



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 667 394 A5

⑤① Int. Cl.⁴: A 61 L 27/00
A 61 L 25/00
A 61 F 2/28

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

②① Gesuchsnummer:	2249/85	⑦③ Inhaber: Kyocera Corporation, Yamashina-ku/Kyoto-shi (JP) Nitta Gelatine Co. Ltd., Yao-shi/Osaka-fu (JP)
②② Anmeldungsdatum:	28.05.1985	
③⑩ Priorität(en):	28.05.1984 JP 59-109020	⑦② Erfinder: Takaoka, Kunio, Ikeda-shi/Osaka-fu (JP)
②④ Patent erteilt:	14.10.1988	
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	14.10.1988	⑦④ Vertreter: Schmauder & Wann, Patentanwaltsbüro, Zürich

⑤④ Künstliches knochenbildendes Biomaterial und dieses enthaltendes Implantationsmaterial.

⑤⑦ Das künstliche knochenbildende Biomaterial ist eine Mischung aus einem knochenbildenden Faktor und einem Trägermaterial für diesen Faktor. Als Trägermaterial kommen Kollagene, deren Hydrolyseprodukte und Denaturierungsprodukte in Betracht. Die Herstellung erfolgt durch Vermischen einer das Trägermaterial enthaltenden Flüssigkeit mit einer den knochenbildenden Faktor enthaltenden Flüssigkeit. Mit der daraus resultierenden Mischung kann ein als Träger dienender Formkörper, z.B. aus Keramik, beladen, vorzugsweise imprägniert, werden.

Das so gebildete Implantationsmaterial gestattet einen raschen Ersatz verlorener oder zerstörter Knochenteile in einem lebenden Körper ohne irgendeine schädigende Einwirkung auf den Körper.

PATENTANSPRÜCHE

1. Als künstliches knochenbildendes Biomaterial eine Mischung aus einem knochenbildenden Faktor und einem Trägermaterial für diesen Faktor, wobei dieses Trägermaterial aus der aus Kollagenen, deren Hydrolyseprodukten und deren Denaturierungsprodukten bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

2. Biomaterial nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der knochenbildende Faktor ein aus Dunn's Osteosarkom oder aus menschlichen Osteosarkom abgetrennter und aufbereiteter knochenbildender Faktor ist.

3. Flüssige Lösung eines Biomaterials nach Anspruch 1.

4. Flüssige salzsaure Lösung eines Biomaterials nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der knochenbildende Faktor ein knochenbildender Faktor vom Menschen ist.

5. Flüssige salzsaure Lösung eines Biomaterials nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial Kollagen oder Gelatine ist.

6. Biomaterial nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es in Form eines Lyophilisats vorliegt.

7. Biomaterial nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es in Form eines gelierten Flüssigkeitsgemisches vorliegt.

8. Implantationsmaterial für eine Osteosynthese enthaltend

- ein künstliches knochenbildendes Biomaterial nach Anspruch 1; und
- einen Träger für dieses Biomaterial, wobei dieser Träger ein Formkörper aus einem keramischen Material, einem Metall oder einem Kunstharz ist und mit dem Biomaterial beladen ist.

9. Implantationsmaterial nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger ein Formkörper aus keramischem Hydroxylapatit oder aus Aluminiumoxydkeramik ist.

10. Implantationsmaterial nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger mit dem Biomaterial imprägniert ist.

11. Implantationsmaterial nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger das Biomaterial an seiner Oberfläche adsorbiert enthält.

12. Verfahren zur Herstellung eines Biomaterials nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das in Form einer Flüssigkeit vorliegende Trägermaterial mit dem in Form einer Flüssigkeit vorliegenden knochenbildenden Faktor vermischt.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass man als Trägermaterial Kollagen in salzsaure Lösung oder Gelatine in wässriger Lösung und als knochenbildenden Faktor einen aus menschlichem Osteosarkom durch Abtrennung und Aufbereitung erhaltenen knochenbildenden Faktor in gelöster Form verwendet.

14. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Gefriertrocknung des Flüssigkeitsgemisches, welches das Trägermaterial und den knochenbildenden Faktor enthält, vornimmt.

15. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass man das Flüssigkeitsgemisch, welches das Trägermaterial und den knochenbildenden Faktor enthält, in ein Gel überführt.

16. Verfahren zur Herstellung des Implantationsmaterials nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man den als Träger dienenden Formkörper aus Keramik, Metall oder Kunstharz mit einem knochenbildenden Biomaterial nach Anspruch 1, das nach dem Verfahren nach Anspruch 12 hergestellt ist und in Form des Gemisches der im Anspruch 12 genannten Flüssigkeiten vorliegt, zusammenbringt, derart, dass der Träger mit dem Biomaterial beladen wird.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass man als Träger einen Formkörper aus keramischem Hydroxylapatit oder aus Aluminiumoxydkeramik verwendet.

18. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass man den Träger durch Eintauchen in das das Biomaterial enthaltende Flüssigkeitsgemisch und gegebenenfalls Vakuumbehandlung imprägniert und danach das die Imprägnierung bildende Gemisch in ein Gel überführt und gefriertrocknet.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass man als letzten Verfahrensschritt eine Sterilisation mit Hilfe von Äthylenoxydgas vornimmt.

20. Implantationsmaterial nach Anspruch 8, hergestellt nach dem Verfahren nach Anspruch 18.

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft ein künstliches knochenbildendes Biomaterial, welches einen knochenbildenden Faktor enthält, und ein Implantationsmaterial, welches einen als Träger dienenden Formkörper, der mit dem Biomaterial beladen ist, enthält. Das Implantationsmaterial ist für die Verwendung in der Chirurgie, wie beispielsweise der orthopädischen Chirurgie und der Kieferchirurgie, geeignet, sowie Verfahren zur Herstellung des Biomaterials und des Implantationsmaterials.

Bisher entsprach es allgemeiner Praxis, wenn ein fehlender Teil eines Knochens in einem lebenden Körper künstlich ersetzt werden sollte, von einem bestimmten Bereich des Knochens des gleichen lebenden Körpers einen Teil zu entnehmen und diesen Teil dorthin zu transplantieren, wo ein Teil des Knochens fehlte. Eine derartige autoplastische Transplantation stellt aufgrund der ausgezeichneten biologischen Verträglichkeit mit dem Knochen, für den Ersatz geschaffen werden soll, das Optimum dar.

Es ist jedoch einleuchtend, dass die Knochenmenge, die für eine autoplastische Transplantation zur Verfügung steht, begrenzt ist und durch die Notwendigkeit, Knochen zu «sammeln», der chirurgische Eingriff vergrößert wird und beim Patienten starke Schmerzen verursacht werden. Aus diesem Grunde wurde in Fällen, in denen grosse Bereiche innerhalb eines Knochens fehlten, ein künstliches Biomaterial mit einer Affinität zum lebenden Körper, wie Metall oder Keramik, zum Ausfüllen der Fehlstelle und zum Befestigen von Material an der Fehlstelle in dem Knochen verwendet.

Derartige Biomaterialien hatten jedoch den Nachteil, dass sich eine rasche und ausreichend feste Verbindung des Biomaterials mit dem Knochen schwierig gestaltete. Es wird angenommen, dass diese Schwierigkeit hauptsächlich dadurch verursacht wurde, dass nicht in ausreichender Menge Knochensubstanz gebildet wird. Dementsprechend ist es schwierig, durch einen chirurgischen Eingriff unter Verwendung von herkömmlichem künstlichem Biomaterial rasch ein festes und hartes Gewebe des lebenden Körpers zu erhalten.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, die dem beschriebenen herkömmlichen künstlichen Biomaterial innewohnenden Nachteile zu eliminieren.

