



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101015697 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 23

(21) 申请号 200710084031. X

A61L 31/06 (2006. 01)

(22) 申请日 2007. 02. 09

A61M 31/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C08F 20/14 (2006. 01)

102006006510. 7 2006. 02. 10 DE

C08F 2/44 (2006. 01)

(73) 专利权人 贺利氏古萨有限公司

C08F 4/04 (2006. 01)

地址 德国哈瑙市

C08F 4/32 (2006. 01)

(72) 发明人 K. -D. · 屈恩 S. · 福格特

C08J 7/12 (2006. 01)

B29C 45/00 (2006. 01)

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

B29K 27/18 (2006. 01)

11256

(56) 对比文件

代理人 徐雁漪

US 4233287 , 1980. 11. 11, 全文 .

(51) Int. Cl.

US 4191740 , 1980. 03. 04, 全文 .

A61K 47/32 (2006. 01)

US 5958465 A, 1999. 09. 28, 全文 .

A61K 9/00 (2006. 01)

US 3882858 , 1975. 05. 13, 全文 .

A61P 19/08 (2006. 01)

审查员 李佳博

A61P 29/00 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页

(54) 发明名称

用于释放有效成分的局部系统和其制造方法

(57) 摘要

本发明描述一种用于释放有效成分的局部系统,其由近似球状或者旋转对称的坯体组成,所述坯体主要由聚甲基丙烯酸甲酯或者聚甲基丙烯酸甲酯与丙烯酸甲酯共聚物、二氧化锆或者硫酸钡和一种或多种药物有效成分特别是抗生素组成,所述系统通过自由基聚合而制备,其中不包含在10-80℃温度范围内有效的自由基聚合活化剂或者这些来自芳香胺、重金属盐以及巴比妥酸盐的聚合活化剂残余物。制备用于释放有效成分的该局部系统的方法为, a) 将异丁烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸甲酯或者聚甲基丙烯酸甲酯与丙烯酸甲酯共聚物、二氧化锆和 / 或硫酸钡、一种或多种药物有效成分以及热分解的自由基引发剂混合,制成膏体,所述膏体具有粘性,使其在室温下不至于受重力影响而变形 ;b) 在室温下不加热通过注模设备将该膏体注塑成近似球状的或旋转对称的坯体,或者将该近似球状的或者旋转对称的坯体注模到线上 ;c) 将该坯体加热至聚合引发剂分解的温度。

CN 101015697 B

1. 用于制备用于释放有效成分的局部系统的方法,所述局部系统由近似球状或者旋转对称的坯体组成,所述坯体主要由聚甲基丙烯酸甲酯或者聚甲基丙烯酸甲酯与丙烯酸甲酯共聚物、二氧化锆和 / 或硫酸钡和一种或多种药物有效成分组成,所述系统通过自由基聚合而制备,其中不包含在 10-80℃ 温度范围内有效的自由基聚合活化剂或者这些来自芳香胺、重金属盐以及巴比妥酸盐的聚合活化剂残余物;

其特征在于,

a) 将异丁烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸甲酯或者聚甲基丙烯酸甲酯与丙烯酸甲酯共聚物、二氧化锆和 / 或硫酸钡、一种或多种药物有效成分以及热分解的自由基引发剂混合,制成膏体,所述膏体具有粘性,使其在室温下不至于受重力影响而变形;

b) 在室温下不加热通过注模设备将该膏体注模成近似球状的或旋转对称的坯体,或者将该近似球状的或者旋转对称的坯体注模到线上;

c) 将该坯体加热至聚合引发剂分解的温度。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,在步骤 c) 中,加热受红外辐射的影响或者受空气或者微波的影响。

3. 根据权利要求 1 或 2 任意一项所述的方法,其特征在于,一种或多种下列物质被用作热分解自由基引发剂:过氧化二苯甲酰,过氧化二月桂酰,以及偶氮异丁二腈。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,步骤 b) 中,使用一线,其被预热至所述热分解的自由基引发剂的分解温度区域的温度。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述注模设备由聚四氟乙烯或者其它惰性塑料组成。

6. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于所述一种或多种药物有效成分是抗生素。

## 用于释放有效成分的局部系统和其制造方法

### 技术领域

[0001] 本发明目的在于一种用于释放有效成分的局部有效系统,该系统由主要由近似球状或者旋转对称的坯体组成,该坯体主要由聚甲基丙烯酸甲酯或者聚甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸甲酯共聚物、二氧化锆或者硫酸钡和一种或多种药物有效成分组成。

### 背景技术

[0002] 即使今天,骨外科中一个主要的挑战在于骨髓炎的治疗。骨髓炎可以是血原性的,外伤后的或者手术后的。特别难以治疗的是慢性骨髓炎,其在极个别情况下可以导致截肢,甚至导致败血病。

[0003] 通常的方法是通过基本的手术清创术进行外科手术补救。在此过程中,被感染的或者坏死的骨头被大量切除。随后,用局部的抗生素载体填充骨腔,或通过反复的清洗-吸引引流法处理。大量抗生素局部释放的结果是,当使用可充分进入骨的杀菌性抗生素,例如硫酸庆大霉素和盐酸氯林大霉素时,残留在相邻骨质区域的细菌性微生物也被有效抑制。

[0004] 1975年,KIaus KIemm最先描述了用于释放有效成分的球状局部系统,其由聚甲基丙烯酸甲酯、二氧化锆和一种抗生素组成(DE 2320373)。其概念被证明基本上是成功的,虽然也有缺点,即包含于球体中的有效成分只有一小部分被释放。

[0005] 作为该有效成分载体的进一步开发,Heuser和Dingeldein于1978年提出加入甘氨酸或者其它氨基酸以改善抗生素的释放(DE 26 51 441)。与伤口渗出物接触之后,加入的氨基酸溶解,形成孔隙系统,有效成分可以从该孔隙系统向外扩散。用这种方法达到改进的有效成分释放。

[0006] 主要由聚甲基丙烯酸甲酯、x-射线遮光剂和抗生素组成的用于释放有效成分的局部系统,可以通过专门的注模法来制备(DE 23 20 373),也可以通过在专门的模具中浇铸含抗生素的聚甲基丙烯酸甲酯骨泥来制备(EP 796712)。注模有其决定性的不利因素,为熔化聚合物,该方法需要 $> 120^{\circ}\text{C}$ 的温度。因此,不可能在这些用于释放有效成分的局部系统中结合热不稳定的抗生素或者其它热不稳定的有效成分。结果,通过传统的注模法制备、装填以庆大霉素的用于释放有效成分的系统,是唯一一个可以在市场上买到的系统,名为**Septopal<sup>®</sup>**。庆大霉素是一种极端热稳定的抗生素。考虑到耐药性和,特别是多重耐药细菌渐增的蔓延,更多的抗生素被希望用于释放有效成分的局部系统中。令人遗憾的是,这些抗生素,例如万古霉素和替考拉宁是热不稳定的。因此,迄今为止这些抗生素不能通过注模法制造用于释放有效成分的局部系统。

[0007] EP 796 712中提出这方面的备选方案,根据其方案,可以用热不稳定的有效成分制备植入材料。在此工艺过程中,将常规的PMMA骨泥和一种或几种抗生素混合,然后转移至相应的例如由塑料制成的模具中。常规的PMMA骨泥由粉末组分和液态单体组分组成,其中粉末组分由聚合物粉末、x-射线遮光剂和聚合引发剂组成,液态单体组分包含异丁烯酸甲酯,稳定剂和聚合活化剂。两种组分混合后,聚合活化剂和聚合引发剂彼此接触,引发异丁烯酸甲酯自由基聚合反应。几分钟后,PMMA骨泥即被固化。由于此种固化特性,可通过EP

796 712 提出的模具用常规的 PMMA 骨泥制备用于释放有效成分的链式系统,其只用于不连续的工艺。在工业条件下的连续生产自然是不可能的。这种制造工艺的情形下,N,N-二甲基-p-甲苯胺被用作 PMMA 骨泥中的聚合活化剂。

