



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 100 66 312 B4 2009.03.05**

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **100 66 312.5**
(22) Anmeldetag: **18.12.2000**
(43) Offenlegungstag: **02.08.2001**
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **05.03.2009**

(51) Int Cl.⁸: **A61L 27/12 (2006.01)**

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 1 Patentkostengesetz).

(66) Innere Priorität:
299 22 585.2 22.12.1999

(62) Teilung aus:
100 63 119.3

(73) Patentinhaber:
Biovision GmbH, 98693 Ilmenau, DE

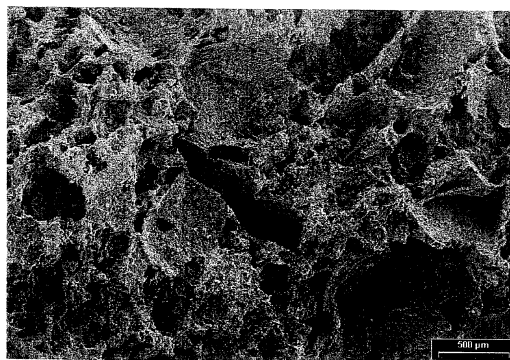
(74) Vertreter:
Patentanwälte Liedtke & Partner, 99096 Erfurt

(72) Erfinder:
Reif, Dieter, Dr., 98553 Altendambach, DE; Apel, Hans, 98693 Ilmenau, DE; Palm, Frank, Dr., 89075 Ulm, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:
DE 37 17 818 A1
DE 34 25 182 A1
DE 31 26 273 A1
EP 02 67 624 A2
WO 98/34 654 A1
WO 01/13 970 A1

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung eines synthetischen Füllmaterials und temporärer Knochendefektfüller**

(57) Hauptanspruch: Verfahren zur Herstellung eines synthetischen Füllmaterials für die Behandlung von Knochendefekten, wobei aus einem Gemisch aus Calciumphosphat und Porenbildnern ein Formkörper gepresst wird, dadurch gekennzeichnet, dass dem Gemisch zwei Porenbildner zugesetzt werden, wobei als ein Porenbildner zur Erzeugung großer Poren ein thermisch rückstandsfrei ausbrennbarer Porenbildner mit polyedrischer Gestalt und als ein Porenbildner zur Erzeugung kleiner Poren Polyethylen verwendet werden und das Gemisch zu einem Sinterformkörper verarbeitet wird, indem 60 Masse-% phasenreines β -Tricalciumphosphat mit einer mittleren Korngröße $d_{50} < 10\mu\text{m}$, 10 Masse-% zerkleinertes Polyethylen in einer Fraktion $d_{50} < 10\mu\text{m}$ und 30 Masse-% zerkleinertes Ammoniumcarbonat in einer Fraktion von 710 bis 1000 μm innig vermischt und zu einem Formkörper verpresst werden, der Formkörper in einem elektrischen Ofen mit einer Aufheizgeschwindigkeit von 5 K/min bis auf 1250°C aufgeheizt und bei dieser Temperatur 3 Stunden belassen wird, anschließend mit Ofengeschwindigkeit auf eine Temperatur von 900°C überführt, bei dieser Temperatur...



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines synthetischen Füllmaterials für die Behandlung von Knochendefekten, wobei aus einem Gemisch aus einem phasenreinen β -Tricalciumphosphat und Porenbildnern ein Formkörper gepresst wird und einen temporären Knochendefektfüller mit mikro- und makroporöser Struktur.

[0002] Synthetische Füllmaterialien werden für die Behandlung von Knochendefekten am menschlichen oder tierischen Skelett verwendet. In einen knöchernen Defekt eingebracht, wird das Füllmaterial während eines überschaubaren Zeitraums vom Körper resorbiert und durch neugebildeten Knochen ersetzt.

[0003] Synthetische Materialien für die Anwendung als Knochendefektfüller sind seit langem bekannt. Die bedeutendste Stoffgruppe auf diesem Gebiet ist die der Calciumphosphate. Vor allem Hydroxylapatit als ein praktisch nicht resorbierbares Calciumphosphat wurde in den zurückliegenden 30 Jahren in Form von Granulaten und als gesinterte Formkörper zur Regenerierung des menschlichen Skeletts herangezogen. So genannte „bi-oaktive“ Glaskeramiken ergänzten später das Programm.

[0004] Charakteristisch für nicht resorbierbare Materialien ist eine gute hydrolytische Beständigkeit gegenüber der Gewebeflüssigkeit, so dass sie über viele Jahre als Implantat im Körper im wesentlichen unverändert erhalten bleiben.

[0005] Etwa gleichzeitig beobachtete man, dass es auch Materialien gibt, die von der Körperflüssigkeit hydrolytisch angegriffen werden und ohne negative Fremdkörperreaktionen über den menschlichen Stoffwechsel aufgelöst werden können. Neben den Bioglasern von Hench ist dies besonders das Tricalciumphosphat, das tertiäre Calciumsalz der Orthophosphorsäure, in seiner metastabilen Hochtemperatur- und seiner Tieftemperaturmodifikation.

