bzw. Lidocain freigesetzt wurden. Die Anfangsfreisetzung an Anästhetikum war für flüssige Prilocainbase am höchsten. Des Weiteren wurden etwa 2% flüssige Prilocainbase freigesetzt, während nur 1 % flüssige Lidocainbase freigesetzt wurde.

#### Kristallines vs. flüssiges Anästhetikum:

**[0051]** Lidocainbase: Die Elutionseigenschaften von kristalliner und flüssiger Lidocainbase waren dieselben. In beiden Fällen wurden während 72 h etwa 1% der 2 g Lidocain freigesetzt.

**[0052]** Lidocain HCl: Wie in [Fig. 5](#) gezeigt, wurden etwa 25% der 0,05 g kristallines Lidocain HCl aus CMW3-Knochenzement freigesetzt. Im Gegensatz dazu wurden nur 0,3% der 0,05 g einer Probe von flüssigem Lidocain HCl freigesetzt.

**[0053]** Prilocainbase: Es gab einen Unterschied zwischen kristallinem und flüssigem Prilocain, wobei 0,4% der 2,0 g Kristalle und 2% der 2,0 g Flüssigkeit freigesetzt wurden.

#### Teilchengröße:

**[0054]** Lidocainbase: Es gab keinen Einfluss der Teilchengröße auf das Freisetzungsprofil oder die Gesamtfreisetzung von Lidocainbase. In allen Größengruppen (75 bis 150 µm, 150 bis 250 µm und >250 µm) wurden während der Zeitdauer von 72 h etwa 1 % der eingesetzten 2,0 g Lidocain freigesetzt.

**[0055]** Lidocain HCl: Kleinere Teilchen lösten sich schneller heraus, so dass die Elution während des späteren Teils der 72-stündigen Zeitdauer überwiegend von größeren Teilchen herrührte. Insgesamt wurden für alle drei Größenbereiche der Teilchen 30 bis 34% Lidocain der 0,05 g Proben freigesetzt. Ähnliche Ergebnisse wurden mit den Proben mit 0,005 g erhalten, wobei die Gesamtfreisetzung 17 bis 26% betrug.

#### DePuy CMW3-Knochenzement vs. DePuy CMW Endurance Knochenzement:

**[0056]** Lidocainbase: Die Freisetzung von kristalliner Lidocainbase aus CMW3-Knochenzement betrug nach 72 h etwa 1 % bei CMW3 und nur etwa 0,3% bei CMW Endurance.

**[0057]** Lidocain HCl: Eine ähnliche von der Art des Knochenzements abhängige Wirkung wurde bei der Verwendung von 0,5 g Proben von kristallinem Lidocain HCl erhalten, wobei etwa 33% aus CMW3 und 23% aus CMW Endurance freigesetzt wurden.

**[0058]** Prilocainbase: Die Freisetzung von kristalliner Prilocainbase aus beiden Knochenzementtypen war ähnlich, wobei etwa 0,4% der 2,0 g Prilocain freigesetzt wurden. Es wurden jedoch deutlich mehr flüssige Prilocainbase aus CMW3 als aus CMW Endurance freigesetzt (2% vs. etwa 0,3%).

## Konzentration von kristallinem Lidocain HCl:

**[0059]** Es gab keinen sichtbaren, wesentlichen Unterschied in dem Elutionsprofil der drei Konzentrationen von Lidocain HCl (0,5, 0,05 und 0,005 g pro 40 g des Knochenzements). Bei 0,5 g betrug die Freisetzung etwa 33%; bei 0,05 g etwa 25%; und bei 0,005 g 17 bis 26%.

## Lidocainbase vs. Lidocain HCl:

**[0060]** Ein Vergleich von 2,0 g Lidocainbase mit 0,05 g Lidocain HCl zeigte, dass die zwei Formen von Lidocain ähnliche Freisetzungsprofile aufwiesen (siehe [Fig. 6](#)). Wegen der Unterschiede in der Freisetzung wird jedoch ungefähr vierzigmal weniger Anästhetikum benötigt, um dieselbe Wirkung zu erreichen, wenn Lidocain HCl anstelle von Lidocainbase verwendet wird.