Die gestellte Aufgabe wird mittels des Biomaterials nach Anspruch 1 gelöst. Dieses besteht aus einer Mischung aus einem knochenbildenden Faktor und einem Trägermaterial für diesen Faktor. Das Trägermaterial ist aus der aus Kollagenen, deren Hydrolyseprodukten und Denaturierungsprodukten, insbesondere Gelatine, bestehenden Gruppe ausgewählt. Der knochenbildende Faktor kann ein knochenbildender Faktor von der Maus, ein aus Dunn's Osteosarkom

oder aus menschlichem Osteosarkom abgetrennter und aufbereiteter knochenbildender Faktor sein. Derartige knochenbildende Faktoren waren bisher als knochenbildende Bestandteile in biomedizinischen Kreisen bekannt. Der Faktor wird mittels des Trägermaterials fest gebunden, so dass er die Bildung von Knochen im lebenden Körper bewirken kann und das Trägermaterial selbst vom lebenden Körper adsorbiert wird.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Implantationsmaterial nach Anspruch 8. Der Formkörper dient dazu, um eine mechanische Verstärkung innerhalb des lebenden Körpers sicherzustellen. Wird das Implantationsmaterial dazu benutzt, fehlende Teile eines gebrochenen oder anderweitig verletzten Knochens zu ersetzen und zu fixieren, so begünstigt es dank des Gehaltes an dem Biomaterial ein rasches Wachstum und eine rasche Wiederherstellung des Knochens, indem es die Neubildung von Knochensubstanz mit ausreichender Festigkeit ermöglicht.

Wesentlicher Bestandteil des erfindungsgemässen künstlichen Biomaterials ist ein knochenbildender Faktor. Dieser Faktor ist eine Substanz, von der seit langem angenommen wurde, dass sie in einem lebenden Körper vorhanden ist.

Es wird angenommen, dass die Funktion des knochenbildenden Faktors darin besteht, extrazellulär auf undifferenzierte Mesenchymzellen einzuwirken und den Phänotyp der Zellen in Chondrozyten und Osteoblasten zu induzieren, um so lokal ein Knochengewebe zu bilden. Nach jahrelangen Forschungsarbeiten wurde ein Verfahren zur Abtrennung eines knochenbildenden Faktors (knochenbildender Faktor von der Maus) von Dunn's Osteosarkom und nachfolgender Reinigung des Faktors entwickelt. Dieses Verfahren und die damit hergestellte Substanz sind in *Bio-medical Research*, 2 (1981) (5) 466/471 beschrieben worden. Die Substanz ist ein basisches und hydrophobes Polypeptid mit einem Molekulargewicht von annähernd 20 000. Weiterhin ist es kürzlich gelungen, einen ähnlich bioaktiven knochenbildenden Faktor vom Menschen aus einem menschlichen Osteosarkom abzutrennen und zu reinigen, und zwar durch Transplantation auf Tiere mit Hilfe einer «Generation-zu-Generation»-Transplantation.

Der menschliche knochenbildende Faktor hat im wesentlichen die gleichen biochemischen Eigenschaften wie der aus dem oben erwähnten Osteosarkom erhaltene knochenbildende Faktor. Dementsprechend wird dieser menschliche knochenbildende Faktor für die Ausgestaltungen der Erfindungen im Hinblick auf die Antigenität bevorzugt.

Auf diese Weise entwickelt der menschliche knochenbildende Faktor im lebenden Körper eine knochenbildende Wirksamkeit. Dazu ist jedoch eine bestimmte Art von Trägermaterial, das eine Einbettung bilden kann, notwendig, um den Faktor in eine spezifische Region des lebenden Körpers zu leiten und dort eine Knochenbildung zu bewirken. Dabei wird das Ausmass der Knochenbildung durch die Menge des Trägermaterials, das den Faktor einschliesst und transportiert, reguliert. Diese Wirkung wird durch den als Träger dienenden Formkörper aus einem keramischen Material, z. B. keramischen Hydroxylapatit, einem Metall oder einem Kunstharz unterstützt. Dementsprechend werden, um einen Transport des knochenbildenden Faktors im lebenden Körper zu gewährleisten, die folgenden Trägermaterialien vorgesehen.