[0006] Grundsätzlich sind Granulate zur Auffüllung von Knochendefekten oder auch gesinterte Formkörper als direkter Knochenersatz in stofflich dichter, unporöser, aber auch in mehr oder weniger poröser Form herstellbar. Als zunehmend vorteilhaft haben sich in den letzten Jahren mikro- und/oder makroporöse Modifikationen dieser Materialien erwiesen, so dass der heutige Stand der Technik auf diesem Gebiet durch poröse Knochendefektfüller mit einer Gesamtporosität von wenigstens 50 Vol.-% repräsentiert wird.

[0007] Verschiedene Arbeiten der zurückliegenden 10 bis 15 Jahre gehen hier bereits noch weiter. In EP 0 267 624 A1 wird ein Knochenersatzmaterial auf Calciumphosphat-Basis beschrieben, das bei einer Gesamtporosität von bis zu 75% offene und geschlossene Poren aufweist, wobei den offenen Poren eine besondere Bedeutung bezüglich der Fremdkörperreaktion des Implantates zukommt. Besonders Poren im Durchmesserbereich von 0,01 bis 50 μm sollen nach einer Beobachtung dazu führen, dass die körpereigenen Abwehrzellen das Material nicht mehr als Fremdkörper identifizieren. Die offenen Poren können einen breiten Bereich der mittleren Größe von 0,01 bis 2000 μm überstreichen.

[0008] In EP 0 061 108 A1 wird ein Knochenimplat aus Tricalciumphosphat mit mikro- und makroporöser Struktur beschrieben, das mit einem Breitbandmikrobiozid imprägniert ist und zusätzlich bei einem Porositätsgrad von > 50% mit einem bioresorbierbaren Überzug versehen ist.

[0009] Mit DE 37 17 818 C2 wird ein mikroporöses Knochenprothesenmaterial geschützt, das aus porösem Calciumphosphat hergestellt wird. Die Körnchen aus porösem Calciumphosphat weisen offene Zellen gleich oder größer als 0,01 μm und kleiner als 10 μm auf. Die Gesamtporosität kann bis zu 90% betragen. Auch diesem Material liegt die Beobachtung zugrunde, dass anhaftende Makrophagen das Material nicht als Fremdkörper identifizieren, wenn es von Körperflüssigkeit hinreichend durchspült wird.

[0010] Ein in DE 34 25 182 C2 geschütztes Knochenersatzmaterial auf Calciumphosphatbasis weist eine Porosität von 40 bis 90% auf, wobei weitgehend kugelförmige Poren im Größenbereich von 3 bis 600 μm mit zusätzlichen kapillaren Porenkanälen mit einem Durchmesser von 1 bis 30 μm untereinander und mit der Oberfläche des Formkörpers verbunden sind. Die Porenkanäle werden durch einen Zusatz von organischen Fasern zur Ausgangsmischung erzielt.

[0011] Ebenfalls kugelförmige Poren weist ein Knochenersatzmaterial nach DE 195 81 649 T1 auf, wobei gleichzeitig auf der Oberfläche des Implantates konkave Vertiefungen zur Anregung des Knochenwachstums vorhanden sind. Die mittleren Porendurchmesser der kugelförmigen Poren liegen im Bereich von 300 bis 2000

µm. Ein Teil der Makroporen scheint interkonnektierend zu sein. Mikroporen sind nicht beschrieben.

[0012] Nach WO 01/13970 A1 ist ein resorbierbares Knochenersatz- und Knochenaufbaumaterial bekannt, das eine Gesamtporosität > 50 Vol.-% sowie ein System von Mikroporen und Makroporen aufweist, wobei die Makroporen über Mikroporen mit ihren Nachbarn verbunden sind.

[0013] Ferner ist in WO 98/34654 A1 ein Verfahren zur Herstellung einer zur Knochensubstitution geeigneten makroporösen synthetischen Keramik beschrieben, die eine kontrollierte Porosität aufweist, bei dem Teilchen einer porogenen organischen Verbindung in einen Behälter eingebracht werden und die Porosität des Produktes durch eine thermische Ablösungsbehandlung erzeugt wird, bei der die gesamten organischen Substanzen verbrannt werden.

[0014] Für eine gute Akzeptanz des Knochenersatzmittels ist nach dem vorliegenden Kenntnisstand ein gewisser Anteil von Mikroporen unabdingbar. Interkonnektierende Makroporen begünstigen ein schnelles knöchernes Durchbauen des Implantates. Bei bioresorbierbaren Materialien, wie Tricalciumphosphat, haben die Makroporen noch einen weiteren Vorteil, der darin besteht, dass sie die Implantatmasse erheblich reduzieren und somit weniger Fremdkörper vom Stoffwechsel abgebaut werden muss. Neben einer geringeren Belastung des Patienten führt dies auch gleichzeitig zu einer Verkürzung der Resorptionsphase.