## Beispiel 3

**[0061]** Eine 68 jährige Patientin, die eine vorhergehende Kniegelenktotalendoprothesenoperation und eine Unterschenkelamputation hatte, stellte sich mit einer latenten Knieinfektion vor. Die Knieprothese wurde entfernt und die beschnittenen Knochenenden wurden mit einem antibakteriellen Knochenzement behandelt, um die Knochen getrennt zu halten. Drei Wochen später wurde der Knochenzement entfernt und es wurden Gewebeproben für eine Laboranalyse von Infektionsanzeichen entnommen. Knochenzement wurde vorläufig aufgebracht, um die Knochen getrennt und ausgerichtet zu halten, wobei der Zement dieses Mal jedoch Howmedica-Knochenzement war, der 2 g Lidocain (Xylocain) pro 40 g Zementpackung enthielt. Der Lidocain enthaltende Knochenzement wurde gassterilisiert, jedoch nicht bestrahlt. Nach der Erholung von der Narkose berichtete die Patientin während einer Zeitdauer von ungefähr 6 Stunden über starke Knieschmerzen und danach über überhaupt keine Schmerzen mehr. 24 Stunden nach der Operation schlief die Patientin ohne Zuhilfenahme von Schmerzmitteln und konnte Physiotherapie ohne übermäßige Beschwerden empfangen.

## Beispiel 4

**[0062]** Die Auswirkungen von Lidocain (Xylocain) auf die mechanischen Eigenschaften von DePuy CMW3-Knochenzement wurden beurteilt und sind in der untenstehenden Tabelle 1 zusammengefasst:

TABELLE 1

<b>Zementeigenschaft</b>	<b>CMW3</b>	<b>CMW3 + Lidocain</b>
Einteigzeit (min:sec)	2:50	7:05
Erstarrungszeit (min:sec)	10:06	14:20
Exothermie (°C)	70,8	69,1
Druckfestigkeit (MPa)	112,0	113,3
Biegefestigkeit (MPa)	65,0	66,3
Biegemodul (MPa)	2785	2753
Schlagfestigkeit (J/m)	3,03	3,61

**[0063]** Aus der Tabelle 1 ist ersichtlich, dass die Zugabe von Lidocain zu CMW3 die Schlagfestigkeit um etwa 10% verbessert, jedoch geringe Auswirkungen auf die Druckfestigkeit, die Biegefestigkeit oder den Biegemodul hat. Anzumerken ist insbesondere, dass die Zugabe von Lidocain die Zementerstarrungszeit um etwa 40% und die „Einteigzeit“, d.h. die Zeit, die benötigt wird, um zu einer Arbeitsmischung zu gelangen, die sogleich verwendet werden kann, um einen Faktor 3 erhöht.

## Patentansprüche

1. Anästhetische Knochenzementzusammensetzung umfassend (a) einen Acrylknochenzement und (b) ein Lokalanästhetikum in einer Menge von bis zu etwa 5 Gew.-%, worin wenigstens ein Teil des Lokalanästhetikums aus der Knochenzementzusammensetzung freigesetzt wird, wenn sich die Knochenzementzusammen-

setzung in einem Patienten befindet und sich die Festigkeit des Knochenzements im Wesentlichen nicht verändert.

2. Anästhetische Knochenzementzusammensetzung nach Anspruch 1, worin der Knochenzement (a) eine flüssige monomere (Meth)acrylat-Zusammensetzung und (b) ein Pulver umfassend wenigstens ein Homopolymer und/oder Copolymer aus Methylmethacrylat, das eine wirksame Menge eines Polymerisationsstarters enthält, umfasst.

3. Anästhetische Knochenzementzusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, worin das Lokalanästhetikum aus Lidocain, Bupivacain, Prilocain und Tetracain ausgewählt ist.

4. Anästhetische Knochenzementzusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, die zusätzlich ein Kontrastmittel enthält.

5. Anästhetische Knochenzementzusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin das Lokalanästhetikum in einer aus Flüssigkeiten und Feststoffen ausgewählten physikalischen Form vorliegt.

6. Anästhetische Knochenzementzusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin das Lokalanästhetikum in einer aus Säuren und Basen ausgewählten chemischen Form vorliegt.

7. Anästhetische Knochenzementzusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin das Lokalanästhetikum mit einem vorgewählten charakteristischen Freisetzungsprofil, das durch die chemische Form und/oder die physikalische Form des Anästhetikums bestimmt ist, aus dem Knochenzement freigesetzt wird.

8. Anästhetische Knochenzementzusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin das Anästhetikum in einer Menge zwischen etwa 0,007 Gew.-% und etwa 5 Gew.-% in der Zementzusammensetzung vorliegt.

9. Anästhetische Knochenzementzusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin das Lokalanästhetikum in wenigstens zwei verschiedenen Formen bereitgestellt ist, wobei die Formen aus Säuren, Basen, Feststoffen und Flüssigkeiten ausgewählt sind.

