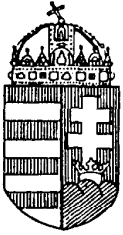


(19) HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) 198 384

A bejelentés napja: (22) 87. 04. 17. (21) (1715/87)

A bejelentés elsőbbsége: (33) (32) (31)
DE 86. 04. 18. (P 36 13 213.6)

A közzététel napja: (41) (42) 88. 02. 29.

Megjelent: (45) 91. 02. 28.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSzO₄

A 61 K 9/26
A 61 K 33/42
A 61 K 31/70



Feltaláló(k): (72)

Dr. DINGELDEIN Elvira, dr. WAHLIG Helmut,
dr. MODDELMOG Günter, dr. WOTSCHOKOWSKY
Manfred, Darmstadt, DE

Szabadalmas: (73)

Merck Patent GmbH., Darmstadt, DE

(54)

ELJÁRÁS IMPLANTÁCIÓS ANYAGOK ADALÉKAKÉNT ALKALMAS
TRIKALCIUMFOSZFÁT-KÉSZÍTMÉNY ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány felszívódó, porózus trikálciumfoszfát-készítmény előállítására vonatkozik, amely poliakrilát és/vagy polimetakrilát bázisú implantációs anyagok adalékaként alkalmazható, és pórusai fiziológiailag elviselhető, felszívódó töltőanyaggal vannak kitöltve.

Az eljárásra jellemző, hogy porózus trikálciumfoszfátot egy aminoglikozid-antibiotikum és egy természetes aminosav oldatával érintkeztetnek, majd az oldószert eltávolítják.

A találmány tárgya eljárás implantációs anyagok adalékaként alkalmas trikálciumfoszfát-készítmény előállítására, amely felszívódó hatóanyagot tartalmaz. A trikálciumfoszfát-készítmény porózus, és pórusaiban a test szövetével összeférhető, felszívódó töltőanyag van.

A 29 05 878 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási iratból ismert jól felszívódó kalciumfoszfát adagolása implantációs anyagokhoz, különösen poliakrilát és/vagy polimetakrilát bázisú csontcementhez; az adagolás célja, hogy az implantált anyag jól összeforjjon a szomszédos csontszövettel. Már az említett közrebocsátási iratban is felvetik a problémát, hogy a porózus trikálciumfoszfát pórusait alkalmas töltőanyaggal ki kellene tölteni, hogy a cement bekeverésekor a folyékony akrilát-, illetve metakrilát monomer ne szívárogiion a trikálciumfoszfát pórusrendszerébe. Töltőanyagként az alábbiakat sorolják fel: glicerin, víz, vizes só-, vagy pufferoldatok, etilén-glikol, kis molekulatömegű polietilén-glikolok, rövid szénláncú alkoholok, így etanol, n-propanol és izopropanol. A trikálciumfoszfát mellett az implantációs anyagok kapcsolatában egyéb adalékot is javasolnak, illetve tényleg használnak, így például röntgenkontraszt anyagot, hatóanyagokat, így antibiotikumokat (fertőzések leküzdésére) vagy szálal anyagot (az implantátum mechanikai tulajdonságainak javítására).

Mindegyik adalékanyag önmagában véve pozitív hatást fejt ki, félő azonban, hogy az adalékok sokasága a csontcement mechanikai szilárdságát és bekeveréskori tulajdonságait kedvezőtlenül befolyásolja.

A találmány célja jobb csontcement felkutatása volt.

Azt találtuk, hogy észrevehető javulás érhető el, ha olyan trikálciumfoszfátot használunk adalékként, amelynek pórusai aminoglükozid-antibiotikum és természetes aminosav elegyével vannak kitöltve.

A találmány tárgya tehát eljárás felszívódó, porózus trikálciumfoszfát-készítmény előállítására, amely poliakrilát és/vagy polimetakrilát bázisú implantációs anyagok adalékaként alkalmazható, és amelynek pórusai felszívódó töltőanyaggal ki vannak töltve. A találmány szerinti eljárásra jellemző, hogy porózus trikálciumfoszfátot egy aminoglükozid-antibiotikum és egy természetes aminosav oldatával érintkeztetünk, majd az oldószert eltávolítjuk.