[0015] Ein optimales Verhalten der Knochendefektfüller ist nur durch aufeinander abgestimmte Anteile und Größen der Mikro- und Makroporen zu realisieren. Für resorbierbare Materialien kommt gleichzeitig ein weiterer Aspekt hinzu, eine Phasenreinheit des Knochenersatzmittels, um unerwünschte Nebenreaktionen während der Bioresorption zu vermeiden. So enthielten in der Vergangenheit Tricalciumphosphatpräparate wegen ungeeigneter Herstellungsverfahren häufig Anteile von bis zu 20 Masse-% Hydroxylapatit. Wegen des deutlich schlechteren Abbauverhaltens wird dieser bei der Bioresorption selektiert, über das Lymphsystem abtransportiert und in den den Implantatort umgebenden Lymphknoten in Form kleinster mineralischer Kriställchen abgelagert. Das Langzeitverhalten solcher Ablagerungen ist noch weitgehend ungeklärt.

[0016] Neben der Phasenreinheit ist für den klinischen Erfolg auch der Mechanismus der Bioresorption von entscheidender Bedeutung. Hier können selbst bei gleicher chemischer Zusammensetzung unterschiedliche kristalline Phasen eines Stoffes erhebliche Unterschiede aufweisen. Ein solches Beispiel liegt beim Tricalciumphosphat vor. Tricalciumphosphat der chemischen Formel $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ existiert in einer bei Normalbedingungen thermodynamisch stabilen Tieftemperaturform (β -Form, β -Tricalciumphosphat) und einer bei Raumtemperatur unter bestimmten Bedingungen metastabilen Hochtemperaturform (α -Form, α -Tricalciumphosphat).

[0017] Der „eingefrorene“, wesentlich energiereichere Zustand des α -Tricalciumphosphat führt bei der Bioresorption zum Beispiel im Gegensatz zum β -Tricalciumphosphat bei der Reaktion mit der Gewebeflüssigkeit zur in situ Bildung eines praktisch „körpereigenen“ Hydroxylapatits mit hervorragender Biokompatibilität. Implantate und Granulate aus α -Tricalciumphosphat werden deshalb sehr schnell knöchern integriert, ihre Resorptionszeit allerdings verlängert sich durch diesen Phasenumbildungsprozess.

[0018] Das β -Tricalciumphosphat als energieärmere Tieftemperaturform zeigt diese Tendenz zur Phasenumwandlung nicht und wird aufgrund einer besseren Löslichkeit in der Gewebeflüssigkeit schneller als das α -Tricalciumphosphat resorbiert.

[0019] Die bekannten Knochendefektfüller erfüllen im allgemeinen nur eine oder wenige der grundlegenden Anforderungen an eine optimale Wirkungsweise dieser Materialien. Sie erreichen bei ihrer Anwendung zweifellos Teilerfolge, da aber die gesamte Komplexität von stofflichen und strukturellen Faktoren bisher bei Knochenersatzmitteln nicht hinreichend beachtet wird, besteht hier noch Verbesserungsbedarf.

[0020] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, durch eine optimale Abstimmung von strukturellen und stofflichen Eigenschaften des Knochendefektfüllers weitere Fortschritte bei der klinischen Behandlung von Knochendefekten, wie Verkürzung des Resorptionsprozesses, Verringerung der Menge des Knochendefektfüllers pro Defektvolumen, Vermeidung von Fremdkörperreaktionen, Vermeidung einer Belastung der umliegenden Lymphknoten mit Fremdkörperpartikeln und vollständige Resorption des Defektfüllers und Ersatz durch körpereigenen Knochen, zu erzielen.

[0021] Erfindungsgemäß wird die Aufgabe mit einem Verfahren, welches die in Anspruch 1 angegebenen Merkmale und mit einem Knochendefektfüller, welcher die in Anspruch 4 angegebenen Merkmale enthält, gelöst.

[0022] Vorteilhafte Ausgestaltungen sind in den Unteransprüchen angegeben.

[0023] Der neue temporäre Knochendefektfüller weist eine mikro- und makroporöse Struktur aus einem phasenreinen β -Tricalciumphosphat auf, das seine Mikro- und Makroporen in abgestimmten Mengen und Größenverhältnissen enthält.

[0024] Für eine gute Durchspülung des temporären Knochendefektfüllers mit Körperflüssigkeit enthält dieser interkonnektierend verbundene Mikroporen einer mittleren Größe im Bereich von 0,5 bis 10 μm , die einen Anteil an der Gesamtporosität von 10 bis 50% ausmachen. Diese Mikroporen haben die Funktion, die Fremdkörperreaktion des temporären Knochendefektfüllers zu unterdrücken und eine große reaktive Oberfläche für die Resorption und für die Belegung mit Wirkstoffen anzubieten.