10. Anästhetische Knochenzementzusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin das Lokalanästhetikum eine Kombination von wenigstens zwei aus Lidocain, Bupivacain, Prilocain und Tetracain ausgewählten Anästhetika umfasst.

11. Anästhetische Knochenzementzusammensetzung nach Anspruch 10, worin die in der Kombination von wenigstens zwei Lokalanästhetika enthaltenen Anästhetika in wenigstens zwei verschiedenen Formen bereitgestellt sind, wobei die Formen aus Säuren, Basen, Feststoffen und Flüssigkeiten ausgewählt sind.

12. Anästhetische Knochenzementzusammensetzung nach Anspruch 10, worin die in der Kombination von wenigstens zwei Lokalanästhetika enthaltenen Anästhetika in derselben Form bereitgestellt sind, wobei die Form aus Säuren, Basen, Feststoffen und Flüssigkeiten ausgewählt ist.

13. Anästhetische Knochenzementzusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 12, worin der Polymerisationsstarter eine organische Peroxyverbindung ist.

14. Anästhetische Knochenzementzusammensetzung nach Anspruch 13, worin die Peroxyverbindung Benzoylperoxid ist.

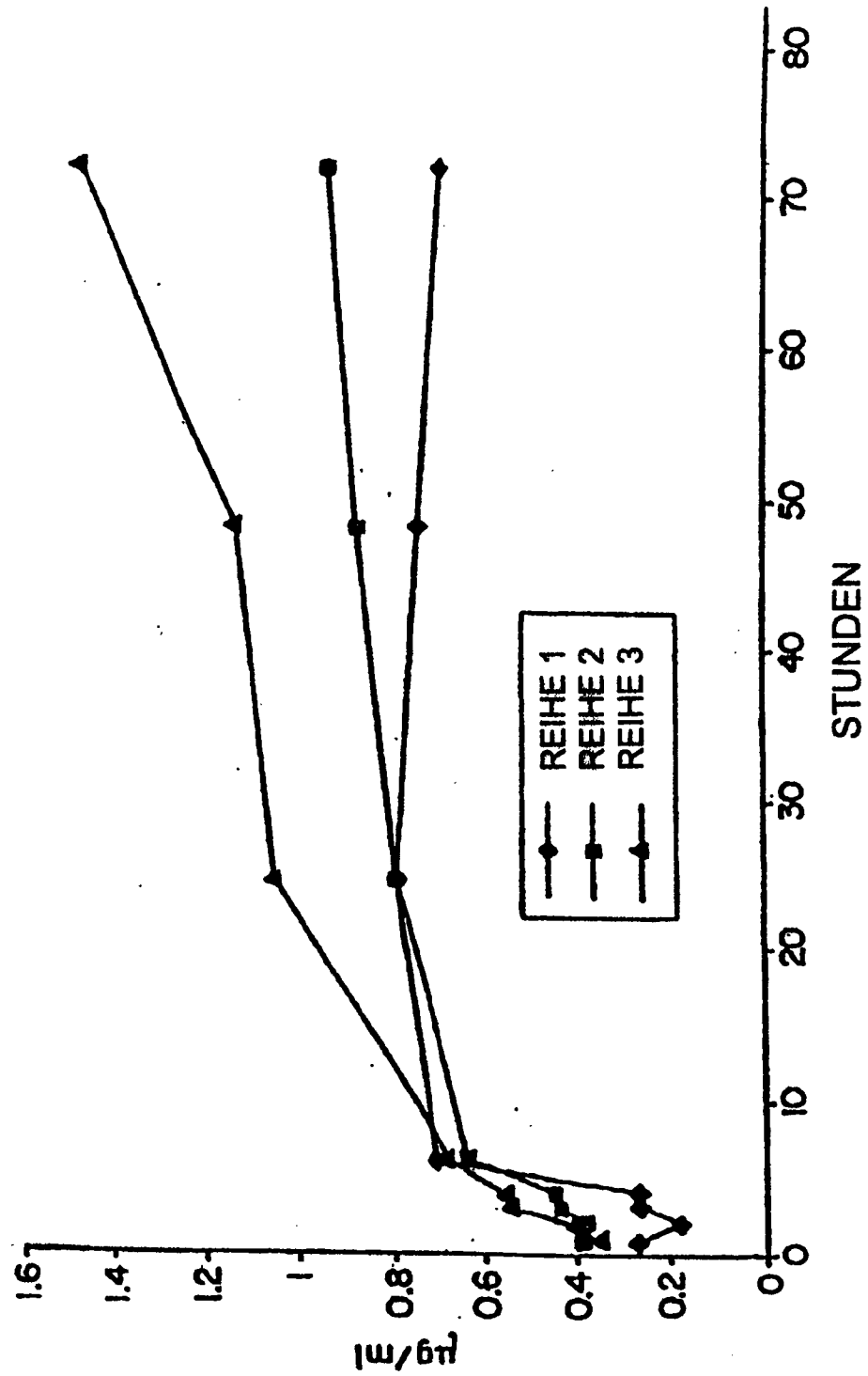
15. Verfahren zur Herstellung einer anästhetischen Knochenzementzusammensetzung umfassend das Vereinigen eines Knochenzements mit einer wirksamen Menge von bis zu etwa 5 Gew.-% eines Lokalanästhetikums.