Das Trägermaterial enthält und transportiert den knochenbildenden Faktor und ermöglicht diesem, einen Knochen zu bilden, während der Träger ein Formkörper ist, auf oder in dem das Trägermaterial festgehalten wird und der die im Einzelfall notwendige Gestalt in Verbindung mit der notwendigen Festigkeit besitzt.

Es ist notwendig, dass das Trägermaterial folgende Eigenschaften aufweist:

- 1) es sollte, wenn in einen lebenden Körper eingebettet, keine Fremdkörperreaktion hervorrufen;
- 2) es sollte eine Affinität zu Knochen besitzen;
- 3) es sollte stets in industriellem Massstab rasch und zu niedrigem Preis verfügbar sein;
- 4) es sollte eine stabile Bindung mit dem knochenbildenden Faktor eingehen, ohne dessen Eigenschaften zu zerstören, und mit ihm in jedem beliebigen Verhältnis mischbar sein;
- 5) es sollte letztlich vom lebenden Körper absorbiert werden können; und
- 6) es sollte leicht an den als Träger dienenden Formkörper gebunden werden können.

Es ist notwendig, dass der Träger die folgenden Eigenschaften aufweist:

- 1) er sollte die unter den Ziffern 1 bis 4 erwähnten Eigenschaften des Trägermaterials besitzen;
- 2) die Eigenschaften des Trägers sollten während langer Zeit unverändert bleiben;
- 3) er sollte leicht eine physikalische Bindung mit dem Trägermaterial eingehen; und
- 4) er sollte eine grosse mechanische Festigkeit aufweisen.

Verschiedene Untersuchungen an Materialien für das Trägermaterial führten zu dem Ergebnis, dass Kollagene, deren Hydrolyseprodukte und Denaturierungsprodukte, insbesondere Gelatine, den gestellten Anforderungen genügen können.

- 30 Nebenbei sei bemerkt, dass es wohlbekannt ist, dass Kollagen, einschliesslich seiner Hydrolyseprodukte und Denaturierungsprodukte, ein Protein mit im allgemeinen niedriger Antigenität ist; ausserdem ist bekannt, dass die Hauptursache für die Antigenität von Kollagen im terminalen Peptidanteil liegt, welcher einen peripheren Endteil des Moleküls bildet. Dementsprechend ist solubilisiertes Kollagen, welches im wesentlichen keinen Telozeptidanteil aufweist und das durch Lösen und Aufbereiten von Kuhfell erhalten wird, indem man dieses einer bekannten Enzymbehandlung und einer Behandlung mit Alkalien unterwirft, als Trägermaterial für das erfindungsgemässe Biomaterial bevorzugt. Das Trägermaterial ist jedoch nicht auf solubilisiertes Kollagen beschränkt. Es ist leicht zu verstehen, dass Gelatine, die ein Denaturierungsprodukt von Kollagen ist, einschliesslich ihrer Abbauprodukte und Derivate, ebenfalls für die Ausführung der Erfindung geeignet ist.

- 50 Von den für den als Träger dienenden Formkörper verwendbaren Materialien, die den oben erwähnten Anforderungen genügen, kommen beispielsweise keramische Materialien, spezielle Metalle und Kunstharze in Betracht. Von diesen Materialien ist bekannt, dass sie für diesen Verwendungszweck hervorragend geeignet sind, da sie keine Fremdkörperreaktionen im lebenden Körper hervorrufen, eine Affinität zum lebenden Körper besitzen und eine hohe mechanische Festigkeit aufweisen. Von den oben erwähnten Materialien zeichnen sich die keramischen Materialien durch eine ausserordentlich gute Affinität zum lebenden Körper aus; sie sind in Tabelle I aufgeführt.