[0025] Weiterhin enthält der temporäre Knochendefektfüller wenigstens teilweise interkonnektierend verbundene Makroporen einer mittleren Größe im Bereich von 50 bis 1000 μm , die einen Anteil an der Gesamtporosität von 50 bis 90% aufweisen. Nicht interkonnektierend verbundene, benachbarte Makroporen sind über die Zellwände durch Mikroporen verbunden, so dass ein Stoffaustausch gewährleistet wird. Die Makroporen zeigen über den gesamten Größenbereich eine typisch polyedrische Gestalt. Die Makroporen ermöglichen das knöcherne Durchbauen des Implantates und begünstigen eine Resorption im gesamten Volumen. Gleichzeitig minimieren sie die zur Defektfüllung erforderliche Masse an β -Tricalciumphosphat, so dass die Belastung des Patienten mit Fremdschubstanz verringert wird.

[0026] Der temporäre Defektfüller weist eine Gesamtporosität von größer 50 Vol.-% auf, um ein gutes klinisches Ergebnis zu erzielen. Bevorzugt liegt die Gesamtporosität in einem Bereich von 60 bis 80 Vol.-%.

[0027] Für den klinischen Einsatz des temporären Defektfüllers wird dieser vorzugsweise als polyedrisches Granulat in abgestuften Größen zwischen 0,1 bis 10 mm herangezogen. Diese Granulate sind speziell für die Auffüllung von mehrwandigen Defekten der Skelettknochen geeignet, die ihre biomechanische Funktion noch ausüben können. Darüber hinaus kann der temporäre Defektfüller auch in Form von umgeformten gesinterten Formkörpern hergestellt werden, die spanend bearbeitbar sind und als Rohteile individuell für den Patienten bearbeitet werden können. Einfache geometrische Formen, durch Urformen hergestellt, sind zum Beispiel Zylinder, Quader oder Würfel. Diese Formen können direkt in den Defekt eingesetzt werden oder spanend bearbeitet und an den Defekt angepasst werden.

[0028] Je nach biomechanischem Anspruch an den Implantatort kann die Gesamtporosität des Formkörpers und damit die mechanische Festigkeit in gewissen Grenzen angepasst werden. Zunehmende Gesamtporosität führt zu einer abnehmenden mechanischen Festigkeit und umgekehrt. Allerdings ist zu beachten, dass bei diesen Stoffen ohne spezielle Verstärkung physikalische Grenzen in der mechanischen Festigkeit gesetzt sind, die dafür sprechen, nur wenig oder nicht belastete Indikationen zu behandeln. Dies ist ein genereller Nachteil der rein keramischen Knochenersatzmittel. Er kann durch Anwendung verschiedener Verstärkungsverfahren etwas gemindert werden, wie zum Beispiel Verbundbildung mit bioresorbierbaren Polymeren. So führt zum Beispiel das Tränken der porösen Struktur mit einer Lösung eines Polylactid zu einer deutlichen Erhöhung der Druckfestigkeit, was jedoch der Mikroporosität abträglich ist. Mit Einbußen muss man bei einem solchem Vorgehen auch bezüglich der Biokompatibilität des Materials rechnen.

[0029] Vorteilhaft kann eine Kombination des temporären Knochendefektfüllers mit einem oder mehreren Wirkstoffen aus der Gruppe der Antibiotika und/oder geeigneten Wachstumsfaktoren zur Förderung der Knochenheilung sein. Ein hoher Grad an Mikroporosität begünstigt die Adsorption dieser Materialien auf der Oberfläche, wobei die Kapillarkräfte eine langsame Abgabe der Wirkstoffe zum Beginn der Heilungsphase begünstigen. Eine Behandlung mit Wirkstoffen kann unmittelbar im Zusammenhang mit der Implantation zweckmäßig sein, wenn die Wirkstoffe keine ausreichende Langzeitstabilität aufweisen. Unempfindlichere Wirkstoffe können bereits während der Herstellung des temporären Knochendefektfüllers aufgebracht werden.

[0030] Die Erfindung wird nachfolgend an Ausführungsbeispielen näher beschrieben.

[0031] Für die Herstellung des temporären Knochendefektfüllers werden Bestandteile A, B, C, D, und E bereitgestellt. Dabei sind:

- Bestandteil A: Phasenreines β -Tricalciumphosphat mit einer mittleren Korngröße $d_{50} < 10 \mu\text{m}$;
 Bestandteil B: Phasenreines α -Tricalciumphosphat mit einer mittleren Korngröße $d_{50} < 10 \mu\text{m}$;
 Bestandteil C: Ein Gemisch aus Calciumhydrogenphosphat und Calciumcarbonat im Molverhältnis 2:1 mit einer mittleren Korngröße $d_{50} < 10 \mu\text{m}$
- und
- Bestandteil D: Ein thermisch rückstandsfrei ausbrennbarer Porenbildner zur Erzeugung von Mikroporen, hier Polyethylen, wird zerkleinert. Die Fraktion $d_{50} < 10 \mu\text{m}$ wird für die weiteren Arbeiten herangezogen.
- Bestandteil E: Ein thermisch rückstandsfrei ausbrennbarer Porenbildner mit polyedrischer Gestalt, hier Ammoniumcarbonat, wird zerkleinert und in verschiedene Kornfraktionen zerlegt. Die Fraktion von 710 bis 1000 μm wird für die weiteren Arbeiten herangezogen.