A találmány fő előnye, hogy az adalékanyagok számának csökkentése révén a csontcement bekeverhetősége és mechanikai tulajdonságai lényegesen javulnak. Meglepő az is, hogy az antibiotikum a találmány szerinti implantátumból jobban oldódik ki.

A „trikalciumfoszfát” fogalmat jelen leírásban különböző, lényegében a $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ összegképletnek megfelelő anyagok gyűjtőneveként használjuk; a Ca:P arány közel 3:2. A tiszta trikálciumfoszfátok, így az α - és β -whitlockit mellett azonban a $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ összegképletnek csak megközelítőleg megfelelő anyagokat, így az apatitot és a foszforitot is ideértjük. Feltétel, hogy a trikálciumfoszfát a testben felszívódjék.

A porózus trikálciumfoszfát módosulatok ismertek, és ismert eljárások segítségével előállíthatók. Lényegében kicsapásos és szinterelési eljárásokról van szó, a szerves kémia tankönyvei, például Gmelin kézikönyve ismertet alkalmas eljárásokat. Kiindulási anyagként általában oldható kalcium- és foszforsókat alkalmaznak, illetve a szinterelési eljárások során kalcium-oxidot, kalciumhidroxidot, kalciumkarbonátot vagy kalcium-hidrogénkarbonátot foszforpentoxidal vagy egymással olvasztanak össze.

A találmány céljaira a kicsapással nyert trikálciumfoszfátot részesítjük előnyben. Ez a szintetikus kőpor viszonylag puha, pórustérfogata nagy, nevezetesen mintegy 0,3–0,5 ml/g. A kicsapással nyert anyagok általában jobban szívódnak fel, mint a szinterezett termékek.

A találmány értelmében a trikálciumfoszfát pórusait legalább egy aminoglükozid-antibiotikum és legalább egy természetes aminosav elegyével kitöltjük. Antibiotikumként előnyösen gentamicint alkalmazunk. Előnyösek továbbá a klindamicin és a linkomicin, valamint antibiotikumok kombinációi, így gentamicin és klindamicin kombinációja.

Aminosavként például valint, hisztidint, leukint, izoleukint, treonint, arginint, lizint és alanint, különösen előnyösen treonint és arginint alkalmazunk.

Bár az alkalmazott trikálciumfoszfát pórustérfogata adott, a töltőanyag mennyiségét széles tartományon belül variálhatjuk anélkül, hogy a csontcement bekeverésekor folyékony monomer behatolna a trikálciumfoszfát pórusrendszerébe. Ez arra utal, hogy nyilván nem szükséges a trikálciumfoszfát teljes pórusrendszerének a kitöltése, hanem elegendő, ha a pórusokat kívülről elzárjuk a töltőanyaggal.

Viszonylag nagy pórustérfogatú, kicsapott trikálciumfoszfát esetén mintegy 2–20 t%, előnyösen 5–15 t% antibiotikumot és mintegy 0,5–5 t%, előnyösen 0,8–3,2 t% egyéb töltőanyagot alkalmazunk, kivéve a folyékony töltőanyagokat, amelyből akár 30 t%-ot is alkalmazhatunk.

A töltőanyagokat önmagában ismert módon viszszük fel a trikálciumfoszfátra, például oly módon, hogy a trikálciumfoszfátot a töltőanyagok oldatával átitatjuk és utána az oldószert elpárologtatjuk. Annak érdekében, hogy az oldat intenzíven hatoljon be a trikálciumfoszfát pórusrendszerébe, nyomás alatt végezzük az impregnálást, vagy a töltőanyag oldatának adagolása előtt a trikálciumfoszfát port vákuumosan légmentesítjük. A töltőanyag oldószereként szerves oldószerek, víz és vizes pufferoldatok jöhetnek számításba.