16. Verfahren zur Herstellung einer anästhetischen Knochenzementzusammensetzung nach Anspruch 15 umfassend das Kombinieren (a) eines flüssigen monomeren (Meth)acrylats, (b) einer pulverförmigen Komponente, die wenigstens ein Homopolymer und/oder Copolymer von Methylmethacrylat, eine wirksame Menge eines Polymerisationsstarters und ein Kontrastmittel enthält, und (c) des Lokalanästhetikums.

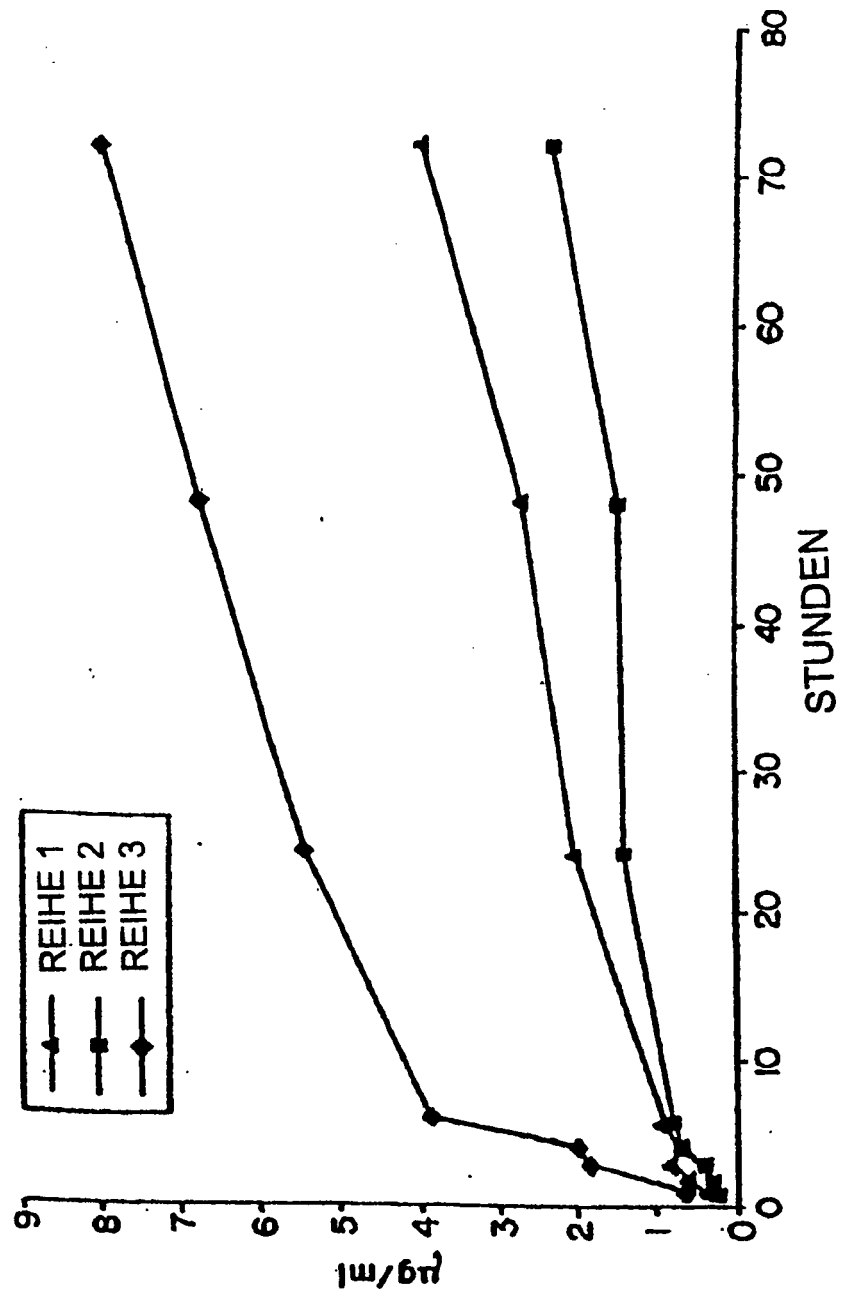
17. Verfahren nach Anspruch 15, das den Schritt des Gassterilisierens des Knochenzements beinhaltet.
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 17, worin das Lokalanästhetikum aus Lidocain, Bupivacain, Prilocain und Tetracain ausgewählt ist.
19. Verfahren nach Anspruch 18, worin das Lokalanästhetikum in einer aus Flüssigkeiten und Feststoffen ausgewählten physikalischen Form vorliegt.
20. Verfahren nach Anspruch 18, worin das Lokalanästhetikum in einer aus Säuren und Basen ausgewählten chemischen Form vorliegt.
21. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 20, worin das Lokalanästhetikum mit einem vorgewählten charakteristischen Freisetzungsprofil, welches durch die chemische Form und/oder die physikalische Form des Anästhetikums bestimmt ist, aus dem Knochenzement freigesetzt wird.
22. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 21, worin das Anästhetikum in einer Menge zwischen 0,007 Gew.-% und 5 Gew.-% in der Zementzusammensetzung vorliegt.
23. Verfahren nach Anspruch 21, worin das Lokalanästhetikum in wenigstens zwei verschiedenen Formen bereitgestellt wird, wobei die Formen aus Säuren, Basen, Feststoffen und Flüssigkeiten ausgewählt sind.
24. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 17, worin das Lokalanästhetikum eine Kombination von wenigstens zwei aus Lidocain, Bupivacain, Prilocain und Tetracain ausgewählten Anästhetika umfasst.
25. Verfahren nach Anspruch 24, worin die in der Kombination aus wenigstens zwei Lokalanästhetika enthaltenen Anästhetika in wenigstens zwei verschiedenen Formen bereitgestellt werden, wobei die Formen aus Säuren, Basen, Feststoffen und Flüssigkeiten ausgewählt sind.
26. Verfahren nach Anspruch 24, worin die in der Kombination von wenigstens zwei Lokalanästhetika enthaltenen Anästhetika in derselben Form bereitgestellt werden, wobei die Form aus Säuren, Basen, Feststoffen und Flüssigkeiten ausgewählt ist.
27. Verfahren nach Anspruch 16, worin der Polymerisationsstarter eine organische Peroxyverbindung ist.
28. Verfahren nach Anspruch 27, worin die Peroxyverbindung Benzoylperoxid ist.
29. Zusammensetzung umfassend (a) einen Acrylknochenzement und (b) eine Menge von bis zu etwa 5 Gew.-% eines Lokalanästhetikums, zur Verwendung als anästhetischer Knochenzement gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Erzeugung von Schmerzunempfindlichkeit an einer orthopädischen Implantationsstelle in einem Patienten.
30. Verwendung einer Zusammensetzung umfassend (a) einen Acrylknochenzement, und (b) eine Menge von bis zu etwa 5 Gew.-% eines Lokalanästhetikums zur Herstellung eines anästhetischen Knochenzements gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Erzeugung von Schmerzunempfindlichkeit an einer orthopädischen Implantationsstelle in einem Patienten.