Ausführungsbeispiel 1

[0032] Die Bestandteile A, D und E werden in einem Masseverhältnis von A 60 Masse-%, D 10 Masse-% und E 30 Masse-% innig vermischt und zu einem Formkörper verpresst. Der Formkörper wird in einem elektrischen Ofen mit einer Aufheizgeschwindigkeit von 5 K/min bis auf 1250°C aufgeheizt, bei dieser Temperatur 3 Stunden belassen, anschließend mit Ofengeschwindigkeit auf eine Temperatur von 900°C überführt, bei dieser Temperatur 17 Stunden belassen und nachfolgend mit Ofengeschwindigkeit auf Raumtemperatur abgekühlt.

[0033] Der entstandene Sinterformkörper besitzt eine Gesamtporosität von 60 Vol.-%, Mikroporen einer durchschnittlichen Größe von 5 μm mit einem Anteil von 30 Vol.-% und Makroporen einer mittleren Größe von 500 μm und einem Anteil von 30 Vol.-%.

[0034] Die Röntgendiffraktometeraufnahme belegt die Phasenreinheit des β -Tricalciumphosphates. Der Sinterzustand erscheint für den vorgesehenen Anwendungszweck der Knochendefektfüllung hinreichend stabil. Der Sinterformkörper kann durch Zerkleinerung in Granulate verschiedener Kornverteilung umgewandelt, oder durch spanende Bearbeitung in entsprechende Formkörper überführt werden.

Ausführungsbeispiel 2:

[0035] Die Bestandteile B, D und E werden in einem Masseverhältnis von B 50 Masse-%, D 10 Masse-% und E 40 Masse-% innig vermischt und zu einem Formkörper verpresst. Der Formkörper wird in einem elektrischen Ofen mit einer Aufheizgeschwindigkeit von 5 K/min bis auf 1270°C aufgeheizt, bei dieser Temperatur 5 Stunden belassen, anschließend mit Ofengeschwindigkeit auf eine Temperatur von 950°C überführt, bei dieser Temperatur 15 Stunden belassen und nachfolgend mit Ofengeschwindigkeit auf Raumtemperatur abgekühlt.

[0036] Der entstandene Sinterformkörper besitzt eine Gesamtporosität von 70 Vol.-%, Mikroporen einer durchschnittlichen Größe von 5 μm mit einem Anteil von 30 Vol.-% und Makroporen einer mittleren Größe von 500 μm und einem Anteil von 40 Vol.-%.

[0037] Die Röntgendiffraktometeraufnahme belegt die Phasenreinheit des (β -Tricalciumphosphates. Der Sinterzustand erscheint für den vorgesehenen Anwendungszweck der Knochendefektfüllung hinreichend stabil. Der Sinterformkörper kann durch Zerkleinerung in Granulate verschiedener Kornverteilung umgewandelt, oder durch spanende Bearbeitung in entsprechende Formkörper überführt werden.

Ausführungsbeispiel 3:

[0038] Die Bestandteile C, D und E werden in einem Masseverhältnis von C 40 Masse-%, D 20 Masse-% und E 40 Masse-% innig vermischt und zu einem Formkörper verpresst. Der Formkörper wird in einem elektrischen Ofen mit einer Aufheizgeschwindigkeit von 5 K/min bis auf 1270°C aufgeheizt, bei dieser Temperatur 10 Stunden belassen, anschließend mit Ofengeschwindigkeit auf eine Temperatur von 900°C überführt, bei dieser Temperatur 10 Stunden belassen und nachfolgend mit Ofengeschwindigkeit auf Raumtemperatur abgekühlt.

[0039] Der entstandene Sinterformkörper besitzt eine Gesamtporosität von 75 Vol.-%, Mikroporen einer durchschnittlichen Größe von 5 μm mit einem Anteil von 35 Vol.-% und Makroporen einer mittleren Größe von 500 μm und einem Anteil von 40 Vol.-%.

[0040] Die Röntgendiffraktometeraufnahme belegt die Phasenreinheit des β -Tricalciumphosphates. Der Sin-

terzustand erscheint für den vorgesehenen Anwendungszweck der Knochendefektfüllung hinreichend stabil. Der Sinterformkörper kann durch Zerkleinerung in Granulate verschiedener Kornverteilung umgewandelt, oder durch spanende Bearbeitung in entsprechende Formkörper überführt werden.

[0041] Anhand der [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) wird der Strukturzustand des temporären Knochendefektfüllers näher veranschaulicht.