- 60 Zur Herstellung des Biomaterials nach Anspruch 1 wird, wie nachfolgend in den Ausführungsbeispielen 1 und 3 beschrieben, der knochenbildende Faktor mit dem Trägermaterial vermischt, während zur Herstellung des Implantationsmaterials, wie nachfolgend in den Beispielen 2 und 4 beschrieben, der Formkörper mit der oben erwähnten Mischung beladen wird. Dabei kann die Mischung entweder an der Oberfläche adsorbiert werden oder vorzugsweise als Imprägnierung dienen.

Von den in Tabelle I aufgeführten keramischen Materialien weisen die verschiedenen Arten von Aluminiumoxydkeramik das breiteste Anwendungsspektrum auf, üben keinen schädlichen Einfluss auf den lebenden Körper aus und zeichnen sich durch eine hohe Affinität zu diesem aus. Materialien mit hoher Affinität und hoher mechanischer Festigkeit sind Saphir (Al_2O_3) und Zirkonoxydkeramik (ZrO_2). Andere Materialien, wie Calciumphosphat ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) und Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})$), die dem lebenden Körper nahe verwandt sind, besitzen eine etwas geringere mechanische Festigkeit, sind aber durch ihre ausgezeichnete Assimilierbarkeit und ihr Haftvermögen gegenüber Knochen des lebenden Körpers gekennzeichnet. Welche von diesen keramischen Materialien optimal geeignet sind, hängt vom Ort

und der Art ihrer Verwendung ab. Entsprechend dem jeweiligen Verwendungszweck können keramische Materialien vom dichten Typ oder vom porösen Typ eingesetzt werden. Der als Minimum erforderliche Anteil des knochenbildenden Faktors im erfindungsgemässen Biomaterial differiert in Abhängigkeit vom Reinheitsgrad des knochenbildenden Faktors. Bei den nach der in der Literatur beschriebenen Methode erhältlichen Faktoren ist eine Knochenbildung bei einem Gewichtsverhältnis Kollagen:Faktor = 100:0,5 möglich. Um jedoch die Wirksamkeit in Bezug auf die Knochenbildung zu steigern und sicherzustellen, ist es erwünscht, ein Gewichtsverhältnis Kollagen:knochenbildender Faktor im Bereich von 100:1 bis 100:10 einzustellen. Das Gewichtsverhältnis soll jedoch nicht auf diesen Bereich festgelegt werden.

15

Tabelle I

Physikalische Eigenschaften Art des keramischen Materials	Biegefestigkeit (N mm ²)	Härte	Raumgewicht (ohne Wasser)	Widerstandsfähigkeit gegen- über Chemikalien, 95%-ige H ₂ SO ₄ , in siedender Flüssig- keit (mg/cm ² /Tag)
Aluminiumoxydkeramik (Al_2O_3)	32 640	1000 bis 2300	3,6 bis 4,0	0,1
Saphir (Al_2O_3)	71 400	2300 (H V)*	3,97	0,1
Zirkonoxyd (ZrO_2)	102 000	1250 (H V)*	5,9	0,8
Siliciumcarbid (SiC)	51 000	94 (HRC)**	2,2 bis 3,1	0,04
Siliciumnitrid (Si_3N_4)	51 000	87 bis 91 (HRC)**	2,9 bis 3,3	löslich in Säure. 0,42
Calciumphosphat $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	14 280	—	3,0 bis 3,05	löslich in Säure, schwer löslich in Base
Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)	6 120 bis 20 400	400 bis 600	3,06 bis 3,13	wie oben
Glaskeramik (Hydroxylapatit enthaltend)	15 300 bis 17 340	600 bis 700	etwa 3,5	wie oben

* Vickers-Härte

** Rockwell-Härte (Diamantkonus)

40

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen erläutert.