Es folgen 6 Blatt Zeichnungen

FIGUR 1

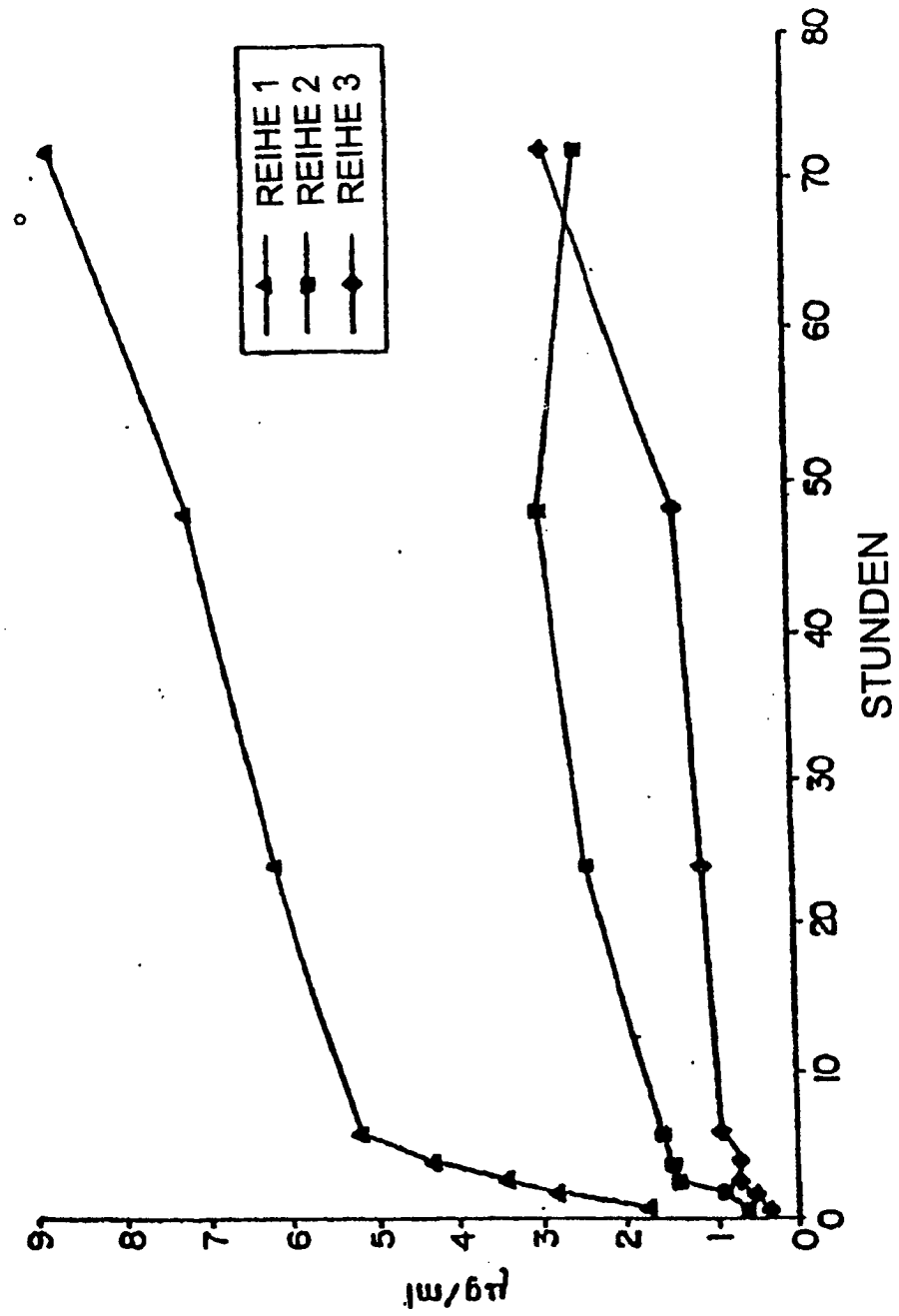


FIGUR 2