[0042] [Fig. 1](#) zeigt eine rasterelektronenmikroskopische Übersicht über eine Bruchfläche des temporären Knochendefektfüllers in 50-fachen Vergrößerung. Auf dem Bild sind die polyedrischen Makroporen in einem Größenbereich von 50 bis 1000 μm ersichtlich.

[0043] [Fig. 2](#) zeigt eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Mikroporosität in 3500-facher Vergrößerung. Sichtbar ist ein interkonnektierendes Netzwerk von Mikroporen in einem mittleren Größenbereich von 1 bis 10 μm .

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines synthetischen Füllmaterials für die Behandlung von Knochendefekten, wobei aus einem Gemisch aus Calciumphosphat und Porenbildnern ein Formkörper gepresst wird, **dadurch gekennzeichnet**, dass dem Gemisch zwei Porenbildner zugesetzt werden, wobei als ein Porenbildner zur Erzeugung großer Poren ein thermisch rückstandsfrei ausbrennbarer Porenbildner mit polyedrischer Gestalt und als ein Porenbildner zur Erzeugung kleiner Poren Polyethylen verwendet werden und das Gemisch zu einem Sinterformkörper verarbeitet wird, indem 60 Masse-% phasenreines β -Tricalciumphosphat mit einer mittleren Korngröße $d_{50} < 10\mu\text{m}$,

10 Masse-% zerkleinertes Polyethylen in einer Fraktion $d_{50} < 10\mu\text{m}$ und

30 Masse-% zerkleinertes Ammoniumcarbonat in einer Fraktion von 710 bis 1000 μm

innig vermischt und zu einem Formkörper verpresst werden, der Formkörper in einem elektrischen Ofen mit einer Aufheizgeschwindigkeit von 5 K/min bis auf 1250°C aufgeheizt und bei dieser Temperatur 3 Stunden belassen wird, anschließend mit Ofengeschwindigkeit auf eine Temperatur von 900°C überführt, bei dieser Temperatur 17 Stunden belassen und nachfolgend mit Ofengeschwindigkeit auf Raumtemperatur abgekühlt wird.

2. Verfahren zur Herstellung eines synthetischen Füllmaterials für die Behandlung von Knochendefekten, wobei aus einem Gemisch aus Calciumphosphat und Porenbildnern ein Formkörper gepresst wird, dadurch gekennzeichnet, dass dem Gemisch zwei Porenbildner zugesetzt werden, wobei als ein Porenbildner zur Erzeugung großer Poren ein thermisch rückstandsfrei ausbrennbarer Porenbildner mit polyedrischer Gestalt und als ein Porenbildner zur Erzeugung kleiner Poren Polyethylen verwendet werden und das Gemisch zu einem Sinterformkörper verarbeitet wird, indem

50 Masse-% phasenreines α -Tricalciumphosphat mit einer mittleren Korngröße $d_{50} < 10\mu\text{m}$

10 Masse-% zerkleinertes Polyethylen in einer Fraktion $d_{50} < 10\mu\text{m}$ und

40 Masse-% zerkleinertes Ammoniumcarbonat in einer Fraktion von 710 bis 1000 μm

innig vermischt und zu einem Formkörper verpresst werden, der Formkörper in einem elektrischen Ofen mit einer Aufheizgeschwindigkeit von 5 K/min bis auf 1270°C aufgeheizt wird, bei dieser Temperatur 5 Stunden belassen wird, anschließend mit Ofengeschwindigkeit auf eine Temperatur von 950°C überführt, bei dieser Temperatur 15 Stunden belassen und nachfolgend mit Ofengeschwindigkeit auf Raumtemperatur abgekühlt wird.

3. Verfahren zur Herstellung eines synthetischen Füllmaterials für die Behandlung von Knochendefekten, wobei aus einem Gemisch aus Calciumphosphat und Porenbildnern ein Formkörper gepresst wird, dadurch gekennzeichnet, dass dem Gemisch zwei Porenbildner zugesetzt werden, wobei als ein Porenbildner zur Erzeugung großer Poren ein thermisch rückstandsfrei ausbrennbarer Porenbildner mit polyedrischer Gestalt und als ein Porenbildner zur Erzeugung kleiner Poren Polyethylen verwendet werden und das Gemisch zu einem Sinterformkörper verarbeitet wird, indem

40 Masse-% eines Gemischs aus Calciumhydrogenphosphat und Calciumcarbonat im Molverhältnis 2:1 mit einer mittleren Korngröße $d_{50} < 10\mu\text{m}$,

20 Masse-% zerkleinertes Polyethylen in einer Fraktion $d_{50} < 10\mu\text{m}$ und

40 Masse-% zerkleinertes Ammoniumcarbonat in einer Fraktion von 710 bis 1000 μm

innig vermischt und zu einem Formkörper verpresst werden, der Formkörper in einem elektrischen Ofen mit einer Aufheizgeschwindigkeit von 5 K/min bis auf 1270°C aufgeheizt wird, bei dieser Temperatur 10 Stunden belassen wird, anschließend mit Ofengeschwindigkeit auf eine Temperatur von 900°C überführt, bei dieser Temperatur 10 Stunden belassen und nachfolgend mit Ofengeschwindigkeit auf Raumtemperatur abgekühlt

wird.