Különösen előnyös tulajdonságú terméket porlasztva szárítással állíthatunk elő. Tekintettel arra, hogy az előnyösen alkalmazott trikálciumfoszfát igen kicsi, mintegy 2–300 mikron, főleg 20–200 mikron szemcseméretű, a trikálciumfoszfátot a töltőanyagok oldatával készített szuszpenzióját a szokásos módon porlasztva száríthatjuk. Az ehhez való feltételek (a szuszpenzió koncentrációja, hőmérséklet, nyomás) szakember ismereteihez tartoznak, szükség esetén például a „Pharmazeutische Technologie” (Sucker, Fuchs és Speiser, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978) c. könyvben

leírt módszerrel, az adott komponensekkel néhány tájékozódó kísérletet elvégezve optimálhatók.

A leírt módon kapott trikálciumfoszfát részecskék ömleszthető port képeznek. Az anyagot közvetlenül, illetve például besugárzással vagy etilénoxid-gázzal csíramentesítés után felhasználhatjuk csontcement készítéséhez. Az ismert csontcement készítése úgy történik, hogy polimerizációs katalizátort, például dibenzoil-peroxidot tartalmazó előpolimerizátum, többnyire polimetilmetakrilát vagy metilakrilát és metilmetakrilát keverék polimerje mintegy két részéhez kb. egy rész folyékony monomert, például gyorsítót – így dimetil-p-toluidint – tartalmazó akrilsavat vagy metakrilsavmetilésztert vagy ezek keverékét adjuk, és az elegyből formázható masszát készítünk. E masszát a testbe implantálva – ott kikeményedik. Ilyen csontcement például a Palacos® védjegy alatt kereskedelmi forgalomban van.

A találmány szerinti trikálciumfoszfát-készítményt tartalmazó csontcementet analóg módon készítjük; vagy a három alkotórészt – előpolimert, trikálciumfoszfát-készítményt, monomert – összekeverjük, vagy a trikálciumfoszfátot az egyik vagy a másik komponenshez adva előterméket állítunk elő.

A kereskedelmi forgalombahozatal céljaira a csontcementet úgy szereljük ki előnyösen, hogy a szilárd halmazállapotú és a folyékony komponensek külön-külön ugyan, de a megfelelő mennyiségi arányban egy csomagolási egységbe kerüljenek. Az előnyös tömegarány olyan, hogy mintegy 40 g szilárd halmazállapotú anyagra 20 ml folyékony monomer jusson. A szilárd halmazállapotú résznek mintegy 5–30 t%-át, előnyösen 8–20 t%-át a találmány szerinti kalcium-trifoszfát-készítmény teszi ki.

A találmány szerinti kalcium-trifoszfát-készítmény mellett a szilárd komponens egyéb adalékot is tartalmazhat, így például 0–20 t% mennyiségben olyan trikálciumfoszfátot, amely nem tartalmaz töltőanyagot (például lényegében pórusmentes, szinterezett apatitot) vagy röntgenkontrasztanyagot, például cirkónium-dioxidot. Az utóbbi nem nélkülözhetetlen, mert már a trikálciumfoszfát is ad elegendő röntgenkontrasztot. Az implantátum mechanikai tulajdonságainak javítására 0–30 t% mennyiségben szálas anyagot, például szén- vagy üvegszálakat, vagy műanyag szálakat (például polimetilmetakrilát vagy aramit szálak) adhatunk a porhoz. Emellett egyéb anyagok, például biológiailag aktív üveggeramiák lehetnek jelen 0–50 t% mennyiségben. Minden esetben a szilárd halmazállapotú komponens úgy méretezzük, hogy a 40 g szilárd anyag:20 ml monomer arány lényegében megmaradjon, azaz egyéb adalékok mennyiségének növelésével párhuzamosan csökkenteni kell az előpolimer mennyiségét.

Már említettük, hogy a por alakú antibiotikumot tartalmazó implantációs anyaghoz képest a találmány szerinti trikálciumfoszfátból az antibiotikum jobban szabadul fel. A hatóanyag felszabadulása 5–10-szer jobb. A találmány szerinti trikálciumfoszfát-készítmény értékes komponens a csontcementek előállításához.