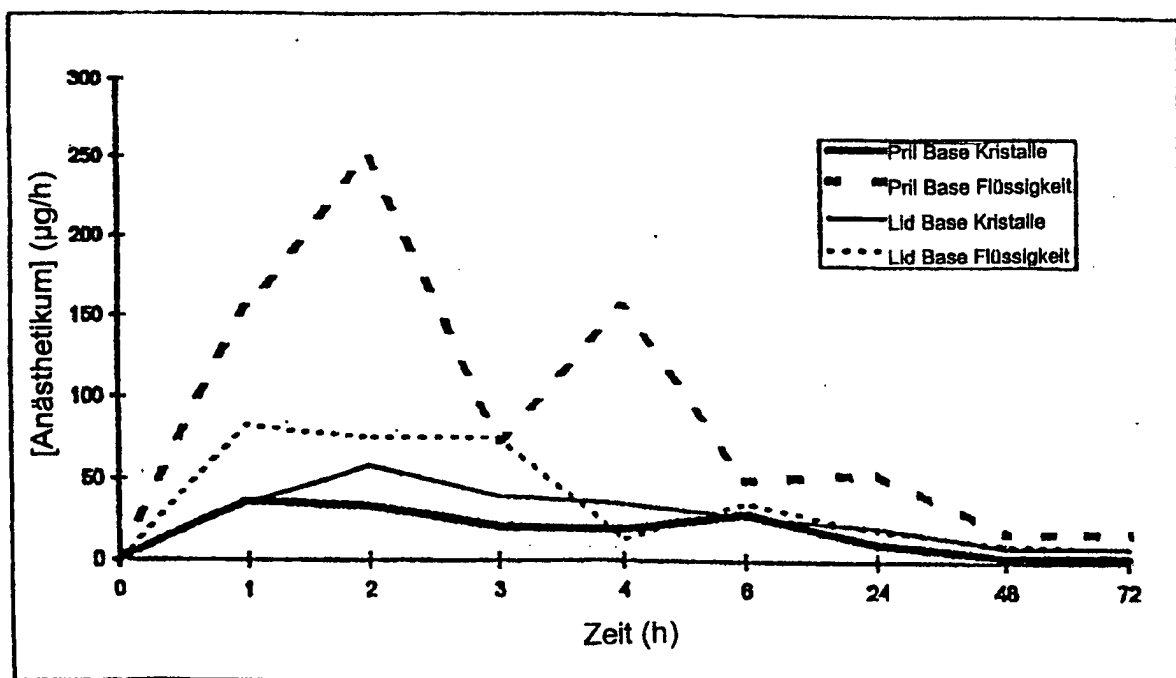
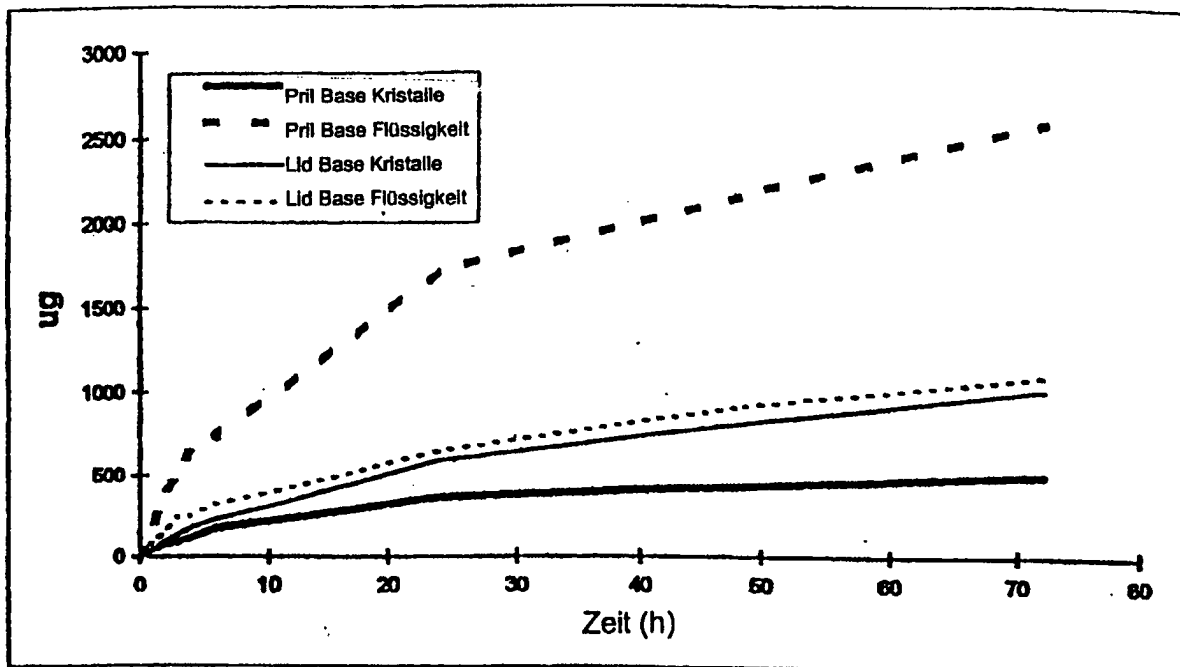