### 发明内容

[0008] 本发明目的在于开发用于释放有效成分的局部有效系统,其可以被连续生产。该制备工艺还可以将热不稳定的抗生素结合入用于释放有效成分的系统。描述于 DE 23 20 373 和 EP 796 712 中的该工艺的缺点将得到克服。

[0009] 上述目的已经通过开发用于释放有效成分的局部系统而实现,该系统由球体组成,所述球体主要由聚甲基丙烯酸甲酯或者聚甲基丙烯酸甲酯与丙烯酸甲酯共聚物、二氧化锆或者硫酸钡和药物有效成分构成,该系统通过自由基聚合反应而制备,其中不包含在 10-80°C 温度范围有效的自由基聚合活化剂或者这些聚合活化剂的残余物,特别是芳香胺、重金属盐和巴比妥酸盐。

[0010] 特别地,根据本发明的用于释放有效成分的系统不包含 N,N-二甲基苯胺、N,N-二甲基-p-甲苯胺、N,N-二-羟乙基-p-甲苯胺或者它们在引发自由基聚合期间形成的继发产物。

[0011] 本发明还涉及用于制备该局部有效成分系统的方法,该情况下:

[0012] a) 将异丁烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸甲酯或者聚甲基丙烯酸甲酯与丙烯酸甲酯共聚物、二氧化锆和 / 或硫酸钡、一种或多种药物有效成分以及热分解的自由基引发剂混合,制成膏体,所述膏体具有粘性,使其在室温下不受重力影响而变形;

[0013] b) 在室温下不加热通过注模设备将该膏体注模成近似球状的或旋转对称的坯体,或者将该近似球状的或者旋转对称的坯体注模到线上;

[0014] c) 将该坯体加热至聚合引发剂分解的温度。

[0015] 加热可以由例如,红外辐射或者热空气或者微波完成。

[0016] 重要的是,由膏体制备的坯体固化到不会因其固有的质量而在重力影响下变形前,或如果坯体是注模于线上,自该线分离前应当是机械稳定的。

[0017] 通常被专业人士使用的热分解自由基引发剂特定选自过氧化二苯甲酰,过氧化二月桂酰以及偶氮异丁二腈。

[0018] 在步骤 b) 中,优选使用线,其被预热至热引发剂的分解温度区间的温度。通过预热线,可以在固化受到红外辐射、热空气或者微波影响之前引发注模坯体内部的聚合反应。因此,该坯体以特别稳定的方式粘附在线上。

[0019] 注模设备优选由聚四氟乙烯或者其它惰性塑料组成。

### 具体实施方式

[0020] 以下将通过实施例解释本发明,但不限制本发明。

[0021] 实施例 1

[0022] 剧烈搅拌 570.0g 聚甲基丙烯酸甲酯与丙烯酸甲酯共聚物(分子量~800,000g/摩尔)、285.0g 异丁烯酸甲酯、89.0g 二氧化锆、42.0g 硫酸庆大霉素(AK 600)、8.8g 重量比为 3:1 的过氧化二苯甲酰和水混合物、以及 15.0g 甘氨酸,制成膏体。使用这种粘性的膏

体,通过注模设备在一 polyfilic 的外科钢丝上形成直径 7mm 的近似球体。该喷涂成型方法在室温下进行。随后,在 80℃下,在一干燥器通道中硬化坯体。形成的坯体的质量约为 240mg。

[0023] 实施例 2

[0024] 剧烈搅拌 570.0g 聚甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸甲酯共聚物(分子量~800,000g/摩尔)、285.0g 异丁烯酸甲酯、89.0g 二氧化锆、45.0g 盐酸万古霉素、8.8g 重量比为 3 : 1 的过氧化二苯甲酰和水混合物、以及 15.0g 甘氨酸,制成膏体。利用所形成的膏体,通过注模设备在一 polyfilic 的外科钢丝上形成直径 7mm 的近似球体。之后立即连续地以热辐射器硬化该坯体,同时该注模坯体受红外线影响被加热至 60-70℃,聚合反应开始。固化坯体的质量为约 240mg。