1. példa

0,8 g L-arginin és 1,6 g gentamicin 7,4 pH értékre beállított oldatához 97,6 g trikálciumot (Merck, cikkszám: 2194, szemcseméret 63 µm alatt) szuszpendálunk. A szuszpenziót porlasztva szárító berendezésben porlasztjuk (fúvókanyomás: 2 bar; levegőmennyiség: 380 m³/óra; hőmérséklet: bemenet 200 °C, kimenet 65 °C).

2. példa

Az 1. példa szerint járunk el azzal a különbséggel, hogy 1,6 g L-arginint és 96,8 g trikálciumfoszfátot alkalmazunk.

3. példa

Az 1. példa szerint dolgozunk, de 1,6 g L-arginint, 4,0 g gentamicint és 94,4 g trikálciumfoszfátot alkalmazunk.

4. példa

Az 1. példa szerint járunk el azzal a különbséggel, hogy 1,6 g L-arginint, 8,0 g gentamicint és 90,4 g trikálciumfoszfátot alkalmazunk.

5. példa

Az 1. példa szerint járunk el azzal a különbséggel, hogy 1,6 g L-arginint, 16,0 g gentamicint és 82,4 g trikálciumfoszfátot alkalmazunk.

6. példa

Az 1. példa szerint járunk el azzal a különbséggel, hogy 5,0 g L-arginint, 8,0 g gentamicint és 87 g trikálciumfoszfátot alkalmazunk.

7–12. példa

Az 1–6. példa szerint járunk el azzal a eltéréssel, hogy L-arginin helyett L-treonint alkalmazunk.

13. példa

Összehasonlító példa

Az alábbi kompozíciókat készítjük:

1. 32,0 g poliakrilát/polimetakrilát prepolimer
8,0 g porózus TCP, a pórusokban
0,4 g arginin
1,1 g gentamicin-szulfát (=0,64 g szabad bázis)
17,0 ml akrilát-monomer
- 1A. 32,0 g prepolimer
6,5 g TCP (pórusmentes)
0,4 g arginin
1,1 g gentamicin-szulfát
17,0 ml akrilát monomer
2. 32,0 g prepolimer
8,0 g porózus TCP, a pórusokban
0,1 g arginin
2,2 g gentamicin-szulfát (1,28 g bázis)
17,0 ml akrilát monomer

1	198 384	2
2A. 32,0 g prepolimer 5,7 g pórusmentes TCP 0,1 g arginin 2,2 g gentamicin-szulfát (1,28 g bázis) 17,0 ml akrilát monomer	4. 32,0 g prepolimer 8,0 g porózus TCP, a pórusokban 0,1 g treonin 2,2 g gentamicin-szulfát	5 17,0 ml akrilát monomer
3. 32,0 g prepolimer 8,0 g porózus TCP, a pórusokban 0,4 g treonin 1,1 g gentamicin-szulfát 17,0 ml akrilát monomer	4A. 32,0 g prepolimer 5,7 g pórusmentes TCP 0,1 g treonin 2,2 g gentamicin-szulfát 17,0 ml akrilát monomer	10
3A. 32,0 g prepolimer 6,5 g pórusmentes TCP 0,4 g treonin 1,1 g gentamicin-szulfát 17,0 ml akrilát monomer	5. 40,0 g prepolimer 1,7 g gentamicin-szulfát (1 g gentamicin) 17,0 g akrilát monomer	15

20 A fenti kompozíciókból 25 mm átmérőjű, 10 mm magas henger alakú testeket formázunk, majd ezeket a próbatesteket 20–20 ml 7,4 pH-jú foszfát-pufferbe helyezük. 24 óra elteltével a puffert kicseréljük, gentamicin-tartalmát meghatározzuk. Az eredményeket az 1. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat

Gentamicin kioldódása csontcementből

Kompozíció száma		1. nap	2. nap	3. nap	4. nap	5. nap	6. nap	7. nap	8. nap	9. nap	10. nap	Összesen
1.	átlag	128,50	36,40	23,20	18,30	17,90	14,80	12,70	11,08	9,90	9,60	282,00
	sz. elt.	7,06	2,30	2,07	2,01	1,77	1,61	1,61	1,20	1,32	1,09	18,96
1A	átlag	64,03	28,17	18,25	12,93	11,35	8,17	6,15	5,47	5,18	4,11	163,80
	sz. elt.	11,99	9,25	7,22	4,07	4,26	2,38	1,31	1,19	1,01	0,60	38,80
2	átlag	317,00	119,90	77,40	68,40	62,40	53,20	45,80	43,50	40,27	38,10	866,00
	sz. elt.	12,23	7,65	3,38	2,31	5,31	2,80	1,85	1,79	1,85	2,67	21,40
2A	átlag	143,67	49,43	31,25	24,08	20,83	18,57	15,50	14,15	14,08	10,47	342,03
	sz. elt.	22,95	8,32	4,42	3,83	4,28	4,44	3,83	3,07	3,26	2,75	55,09
3	átlag	101,00	30,90	18,70	14,10	13,70	11,20	9,90	7,80	7,50	7,10	222,00
	sz. elt.	6,03	2,47	1,67	1,71	1,58	1,49	1,24	0,87	0,92	0,69	12,73
3A	átlag	63,00	21,47	15,07	11,23	9,50	8,22	6,19	4,93	4,14	3,72	147,47
	sz. elt.	12,70	3,59	5,03	4,09	2,56	2,35	0,76	1,35	1,16	1,04	28,49
4	átlag	229,70	70,70	54,30	44,20	37,70	32,00	31,30	27,70	28,50	26,20	582,00
	sz. elt.	14,32	3,85	3,71	4,96	2,86	1,25	2,06	1,58	0,37	1,30	30,12
4A	átlag	126,83	42,83	27,87	21,15	17,23	15,87	12,75	12,27	11,85	10,65	299,30
	sz. elt.	21,12	7,21	4,78	3,10	2,61	3,21	2,00	3,16	2,88	3,85	27,72
5.	átlag	81,30	11,50	6,10	5,10	4,50	3,80	3,40	3,10	2,80	2,70	124,00
	sz. elt.	6,92	1,05	0,82	0,51	0,71	0,45	0,47	0,42	0,25	0,25	8,25

Szabadalmi igénypontok

A táblázatban az „átlag” 6 párhuzamos kísérlet átlagértéke, „sz. elt.” a hat külön értékből számított szabvány eltérést jelenti. A táblázatból kitűnik, hogy a találmány szerint előállított trikálcium-foszfátot tartalmazó csontcementből a gentamicin jobban oldódik ki.

Járulékos kísérletben a porózus trikálcium-foszfátot gentamicin-szulfát-oldattal (de aminosav nélkül) porlasztva szárítottuk. A kapott, gentamicinnel töltött trikálcium-foszfátból a fentiek szerint készítettünk csontcementet, de ennek nem volt eléggé alacsony a viszkozitása. Ez azt mutatja, hogy a folyékony monomer nyilván behatolt a trikálcium-foszfát pórusaiba, azaz a csak gentamicinnel töltött TCP csontcement töltőanyagként nem alkalmas.

5

10

15

20

1. Eljárás felszívódó, porózus trikálciumfoszfát-készítmény – amely poliakrilát és/vagy polimetakrilát bázisú implantációs anyagok adalékaként alkalmazható, és porúsi fiziológiailag elviselhető, felszívódó töltőanyaggal vannak töltve – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy porózus trikálciumfoszfátot egy aminoglikozid-antibiotikum és egy természetes aminosav oldatával érintkeztetünk, majd az oldószert eltávolítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a trikálcium-foszfátot az aminoglikozid-antibiotikum és az aminosav oldatában szuszpendáljuk, majd a szuszpenziót porlasztva szárítjuk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy aminoglikozid-antibiotikumként gentamicint, aminosavként L-arginint vagy L-treonint alkalmazunk.

Ábra nélkül