Beispiel 1

Die Hautschicht des Fells eines jungen Rindes wurde nach dem Reinigen und Aufschliessen mittels einer Hackmaschine in kleine Stücke geschnitten. Zu der so zerkleinerten Hautschicht wurde eine Salzsäurelösung zugesetzt und der pH-Wert auf 3 eingestellt. Danach wurde diese Lösung mit Pepsin in einer Menge von 2 Gew.-%, bezogen auf die Trockensubstanz, versetzt und die so erhaltene Lösung während 48 Stunden bei 20 °C digeriert. Die Lösung wurde filtriert und das Filtrat mit Natriumhydroxyd zur Einstellung eines pH-Wertes von 10 versetzt, um das Pepsin zu deaktivieren. Danach wurde der pH-Wert der Lösung auf 7 eingestellt. Die gebildeten Niederschläge wurden von der Lösung abgetrennt, gesammelt, gründlich mit Wasser gewaschen und erneut in einer Salzsäurelösung mit einem pH-Wert von 3 gelöst. Die Lösung wurde filtriert und durch erneute Zugabe von Natriumhydroxyd auf pH 7 eingestellt. Die gebildeten Niederschläge wurden von der Lösung abgetrennt, gesammelt und mit Wasser gewaschen. Danach wurden die Niederschläge erneut in einer Salzsäurelösung mit pH 3 gelöst, um ein gereinigtes Kollagen mit einer Konzentration von 3,0 mg/ml zu erhalten.

Danach wurde ein gereinigter knochenbildender Faktor vom Menschen, der nach der in der eingangs erwähnten Li-

teratur beschriebenen Methode erhalten worden war, in 0,01 n Salzsäure gelöst, um eine Lösung mit einer Konzentration von 1,0 mg/ml zu erhalten. Von der erhaltenen Lösung wurden 0,2 ml in ein Reagenzglas eingebracht, mit 1,0 ml der Kollagenlösung versetzt und gründlich gemischt. Die Mischung wurde gefriergetrocknet und mit Äthylenoxydgas sterilisiert, um ein Biomaterial zu erhalten.

Das Biomaterial wurde in den Rückenmuskel einer Maus eingepflanzt. Nach 3 Wochen wurde das implantierte Biomaterial entnommen, wobei festgestellt wurde, dass das Biomaterial durch 20 mg (Feuchtgewicht) Knochensubstanz ersetzt worden war.

55

Beispiel 2

Ein aus Hydroxylapatit hergestellter quadratischer Formkörper, dem jedoch vier Ecken fehlten, mit einer Seitenlänge von 5 mm, einer Dicke von 2 mm und einer Porosität von 40% oder eine aus Aluminiumoxydkeramik hergestellte Scheibe wurde in 1,2 ml der in Beispiel 1 beschriebenen gemischten Lösung aus Kollagen und knochenbildendem Faktor eingetaucht und einer Vakuumbehandlung unterworfen, um eine gute Durchdringung des Keramikformkörpers mit der gemischten Lösung zu erreichen. Danach wurde der Formkörper gefriergetrocknet und einer Gassterilisation unterworfen, um ein für eine Transplantation geeignetes Biomaterial zu erhalten. Das so erhaltene Biomaterial wurde in den Rückenmuskel einer Maus eingepflanzt, worauf

das implantierte Material nach 3 Wochen entnommen wurde. Es wurde festgestellt, dass auf der Oberfläche des zweiten Trägers ein Wachstum von Knochengewebe stattgefunden hatte. In diesem Fall war das bei Verwendung von Hydroxylapatit erzielte Ergebnis im wesentlichen das gleiche wie bei der Verwendung von Aluminiumoxydkeramik.

Beispiel 3

Aus Rinderknochen durch Anwendung einer normalen Kalkbehandlung erhaltene Gelatine (Viskosität: 44 mPa $\times$ s; Gallertfestigkeit: 253 Bloom; pH-Wert: 5,8; Feuchtigkeit: 11%) wurde in aufbereitetem Wasser gelöst, um eine Gelatinelösung mit einer Konzentration von 50 mg/ml zu erhalten.