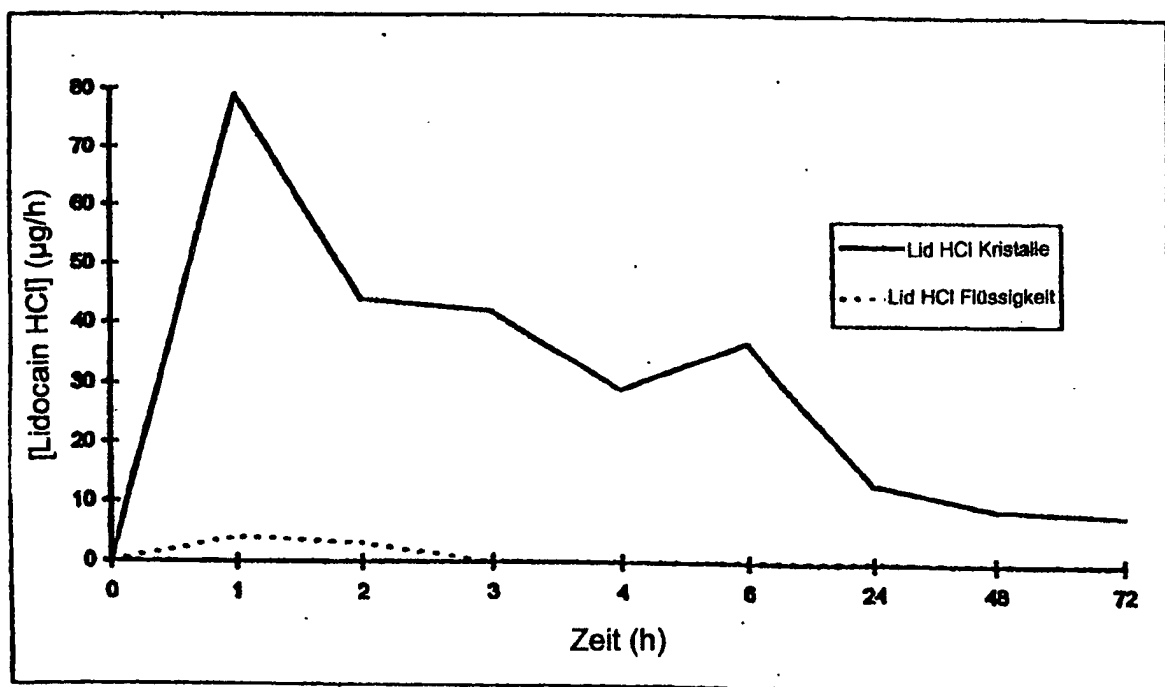
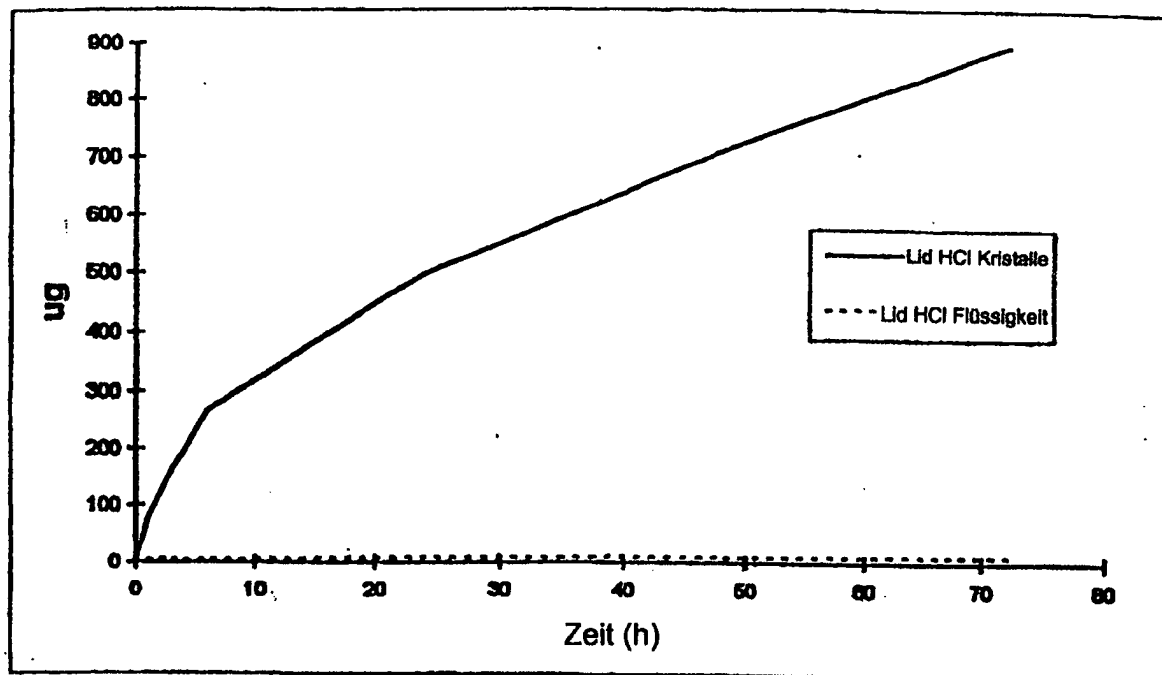
FIGUR 3



FIGUR 4



FIGUR 5



FIGUR 6