4. Temporärer Knochendefektfüller mit mikro- und makroporöser Struktur, bestehend aus phasenreinem β -Tricalciumphosphat, insbesondere hergestellt nach einem der vorhergehenden Verfahren, gekennzeichnet durch interkonnektierend verbundene Mikroporen einer mittleren Größe im Bereich von 0,5 bis 10 μm mit einem Anteil an der Gesamtporosität von 20 bis 50%, wenigstens teilweise interkonnektierend verbundene Makroporen einer mittleren Größe im Bereich von 50 bis 1000 μm bei einem Anteil an der Gesamtporosität von 50 bis 80%, wobei die nicht interkonnektierend verbundenen Makroporen über Mikroporen mit ihren Nachbarn verbunden sind, die Makroporen eine typisch polyedrische Gestalt aufweisen und die Gesamtporosität > 50 Vol.-% beträgt, wobei er als polyedrisches Granulat in abgestuften Größen zwischen 0,1 bis 10 mm vorliegt.

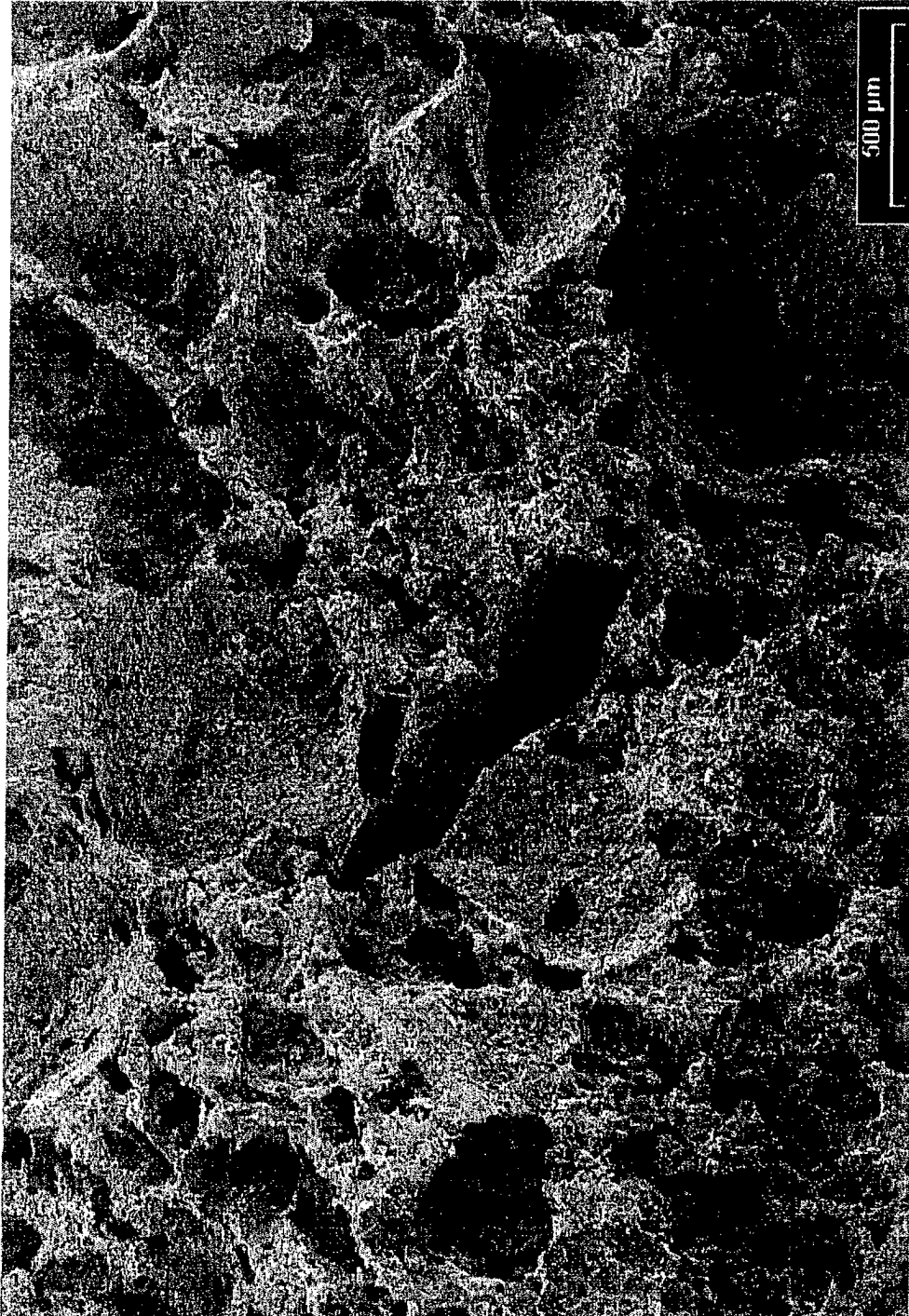
5. Temporärer Knochendefektfüller nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass dessen Gesamtporosität im Bereich von 60 bis 80 Vol.-% liegt.