0,2 ml salzsaure Lösung des in Beispiel 1 beschriebenen knochenbildenden Faktors wurde gründlich mit 1,0 ml der Gelatinelösung vermischt und über Nacht in einem Kühlschrank stehen gelassen, um die gemischte Lösung in ein Gel überzuführen. Das gelierte Material wurde in 100 ml einer Phosphorsäurepufferlösung (pH 7,2), welche 0,1% Glutaraldehyd enthielt, eingetaucht, dort während 16 Stunden bei 5°C gehalten und danach einer vernetzenden Behandlung unterworfen. Anschliessend wurde das gelierte Material aus der Pufferlösung entnommen, mit aufbereitetem Wasser gewaschen und danach einer Gefriertrocknung und einer Gassterilisation unterworfen, um ein für Transplantation geeignetes Biomaterial zu erhalten.

Das Biomaterial wurde in den Rückenmuskel einer Maus implantiert, wobei im wesentlichen das gleiche Ergebnis erzielt wurde wie in Beispiel 1.

Beispiel 4

Der in Beispiel 2 verwendete Formkörper aus Hydroxylapatit oder Aluminiumoxydkeramik wurde in 1,2 ml einer in der in Beispiel 3 beschriebenen Weise hergestellten gemischten Lösung von knochenbildendem Faktor und Gelatine eingetaucht und einer Vakuumbehandlung unterworfen, um eine gute Durchtränkung des Keramikformkörpers

mit der gemischten Lösung zu erreichen. Danach wurde der mit der Lösung durchtränkte Formkörper über Nacht in einem Kühlschrank stehen gelassen, um die Gelatine im Keramikformkörper in ein Gel überzuführen. Das gelierte Material, welches den Keramikformkörper enthielt, wurde in der gleichen Weise, wie in Beispiel 3 beschrieben, mit einer Phosphorsäurepufferlösung, welche Glutaraldehyd enthielt, behandelt, mit Wasser gewaschen, gefriergetrocknet und einer Gassterilisation unterworfen, um ein für Transplantationen geeignetes Biomaterial zu erhalten. Das so erhaltene Biomaterial lieferte das gleiche Ergebnis wie das aus Beispiel 2.

Wie aus den im vorhergehenden beschriebenen Ausführungsbeispielen ersichtlich ist, wurde gezeigt, dass bei dem künstlichen knochenbildenden Biomaterial und dem dieses enthaltenden Implantationsmaterial die biologische Funktion des knochenbildenden Faktors nur eine geringe Artenspezifität aufweist. Aufgrund dieser Beispiele kann angenommen werden, dass die Erfindung eine grosse Auswirkung in den klinischen Bereichen der orthopädischen Chirurgie und der Kieferchirurgie haben wird.

Zufälligerweise wurden in den Beispielen 2 und 4 Ausführungsformen beispielhaft beschrieben, bei denen der als Träger dienende Formkörper mit einer gemischten Lösung, welche das Trägermaterial und den knochenbildenden Faktor enthält, imprägniert und beladen wurde; es besteht jedoch die Möglichkeit, dass anstelle einer Imprägnierung und Beladung des Formkörpers mit der gemischten Lösung letztere nur am Formkörper adsorbiert wird. Diese Adsorption entspricht dem Zustand, bei dem die gemischte Lösung nur an der Oberfläche des Formkörpers gebunden ist, während im Falle der Imprägnierung und Beladung ein Zustand resultiert, bei dem die gemischte Lösung nicht nur an der Oberfläche des Formkörpers sondern auch in seinem Inneren, d. h. in der Masse, gebunden ist. Der Unterschied zwischen den beiden Zuständen ist lediglich ein Unterschied im Ausmass der Knochenbildung.

Ausser den in den Beispielen beschriebenen Ausführungsformen sind im Rahmen der Erfindung zahlreiche weitere Ausgestaltungen möglich.