6. Temporärer Knochendefektfüller nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass er als Sinterformkörper die Gestalt eines Zylinders, Quaders oder Würfels aufweist.

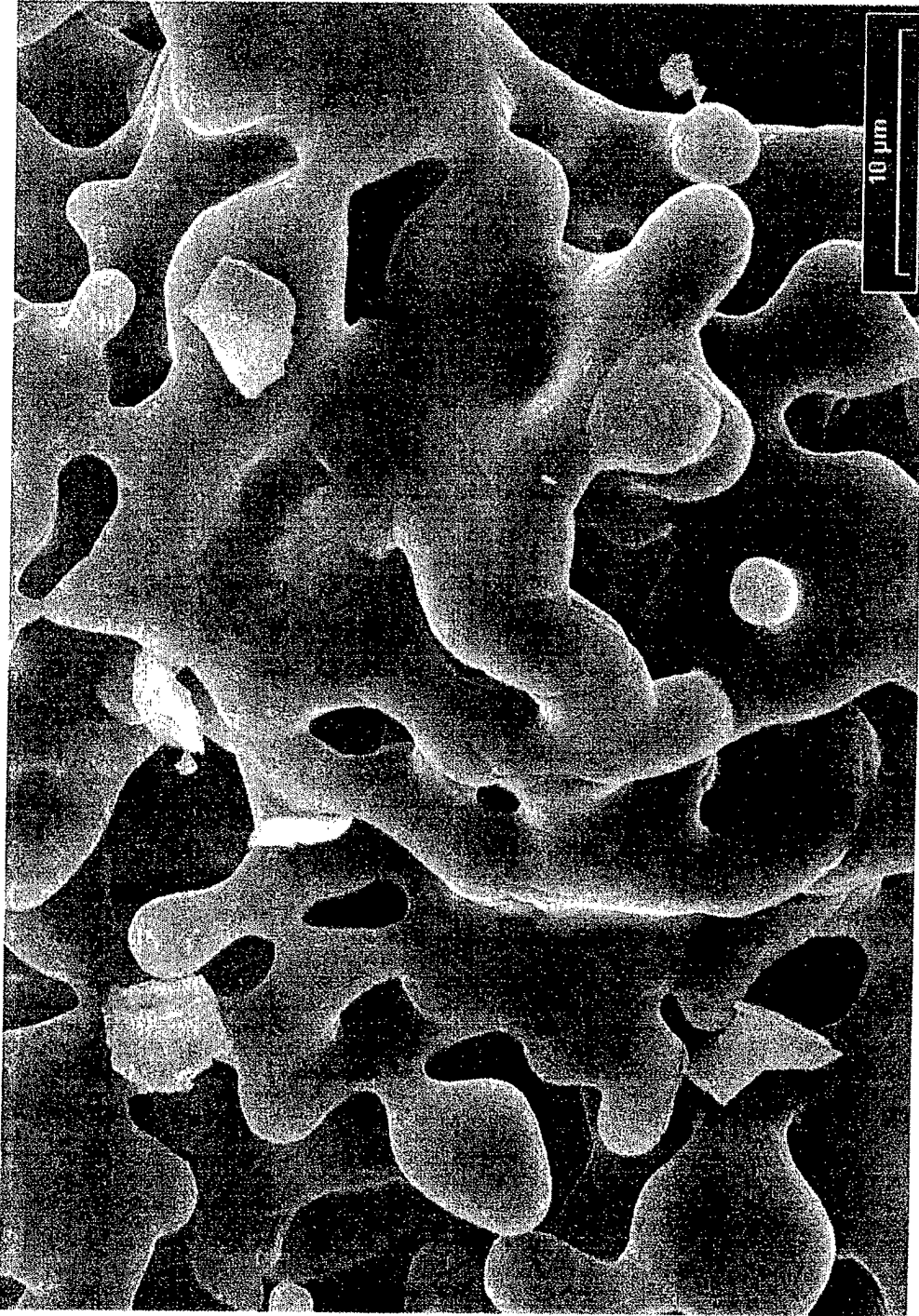
7. Temporärer Knochendefektfüller nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass er in Form eines patientenindividuellen Implantates bearbeitet ist.

8. Temporärer Knochendefektfüller nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass dieser mit einem Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch aus der Gruppe der Antibiotika und/oder zur Knochendefektheilung geeigneter Wachstumsfaktoren behandelt ist.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen



Figur 1



Figur 2